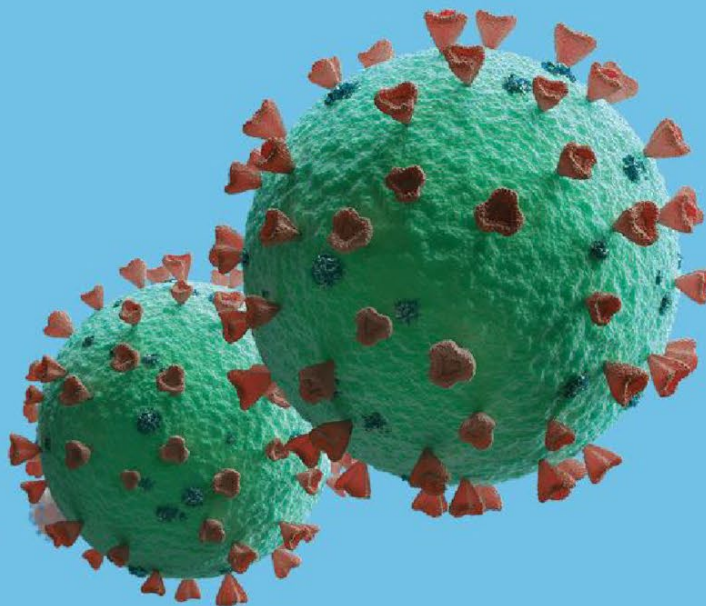


# L'APPROCCIO DELLA MEDICINA FUNZIONALE AL COVID-19

## DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche  
Dottorato in Scienze Farmaceutiche  
Consulente scientifico  
[loretta.bolgan@gmail.com](mailto:loretta.bolgan@gmail.com)



FEDERAZIONE  
RINASCIMENTO  
ITALIA

[rinascimentoitalia.it](http://rinascimentoitalia.it)

## Sommario

<b>AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI SPECIFICI PER I VIRUS .....</b>	<b>2</b>
Meccanismo d'azione degli agenti nutraceutici .....	2
QUERCETINA.....	5
CURCUMINA.....	5
EPIGALLOCATECHINA GALLATO (EGCG) .....	6
N-ACETILCISTEINA (NAC) .....	6
RESVERATROLO.....	7
VITAMINA D.....	7
MELATONINA.....	8
VITAMINA A.....	8
SAMBUCO.....	9
PALMITOILETANOLAMIDE (PEA) .....	9
VITAMINA C.....	9
ZINCO .....	11
BETA GLUCANI .....	11
FUNGHI.....	12
ZUCCHETTO [SKULLCAP] CINESE (SCUTELLARIA BAICALENSIS) .....	12
LIQUIRIZIA (SPECIE GLYCYRRHIZA) .....	12
ANDROGRAPHIS PANICULATA .....	13
ASTRAGALUS MEMBRANACEUS.....	13
BERBERINA .....	14
ECHINACEA (SPECIE ECHINACEA) .....	14
LUTEOLINA.....	15
<b>MEDICINA TRADIZIONALE CINESE E AYURVEDICA UTILIZZATA NEI PAZIENTI COVID-19 .....</b>	<b>15</b>
Medicina Tradizionale Cinese .....	15
Medicina Ayurvedica.....	18
<b>LATTOFERRINA, OVOTRANSFERRINA E LISOZIMA .....</b>	<b>19</b>
Lattoferrina.....	19
Ovotransferrina.....	19
Lisozima.....	19
Prospettive future.....	19
<b>RAME E SELENIO OLIGOELEMENTI .....</b>	<b>20</b>
IL RAME .....	20
IL SELENIO.....	22
COME RINFORZARE IL SISTEMA IMMUNITARIO.....	24
RELAZIONE TRA L'ASSUNZIONE DI 10 MICRONUTRIENTI E I DATI EPIDEMIOLOGICI PER COVID-19 .....	24
<b>PROBIOTICI, PREBIOTICI E SIMBIOTICI.....</b>	<b>27</b>
Probiotici e COVID-19.....	29
Gli immunobiotici.....	31
Zinco .....	32
Vitamina D.....	33
<b>STRESS OSSIDATIVO E ANTIOSSIDANTI .....</b>	<b>34</b>
Il sistema redox Glutazione-acido ascorbico .....	34
Albumina .....	40
<b>PROTOCOLLI DI MEDICINA INTEGRATA.....</b>	<b>41</b>
DOTT. GIUSEPPE DI BELLA .....	41
DOTT.SSA DORIS LOH .....	42
VITAMINA C – ACIDO ASCORBICO (AA) .....	43
MELATONINA (MEL).....	46
DOTT. GIANNANTONIO FACCHINETTI.....	47
DOTT. MASSIMO CITRO .....	47
<b>PROFILASSI E CURA COVID-19 CON RIMEDI OMEOPATICI.....</b>	<b>47</b>
DOTT. STEFANO GANDUS – DOTT.SSA ENZA ROSASPINI E DOTT.SSA ALESSANDRA DASSORI.....	47
DOTT DIEGO TOMASSONE.....	50

## AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI SPECIFICI PER I VIRUS

La seguente discussione e tavole annesse sono estratte dal sito *The Institute for Functional Medicine* (IFN) e in particolare dalla sezione [COVID-19: Functional Medicine Resources](#).<sup>1</sup> Le raccomandazioni riportate sono degli esperti di medicina funzionale che le hanno redatte sulla base della loro esperienza clinica.<sup>2</sup>

Questo documento discute i meccanismi d'azione di una serie di diversi agenti botanici e nutraceutici considerati **immunoadiuvanti**, cioè come sostanze che agiscono per accelerare, prolungare o migliorare le risposte immunitarie antigene-specifiche potenziando o modulando la risposta immunitaria.<sup>[1]</sup>

### Meccanismo d'azione degli agenti nutraceutici

Un coronavirus come SARS-CoV-2 può essere mortale a causa della sua capacità di stimolare una parte della risposta immunitaria innata chiamata inflammasoma, che può causare il rilascio incontrollato di citochine pro-infiammatorie, portando ad una tempesta di citochine e un grave, a volte irreversibile, danno all'epitelio respiratorio.<sup>[2]</sup> È stato dimostrato da studi recenti che il virus SARS-CoV-2 attiva l'inflammasoma NLRP3.<sup>[3,4]</sup>

Un articolo di revisione del 2016<sup>[5]</sup> intitolato "*Composti naturali come regolatori della produzione di IL-beta mediata dall'inflammasoma NLRP3*" osserva che "resveratrolo, curcumina, EGCG [epigallocatechina gallato] e quercetina sono potenti inibitori della produzione di IL-1beta mediata dall'inflammasoma NLRP3, che agiscono tipicamente in più di un elemento delle vie coinvolte. Tuttavia, va notato che questi polifenoli hanno un effetto biologico ancora più ampio, poiché influenzano una varietà di vie di segnalazione". Ad esempio, questi polifenoli modulano la sovraregolazione di NF-kB, utile per contrastare l'iperinfiammazione da COVID-19".<sup>[6]</sup>

Un preprint pubblicato il 23 marzo 2020, ha identificato la capacità dei composti bioattivi vegetali di inibire la proteasi principale COVID-19 (M<sup>pro</sup>),<sup>[7]</sup> necessaria per la replicazione virale. C'è molto interesse intorno alla recente identificazione di M<sup>pro</sup>, quale potenziale bersaglio attuale di farmaci. Caempferolo, quercetina, luteolina-7-glucoside, demetossicurcumina, naringenina, apigenina-7glucoside, oleuropeina, curcumina, catechina ed epicatechina-gallato sono stati identificati come i composti naturali con il miglior potenziale per agire come inibitori di COVID-19 M<sup>pro</sup>. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per dimostrare la loro efficacia, questo studio fornisce la plausibilità biologica e il supporto meccanicistico (inibizione della proteasi SARS-CoV-2) per giustificare l'uso.

Per questi motivi, gli esperti dell'IFN raccomandano i seguenti composti, a dosaggi standard, per prevenire l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, per diminuire l'attivazione di NF-kB e per inibire la replicazione di SARS-CoV-2. Non esiste letteratura per supportare un regime di un singolo rispetto a più agenti. La raccomandazione è di utilizzare un dosaggio più elevato e/o più agenti quando fattori contestuali del paziente (ad es. desiderio del paziente, infiammazione preesistente, comorbidità multiple, rischio più elevato, ecc.) e/o decisioni terapeutiche giustificano tale uso.

Pianta medicinale o principio attivo	posologia
Andrographis paniculata	Estratto standardizzato (tipicamente al 30% di andrografolidi) 100-600 mg al giorno, il più delle volte somministrato in combinazione con altri preparati a base di erbe.
Astragalus membranaceus	L'intervallo di dosaggio varia tra 1 e 20 grammi al giorno, a seconda della percentuale di astragalosidi e altri polisaccaridi immunoattivi. In Cina, di solito è sotto forma di polvere di radice essiccata.
Berberina	500 mg / 2-3 volte al dì

<sup>1</sup> <https://www.ifm.org/news-insights/the-functional-medicine-approach-to-covid-19-virus-specific-nutraceutical-and-botanical-agents/>

La letteratura di riferimento è riportata alla fine del documento e le citazioni nel testo sono indicate con i numeri in apice tra parentesi quadre in rosso

<sup>2</sup> Evans JM, Luby R, Lukaczer D, et al.

The Functional Medicine Approach to COVID-19: Virus-Specific Nutraceutical and Botanical Agents.

Integr Med (Encinitas). 2020;19(Suppl 1):34-42.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7482149/>

Beta glucani	250-500 mg / al dì
Scutellaria baicalensis	750-1.500 mg al giorno standardizzati in flavonoidi, baicalina o baicaleina. Data la variabilità della standardizzazione, si suggerisce di basare le istruzioni di dosaggio sulla ricerca di estratti standardizzati specifici.
Curcumina	500-1000 mg / 2 x dì
Echinacea	Data la varietà di principi attivi nelle varie specie e la variabilità dei processi di estrazione, si suggerisce di personalizzare le istruzioni di dosaggio sulla base della ricerca di specifiche specie di Echinacea.
Eldeberry (Sambucus nigra)	500 mg per os / al dì
Epigallocatechina gallato (EGCG) o tè verde	Tè verde: 4 tazze al giorno EGCG 225 mg per os / al dì
Funghi medicinali	Data la varietà di principi attivi nei funghi e la variabilità dei processi di estrazione, si suggerisce di personalizzare le istruzioni di dosaggio in base alla ricerca di specifici generi e specie di funghi
Liquirizia (specie Glycyrrhiza)	Radice di liquirizia standardizzata in glicirrizina: 200-400 mg al giorno in dosi frazionate. Uso a breve termine: <4 settimane.
Luteolina	100-200 mg /2-3 volte al dì
Melatonina	5-20 mg / alla sera
N-acetilcisteina	600-900 mg / 2 x dì
Palmitoiletanolamide (PEA)	Prevenzione: 300 mg per os / 2 x dì Trattamento: 600-900 mg / 3 al dì per 2 settimane
Quercitina	1000 mg (per os) / 2 x dì Fitosoma * 500 mg / 2 x dì
Resveratrolo	100-150 mg per os / 2 x dì
Vitamina A	10.000-25.000 UI / al dì
Vitamina C	1-3 g per os / al dì
Vitamina D	5000 UI per os / al dì
Zinco (acetato, citrato, picolinato, glicinato) Zinco gluconato (come losanga)	30-60 mg per os al dì divisi in più dosi

\* Un fitosoma è un complesso costituito da un principio attivo naturale e un fosfolipide: si impiega per migliorare la biodisponibilità dei principi attivi poco biodisponibili. Componenti attivi troppo polari non sono in grado di superare la barriera lipidica della pelle o del canale alimentare ed essere assorbiti. Il fitosoma serve a ridurre la polarità delle sostanze attive rendendole così più assorbibili.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> <https://www.lerboristeria.com/glossario/fitosoma.php>

Nella seguente tabella è riassunto il principale meccanismo d'azione di alcuni integratori alimentari: <sup>4</sup>

INTEGRATORE	FUNZIONI
<b>VITAMINA C</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sintesi del collagene nel tessuto connettivo</li> <li>2. Attività antiossidante</li> <li>3. Regolazione della sintesi del DNA e della metilazione degli istoni</li> <li>4. Immunomodulazione di:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- effetto stimolante sulla formazione di IFN,</li> <li>- supporto della proliferazione linfocitaria,</li> <li>- potenziamento della capacità fagocitica dei neutrofili</li> </ul> </li> <li>5. Migliora l'immunità innata dell'epitelio alveolare di tipo II tramite l'inibizione della secrezione di lattato</li> </ol>
<b>VITAMINA D</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Immunomodulazione mediante sottoregolazione delle citochine proinfiammatorie</li> <li>2. Riduzione del danno polmonare acuto mediante effetti inibitori sulle vie di segnalazione dell'angiopoietina-2/Tie-2 e della renina-angiotensina (La via di segnalazione dell'angiopoietina-Tie è un'importante via di segnalazione vascolare coinvolta nell'angiogenesi, nella stabilità vascolare e nella quiescenza)</li> <li>3. Modulazione del sistema immunitario innato</li> <li>4. Modulazione del sistema immunitario adattativo mediante:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- La soppressione delle risposte Th1</li> <li>- L'induzione delle cellule T regolatorie</li> </ul> </li> <li>5. "Omeostasi respiratoria" locale per induzione del rilascio di alcuni peptidi antimicrobici</li> <li>6. Preserva le giunzioni cellulari</li> <li>7. Consolidamento dell'immunità cellulare</li> <li>8. Riduzione della tempesta di citochine grazie agli effetti sul rilascio di TNF-<math>\alpha</math> e IFN-<math>\gamma</math></li> </ol>
<b>MELATONINA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attività antiossidante mediante:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutralizzazione intracellulare di radicali idrossilici e perossilici,</li> <li>- potenziamento indiretto delle attività enzimatiche antiossidanti (inclusi glutazione perossidasi, glutazione reduttasi, superossido dismutasi e catalasi)</li> </ul> </li> <li>1. Effetto antinfiammatorio prevenendo il rilascio di citochine proinfiammatorie</li> <li>2. Probabile ruolo nella soppressione della tempesta di citochine iniziale</li> <li>3. Effetto sul sistema immunitario e sulle cellule respiratorie tramite la modulazione delle vie di segnalazione del calcio</li> <li>4. Effetto sull'angiogenesi tramite vie di segnalazione infiammatorie</li> <li>5. Proprietà anti-vascolare del fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF)</li> <li>6. Inibizione della piroptosi</li> </ol>
<b>SELENIO</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attività antiossidante attraverso l'incorporazione nelle selenoproteine</li> <li>2. Colpisce diversi tipi di risposte immunitarie, inclusa l'espressione di proteine infiammatorie e citochine</li> <li>3. Effetto sull'interazione di attacco virus-cellula ospite</li> <li>4. Inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina</li> <li>5. Attività antinfiammatoria</li> <li>6. Proprietà anti-coagulazione</li> </ol>
<b>N-ACETILCISTEINA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Potenziale antiossidante, come substrato limitante nella sintesi del glutazione</li> <li>2. Ruolo nell'aumentare il numero di cellule immunitarie</li> </ol>
<b>ZINCO</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mantenimento dell'immunità adattativa e innata</li> <li>2. Importante cofattore per diversi enzimi coinvolti nella funzione del sistema immunitario</li> </ol>

<sup>4</sup> Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, et al.

The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19.

Eur J Pharmacol. 2020;887:173530. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173530

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462519/>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Ruolo nella proliferazione, differenziazione e maturazione dei linfociti e di altri leucociti</li> <li>4. Regolazione e formazione di risposte infiammatorie</li> <li>5. Effetto sui processi biologici virali compresa la replicazione e la traduzione delle proteine virali</li> <li>6. Attività antivirale stimolata dalla secrezione di interferone α</li> </ol> |
|--|--|

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462519/>

### QUERCETINA



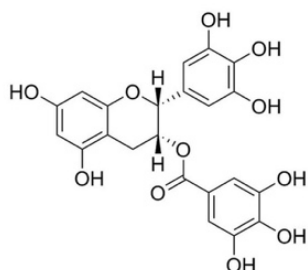
La quercetina ha dimostrato di avere effetti antivirali sia contro l'RNA (ad esempio, influenza e coronavirus) che contro i virus a DNA (ad esempio, herpesvirus). La quercetina ha un ruolo pleiotropico come antiossidante e antinfiammatorio. <sup>[5]</sup> [8-17]

### CURCUMINA



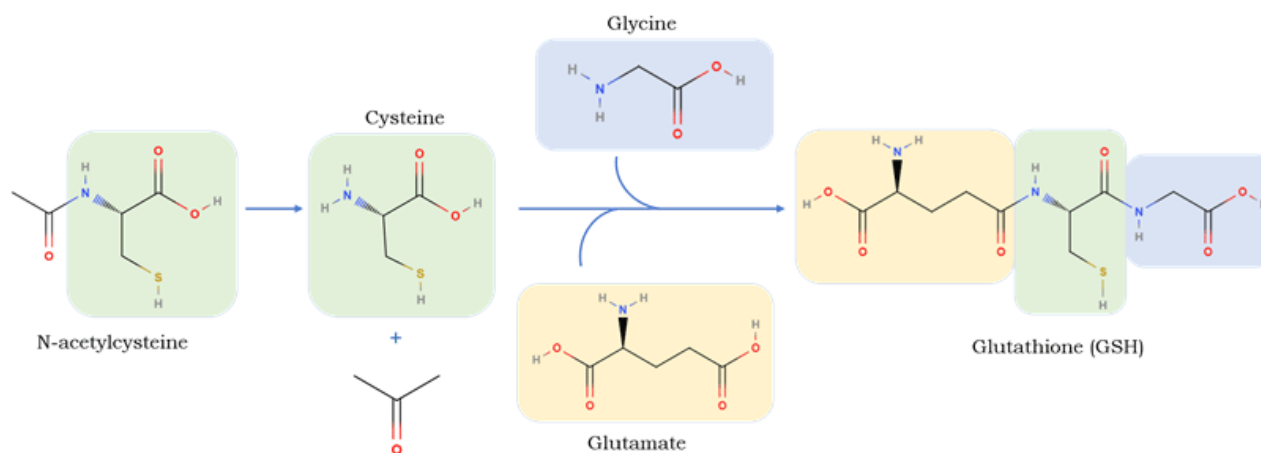
È stato dimostrato che la curcumina modula l'inflammasoma NLRP3, [5] e un preprint suggerisce che la curcumina può colpire la proteasi principale di SARS-CoV-2 per ridurre la replicazione virale. [18-27]

### EPIGALLOCATECHINA GALLATO (EGCG)



È stato dimostrato che il tè verde, oltre a modulare l'inflammasoma NLRP3 e colpire la proteasi principale (M<sup>pro</sup>) [7] di SARS-CoV-2 per ridurre la replicazione virale, previene l'influenza negli operatori sanitari. Da segnalare un potenziale rischio di epatotossicità [28-35].

### N-ACETILCISTEINA (NAC)



<https://www.psychiatrictimes.com/view/exploring-n-acetylcysteine-in-psychiatry>

La N-acetilcisteina promuove la produzione di glutathione, che ha dimostrato essere protettivo nei roditori infettati dall'influenza. In uno studio clinico controllato di sei mesi poco noto che ha arruolato 262 soggetti principalmente anziani, quelli che ricevevano 600 mg di NAC due volte al giorno, rispetto a quelli che ricevevano placebo, hanno sperimentato un numero significativamente inferiore di episodi simil-influenzali e giorni di allettamento. [36-41]

## RESVERATROLO



Il resveratrolo, un polifenolo presente in natura, mostra molti effetti benefici sulla salute. È stato dimostrato che modula l'inflammasoma NLRP3. <sup>[5]</sup> e ha attività in vitro contro il MERS-CoV. <sup>[43-51]</sup>

## VITAMINA D

Alimento	Contenuto di vitamina D in UI
Latte	3-40/L
Burro	35/100 g
Yogurt	89/100 g
Formaggi	12-44/100 g
Funghi shiitake freschi	100/100 g
Funghi shiitake secchi	1660/100 g
Tuorlo d'uovo	20-25/tuorlo
Gamberetti	152/100 g
Fegato di manzo	15-50/100 g
Tonno, sardine, salmone, sgombro in scatola	224-332/100 g
Salmone rosa con lisca in scatola	624/100 g
Salmone, sgombro cotto	345-360/100 g
Sgombro dell'atlantico (crudo)	360/100 g
Aringa dell'atlantico (cruda)	1628/100 g
Aringa affumicata	120/100 g
Aringa sottoaceto	680/100 g
Merluzzo	44/100 g
Olio di fegato di merluzzo	175/g – 1360/cucchiaino

Fonte Misra M et al. Pediatrics 2008; 122: 398-417

La vitamina D attivata, 1,25 (OH) D, è un ormone steroideo e agisce come modulatore del sistema immunitario riducendo l'espressione delle citochine infiammatorie e aumentando la funzionalità dei macrofagi. La vitamina D stimola anche l'espressione di potenti peptidi antimicrobici (AMPs), presenti nei neutrofili, nei monociti, nelle cellule natural killer e nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie. <sup>[54]</sup> La vitamina D aumenta anche i peptidi anti-patogeni attraverso le defensine e ha un duplice effetto grazie alla soppressione della superinfezione. Le prove suggeriscono che l'integrazione di vitamina D può prevenire le infezioni delle vie respiratorie superiori. <sup>[55-72]</sup>



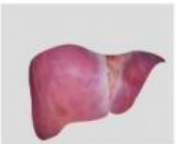
## MELATONINA



È stato dimostrato che la melatonina ha un effetto inibitorio sull'inflammasoma NLRP3. <sup>[94]</sup> Ciò non è passato inosservato alla comunità di ricerca sul COVID-19, con due articoli pubblicati di recente che propongono l'uso della melatonina come agente terapeutico nel trattamento di pazienti con COVID-19. <sup>[84,85] [86-94]</sup>

## VITAMINA A

Alimenti ricchi di **vitamina A** (µg/100g)

				<b>Albicocca</b> 360 µg
				<b>Burro</b> 930 µg
				<b>Fegato</b> 16000 µg
				<b>Peperoncini</b> 824 µg
				<b>Olio di fegato di merluzzo</b> 18000 µg
				<b>Pomodoro</b> 610 µg
				<b>Fontina</b> 420 µg
				<b>Mango</b> 533 µg
				<b>Spinaci</b> 485 µg
				<b>Peperoni</b> 424 µg
				<b>Zucca</b> 580 µg
				<b>Uova</b> 640 µg
				<b>Carote</b> 1100 µg
				<b>Latte</b> 75 µg
				<b>Melone</b> 189 µg
				<b>Prezzemolo</b> 943 µg


 BENESSERE360.COM

©

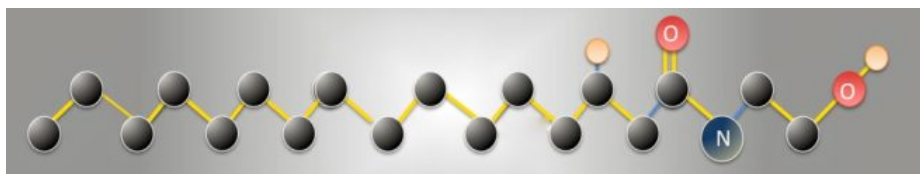
La vitamina A è un micronutriente fondamentale per mantenere la vista, promuovere la crescita e lo sviluppo e proteggere l'epitelio e l'integrità del muco nel corpo. La vitamina A è nota come vitamina anti-infiammatoria a causa del suo ruolo fondamentale nel migliorare la funzione immunitaria. E' coinvolta nello sviluppo del sistema immunitario e svolge ruoli regolatori nelle risposte immunitarie cellulari e nei processi immunitari umorali attraverso la modulazione delle cellule T helper, le IgA e la produzione di citochine. La vitamina A ha dimostrato un effetto terapeutico nel trattamento di varie malattie infettive. Va usata con cautela in gravidanza. <sup>[95-102]</sup>

## SAMBUCO



Il sambuco (*Sambucus nigra*) è presente in molte preparazioni medicinali e ha un uso storico diffuso come pianta medicinale antivirale. <sup>[103]</sup> Sulla base della ricerca sugli animali, il sambuco è probabilmente più efficace nella prevenzione e nelle infezioni iniziali da virus respiratori. <sup>[104]</sup> Uno studio in vitro ha riportato un aumento dei livelli di TNF-alfa correlato a una specifica preparazione commerciale di bacche di sambuco <sup>[105]</sup> che ha portato alcuni ricercatori a mettere in guardia sul fatto che il suo uso potrebbe innescare una "tempesta di citochine". Tuttavia, questi dati non sono stati confermati quando lo stesso gruppo ha eseguito studi simili pubblicati nel 2002. <sup>[106]</sup> Pertanto, questi dati suggeriscono che è altamente improbabile che il consumo di prodotti di sambuco adeguatamente preparati (da bacche o fiori) contribuisca a un esito avverso correlato alla sovrapproduzione di citochine o porti a una risposta avversa in qualcuno infettato da COVID-19. <sup>[107-114]</sup>

## PALMITOILETANOLAMIDE (PEA)



È uno degli acidi grassi saturi più comuni negli animali e nelle piante e prende il nome dal fatto che si trova nell'olio di palma

La PEA è un derivato naturale dell'acido palmitico antinfiammatorio che si interfaccia con il sistema endocannabinoide. C'è stato un esito significativamente favorevole in cinque dei sei studi in doppio cieco controllati con placebo che hanno esaminato la malattia respiratoria acuta dovuta all'influenza. <sup>[115]</sup> Il dosaggio era generalmente di 600 mg tre volte al giorno per un massimo di tre settimane. Esistono molteplici meccanismi di azione associati alla PEA, dall'inibizione di TNF-alfa e NF-κB alla stabilizzazione dei mastociti. Nell'influenza, si pensa che la PEA agisca attenuando la tempesta di citochine potenzialmente fatale. <sup>[116-119]</sup>

## VITAMINA C

La vitamina C contribuisce alla difesa immunitaria supportando varie funzioni cellulari sia del sistema immunitario innato che di quello adattativo. La vitamina C si accumula nelle cellule fagocitiche, come i neutrofili, e può aumentare la chemiotassi, la fagocitosi, la generazione di specie reattive dell'ossigeno e, in ultima analisi, l'uccisione microbica. L'integrazione con vitamina C sembra essere in grado sia di prevenire che di curare le infezioni respiratorie e sistemiche. <sup>[120-121]</sup> La vitamina C è stata utilizzata nelle unità di terapia intensiva ospedaliera per trattare l'infezione da COVID-19.

Per approfondire si consiglia la lettura del libro del dott. Roberto Gava



## INDICE DEL LIBRO

Introduzione

Capitolo 1 – Patogenicità dell'ambiente in cui viviamo

Capitolo 2 – Essenzialità della Vitamina C

Capitolo 3 – Assorbimento, metabolismo ed eliminazione

Capitolo 4 – Effetti farmacologici della Vitamina C

Capitolo 5 – Effetti clinici della Vitamina C

Capitolo 6 – Fonti di Vitamina C

Capitolo 7 – Come devono essere preparati gli alimenti per conservare la Vitamina C?

Capitolo 8 – Condizioni fisiopatologiche con carenza di Vitamina C

Capitolo 9 – Sintomi da carenza di Vitamina C

Capitolo 10 – Quanta Vitamina C dobbiamo assumere?

Capitolo 11 – Quali integratori di Vitamina C scegliere?

Capitolo 12 – Utilizzo preventivo della Vitamina C

Capitolo 13 – Uso curativo della Vitamina C a dosi moderate

Capitolo 14 – Uso curativo della Vitamina C a dosi elevate

Capitolo 15 – La Vitamina C ad alte dosi nel co-trattamento del cancro

Capitolo 16 – Effetti indesiderati della Vitamina C

Capitolo 17 – Effetti sulla funzione riproduttiva

Capitolo 18 – Interazioni farmacologiche

Capitolo 19 – Controindicazioni

Capitolo 20 – Precauzioni d'uso

Capitolo 21 – Posologia e modalità di somministrazione

Capitolo 22 – Personalizzazione del trattamento

Capitolo 23 – Usi industriali della Vitamina C

Capitolo 24 – Associazioni consigliate

Conclusioni

Bibliografia

Alimenti ricchi di **vitamina C** - in 100 g

	<b>Acerola</b> 1678 mg		<b>Peperoni gialli</b> 182,5 mg		<b>Timo</b> 160 mg
	<b>Peperone piccante</b> 144 mg		<b>Prezzemolo</b> 133 mg		<b>Peperoni rossi</b> 128 mg
	<b>Broccoli</b> 889 mg		<b>Cavoletti di Bruxelles</b> 85 mg		<b>Zafferano</b> 81 mg

## ZINCO

**LO ZINCO NEGLI ALIMENTI**  
(mg/100 g)

Ostriche Atlant.	74,7	Carne di vitello	2,8
Germe di grano	14,3	Grano tenero	2,7
Carne di manzo	6,2	Ceci	2,7
Cacao in polvere	5,6	Farina grano integrale	2,4
Formaggio	4,0	Pollo	2,4
Fiocchi di avena	3,4	Pane integrale	1,8
Fumento duro	3,4	Riso integrale	1,8
Piselli secchi	3,2	Pane di segale	1,6
Lenticchie	3,1	Farina grano semintegr.	1,5
Noci (inglesi)*	3,1	Uova 2 da 50 g	1,0
Mandorle*	3,0	Spinaci crudi	0,8
Fagioli d. occhio	2,9	Pesce	0,7
Arachidi	2,9	Pane bianco	0,6
Prosciutto	2,8	Pasta comune cotta	0,5
Fagioli	2,8	Pomodoro maturo	0,2

(N. Valerio, da Krause &amp; Mahan 1984 e \*USA Dept. Agr.)



Lo zinco contribuisce alla difesa immunitaria supportando varie funzioni cellulari sia del sistema immunitario innato che di quello adattativo. Ci sono anche prove che sopprime il legame e la replicazione virale. La carenza di zinco è comune, specialmente nelle popolazioni più a rischio di infezioni gravi da COVID-19, ed è difficile effettuare una diagnosi accurata con misure di laboratorio. L'integrazione con zinco è supportata dall'evidenza che previene le infezioni virali e ne riduce la gravità e la durata. Inoltre, è stato dimostrato che riduce il rischio di infezione delle vie respiratorie inferiori, di particolare importanza nel contesto del COVID-19. [128]

## BIBLIOGRAFIA AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI SPECIFICI PER I VIRUS

## MEDICINA FUNZIONALE

ULTERIORI RICERCHE SU AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI <sup>5</sup>

## BETA GLUCANI



Si tratta di una classe di **polisaccaridi** (costituiti da unità di D-Glucosio) indigeribili ovvero classificabili come fibre alimentari e **presenti in alimenti come la crusca, l'avena, i lieviti, i funghi e le alghe**, ma anche nelle pareti cellulari del comune **lievito di birra** (*Saccharomyces cerevisiae*).

È noto che i beta glucani modulano l'attività immunitaria, principalmente innescando o rafforzando le risposte immunitarie innate attraverso le interazioni con i recettori di riconoscimento del pattern (PRR) [1,2] e aumentando le citochine antinfiammatorie come IL-10. [3,4,5,6,7] I Beta glucani inducono l'attività contro l'attacco virale. [8,9] Numerosi studi sull'uomo hanno dimostrato che i beta

<sup>5</sup> <https://www.ifm.org/news-insights/functional-medicine-approach-covid-19-additional-research-nutraceuticals-botanicals/>

glucani riducono i sintomi del raffreddore e dell'influenza <sup>[10,11,12]</sup> e le infezioni del tratto respiratorio superiore rispetto al placebo. <sup>[13,14,15,16,17,18,19]</sup>

## FUNGHI

*Shiitake (Lentinula edodes)*, *Lion's Mane [testa di scimmia] (Hericium erinaceus)*, *Maitake (Grifola frondosa)*, *Reishi (Ganoderma lucidum)*



È stato dimostrato che varie specie di funghi possiedono ampi effetti immunomodulatori. Possiedono molteplici meccanismi d'azione, tra cui l'aumento del numero di cellule B circolanti, <sup>[21]</sup> l'aumento dell'immunità intestinale, <sup>[22]</sup> la stimolazione dell'immunità dell'ospite, <sup>[23]</sup> l'attivazione delle cellule immunitarie innate, <sup>[24]</sup> e l'aumento dell'attività citotossica delle cellule NK. <sup>[25]</sup> <sup>[26-29]</sup>

## ZUCCHETTO [SKULLCAP] CINESE (SCUTELLARIA BAICALENSIS)



Lo zucchetto cinese (*Scutellaria baicalensis*) è stato utilizzato per secoli nella medicina tradizionale cinese (MTC). In vari studi sull'uomo, i partecipanti che hanno assunto formulazioni MTC contenenti lo zucchetto cinese hanno mostrato riduzioni statisticamente significative dei tassi di infezione virale rispetto ai controlli. <sup>[30]</sup> Ha proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, antibatteriche e antivirali, <sup>[31,32,33]</sup> aumenta la sorveglianza immunitaria e riduce la regolazione degli inflammasomi NLRP3, <sup>[34]</sup> IL-6 e TNF-alfa. <sup>[35]</sup> <sup>[36-54]</sup>

## LIQUIRIZIA (SPECIE GLYCYRRHIZA)

La liquirizia (specie *Glycyrrhiza*) ha molteplici meccanismi d'azione, tra cui l'inibizione della replicazione virale <sup>[55,56,57]</sup> bloccando il recettore ACE2, <sup>[58]</sup> promuovendo l'attività delle cellule Th1, <sup>[59]</sup> e inibendo le citochine pro-infiammatorie, <sup>[60]</sup> le prostaglandine e la produzione di ossido nitrico. <sup>[61]</sup> L'inibizione del metabolismo dell'idrocortisone da parte dell'11 beta-HSD è stata anche suggerita

come potenziale meccanismo dell'azione antinfiammatoria della liquirizia. [62] La liquirizia è stata utilizzata nelle formulazioni della medicina tradizionale cinese (MTC) contro il SARS-CoV-1 e l'H1N1 ed è stata rivista per i suoi effetti su SARS-CoV-2. [63,64] In particolare, sono stati condotti due studi positivi sull'uomo contro SARS-CoV-1 utilizzando una formulazione della MTC contenente liquirizia. [65,66] [67-74]



### ANDROGRAPHIS PANICULATA

Le foglie di *Andrographis paniculata* sono state utilizzate per secoli nei sistemi tradizionali della medicina orientale per il trattamento e la prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI), della tosse e della sinusite. [73] Le revisioni sistematiche mostrano un effetto coerente e clinicamente rilevante quando usate come singola erba o in combinazione con altri preparati a base di erbe. [74,75,76] *Andrographis* ha dimostrato attività antinfiammatorie, antivirali e immunostimolatorie e di essere efficace in vitro contro l'influenza aviaria A (H9N2 e H5N1) e il virus dell'influenza umana A H1N1. [77,78] Inibisce le risposte infiammatorie mediate dal fattore di attivazione delle piastrine, riduce l'espressione della cicloossigenasi-2 e ha effetti analgesici e antipiretici. [79,80,81,82,83, 84,85] Inoltre, *Andrographis* è uno dei tanti agenti che agisce diminuendo l'attività della proteasi della furina, un passaggio necessario nell'attivazione e nell'inserimento della proteina spike SARS-CoV-2 nelle cellule epiteliali della mucosa. [86] [87-92]



### ASTRAGALUS MEMBRANACEUS

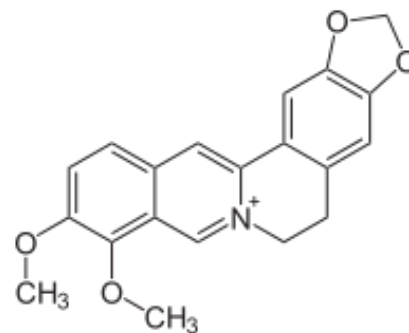
L'*astragalus membranaceus* è stato utilizzato nella MTC per secoli. [93] L'astragalo è ben noto per la sua attività antivirale, [94,95,96] per le sue proprietà antinfiammatorie, [97,98,99,100,101] per attivare il sistema immunitario innato, [102,103,104] e per ridurre

l'infiammazione mediata da NLRP3.<sup>[105]</sup> Inoltre, l'alcaloide vegetale swainsonine inibisce la glicosilazione necessaria affinché la proteina spike SARS-CoV-2 si attacchi alle cellule umane.<sup>[106][107-114]</sup>



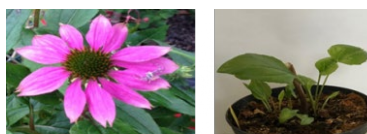
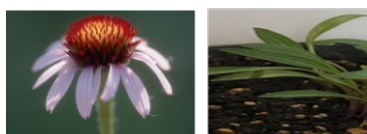
## BERBERINA

La berberina è un alcaloide che si trova nelle radici, nei rizomi e nella corteccia del gambo di varie piante, tra cui goldenseal, goldthread e uva dell'Oregon. La berberina ha dimostrato di avere attività antivirale su una vasta gamma di bersagli virali.<sup>[115,116,117,118,119,120]</sup> La berberina attiva anche la protein chinasi attivata da 5'AMP (AMPK),<sup>[121,122]</sup> antinfiammatoria. Gli effetti antinfiammatori della berberina includono anche la soppressione dell'inibizione della chinasi IκB e la sottoregolazione di NFκB, IL-1Beta e TNFalfa.<sup>[123]</sup> La berberina agisce anche abbassando il glucosio nel sangue,<sup>[124]</sup> favorendo così con l'inibizione della furina, oltre a preservare i recettori ACE2, possibilmente attraverso l'inibizione dell'aldoso reduttasi.<sup>[125-137]</sup>



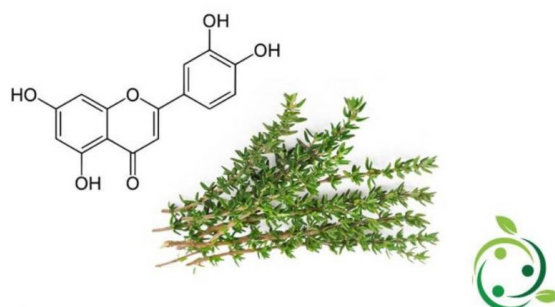
## ECHINACEA (SPECIE ECHINACEA)

Le specie Echinacea (*E. purpurea*, *E. angustifolia* ed *E. pallida*) sono tutte utilizzate per scopi medicinali. Gli effetti immunologici dell'echinacea sembrano derivare da una combinazione di costituenti.<sup>[138]</sup> È stato dimostrato che *E. purpurea* stimola l'attivazione dei macrofagi e l'attività delle cellule NK sia nei modelli umani che in quelli animali e può essere collegato direttamente a una maggiore espressione di citochine.<sup>[144,145]</sup> Varie preparazioni di Echinacea hanno mostrato attività antivirale,<sup>[146,147,148]</sup> inoltre da sole riducono la frequenza, la gravità e/o la durata dei sintomi del tratto respiratorio superiore in diversi studi,<sup>[149,150,151]</sup> mentre varie formule multi-erbe/nutrienti contenenti preparazioni di echinacea sono efficaci nel ridurre i sintomi.<sup>[152,153,154,155]</sup> [139-163]

*E. purpurea**E. angustifolia**E. pallida*

## LUTEOLINA

La luteolina è un flavonoide presente nelle piante medicinali e in molti tipi di frutta e verdura, inclusi peperoni, sedano, radicchio, cicoria e limoni. Le piante ricche di luteolina sono state utilizzate nella medicina tradizionale cinese per il trattamento dell'ipertensione, dei disturbi infiammatori e del cancro.<sup>[164]</sup> Recenti studi di screening hanno identificato la luteolina come molecola candidata per bloccare l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula e per modulare le eccessive risposte infiammatorie.<sup>[165-172]</sup>



## BIBLIOGRAFIA ULTERIORI RICERCHE SU AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI

## MEDICINA TRADIZIONALE CINESE E AYURVEDICA UTILIZZATA NEI PAZIENTI COVID-19

### Medicina Tradizionale Cinese

A completamento dell'uso dei fitoterapici nella medicina funzionale contro il COVID-19, si riporta una serie di erbe e composti naturali che hanno dimostrato un'attività antivirale da moderata a forte, utilizzati in particolare nella MTC. La ricerca su molti composti naturali a base di erbe ha anche mostrato una potente e significativa inibizione delle diverse fasi della replicazione virale di SARS-Cov-1 e SARS-Cov-2, specificamente mirati a 3CL<sup>PRO</sup>, PL<sup>PRO</sup>, RdRp, proteina elicasi, proteina S, proteina N, proteina 3a, catepsina L, Nsp1, Nsp3c e ORF7a e l'interazione proteina S / ACE-2.<sup>6</sup>

E' importante ricordare che in Cina, la MTC ha svolto un ruolo importante nella battaglia contro COVID-19.

Alla fine di gennaio 2020, l'Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale Cinese (NATCM) ha organizzato una sezione di studio urgente per identificare prescrizioni efficaci di MTC per la prevenzione e il trattamento del COVID-19. Sulla base dei sintomi osservati nei primi pazienti COVID-19, sono state sviluppate diverse formule di MTC, tra cui il decotto di pulizia e disintossicazione polmonare (LCDD) è stato uno dei più utilizzati e clinicamente studiato.

<sup>6</sup> Fuzimoto AD, Isidoro C.

The antiviral and coronavirus-host protein pathways inhibiting properties of herbs and natural compounds - Additional weapons in the fight against the COVID-19 pandemic?

J Tradit Complement Med. 2020;10(4):405-419. Published 2020 May 30. doi:10.1016/j.jtcme.2020.05.003

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260130/>



LCDD è una formula combinata sviluppata sulla base di quattro formule classiche descritte nel Trattato sulle malattie patogene e varie del freddo e contiene 21 ingredienti: *Ephedra sinica*, *Cinnamomum cassia* (ramoscello), *Alisma plantago-aquatica*, *Atractylodes macrocephala*, *Bupleurum chinense*, *Scutellaria baicalensis*, *Pinellia ternate* (pretrattata con zenzero e allume di potassio), *Aster tataricus*, *Tussilago farfara*, *Iris domestica*, *Asarum sieboldii*, *Dioscorea polystachya*, *Agastache rugosa*, *Citrus aurantium* (frutta giovane essiccata), liquirizia (tostata), *Prunus armeniaca* (nocciolo di albicocca), zenzero, buccia d'arancia, *Wolfiporia extensa*, *Polyporus umbellatus* e gesso ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ).

Secondo una conferenza stampa tenuta dal Consiglio di Stato Cinese sul meccanismo congiunto di prevenzione e controllo del 17 aprile, lo studio iniziale ha indicato che LCDD era efficace sul 90% dei 214 pazienti COVID-19 arruolati. Un altro studio con ulteriori 1262 pazienti, di cui 57 con sintomi gravi, ha mostrato che il 99,28% di questi pazienti si è ripreso e nessuno con sintomi lievi ha sviluppato sintomi gravi durante il trattamento con LCDD (<http://www.gov.cn/xinwen/gwylflkjz95/index.htm> [in cinese]).

Sebbene questi dati di prova debbano ancora essere pubblicati ufficialmente, l'NATCM ha raccomandato LCDD come trattamento per COVID-19. Da allora LCDD è stato ampiamente utilizzato in 28 province e comuni e ha contribuito al tasso di mortalità relativamente basso tra i pazienti COVID-19 in Cina. Diversi farmaci brevettati cinesi (ad esempio le capsule di Lianhua Qingwen) sono stati utilizzati anche per il trattamento di pazienti COVID-19 con molte osservazioni cliniche concomitanti attualmente in corso.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Weng JK.

Plant Solutions for the COVID-19 Pandemic and Beyond: Historical Reflections and Future Perspectives.

Mol Plant. 2020;13(6):803-807. doi:10.1016/j.molp.2020.05.014

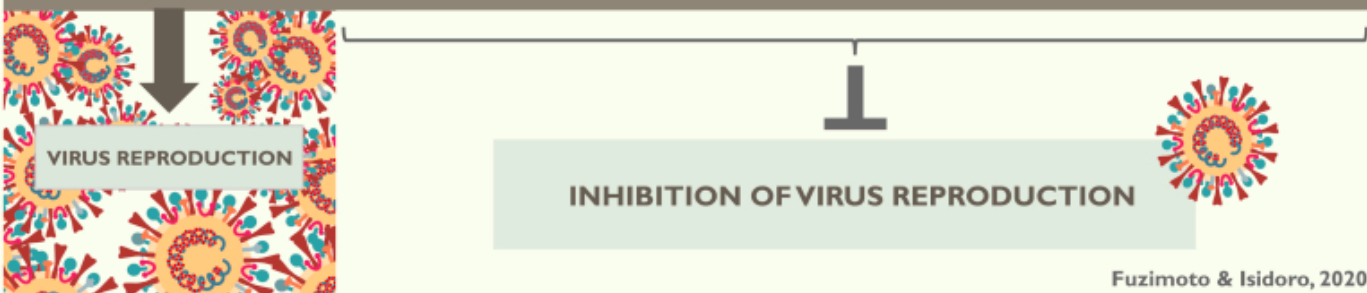
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237358/>

Zhang D, Zhang B, Lv JT, Sa RN, Zhang XM, Lin ZJ.

The clinical benefits of Chinese patent medicines against COVID-19 based on current evidence.

Pharmacol Res. 2020;157:104882. doi:10.1016/j.phrs.2020.104882

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198419/>

Coronavirus-Host Target Proteins		HERBS AND NATURAL COMPOUNDS
A	S PROTEIN	TGG (tetra-O-galloyl-β-D-glucose, from <i>Galla Chinensis</i> ) and luteolin; <i>Cimicifuga rhizome</i> , <i>Melia cortex</i> , <i>Coptidis rhizome</i> , <i>Phellodendron cortex</i> , and <i>Sophora subprostrata radix</i> ; Compounds extracted from <i>Stephania tetandra</i> : bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandine (TET), fangchinoline (FAN), and cepharanthine (LEP); Dihydrotanshinone I; Licoflavonol (from <i>Glycyrrhiza uralensis</i> ), cosmosiin (from <i>Scutellaria baicalensis</i> ), neohesperidin (from <i>Citrus aurantium</i> ), mangostin (from <i>Garcinia mangostana</i> ), kouitchenside D (from <i>Swertia kouitchensis</i> ), excoecariotoxin (from <i>Excoecaria agallocha</i> ), phyllaemblicin G7 (from <i>Phyllanthus emblica</i> ), and piceatannol (from <i>Vitis vinifera</i> ).
	ACE-2	Phyllaemblicin G7 (from <i>Phyllanthus emblica</i> ), xanthones (from the plants of <i>Swertiagenus</i> ), neohesperidin and hesperidin (from <i>Citrus aurantium</i> ).
	S/ACE2 Interaction	<i>Emodin</i> / <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> , <i>Polygoni multiflora radix</i> , and <i>Polygoni multiflora Caulis</i> ; <i>Hesperidin</i> .
	TMPRSS2	Phyllaemblicin G7, neoandrographolide, kouitchenside I, and others.
	CATHEPSIN L	MOL 736 (Aurantiamide acetate from <i>Artemisia annua</i> ).
B	3CL <sup>PRO</sup>	<i>Isatis Indigotica</i> , sinigrin, beta-sitosterol, indigo, aloe-emodin, and hesperidin; Tannic acid, 3-isothaflavin-3-gallate (TF2B), theaflavin-3,3'-digallate (TF3); Isatin derivatives (especially 4o and 4k); 18 natural compounds from MNPD and TCMD; Isatin compound 5f; Quercetin-3-β-galactoside; Betulinic acid and savinin; <i>Houttuynia cordata</i> ; <i>Torreya nucifera</i> / amentoflavone, apigenin, luteolin and quercetin; <i>Tripterygium regelii</i> / quinone-methide triterpenes - celastrol, pristimerin, tingenone, and igueterin; and dihydrocelastrol; CBM (dried rhizome of <i>Cibotum barometz</i> ); DBM ( <i>Dioscorea rhizome</i> ); <i>Salvia Miltiorrhiza</i> and its tanshinone compounds; <i>Ecklonia cava</i> and its isolates, especially dieckol; 5-sulfonyl isatin derivatives (especially compounds 7i, 7k, 8k1 and 8k2, and others); <i>Angelica keiskei</i> and its compounds, especially xanthoangelol E (chalcone 6); <i>Broussonetia papyrifera</i> polyphenols, especially papyriflavonol A (4); Coumaroyltyramine, Cryptotanshinone, Desmethoxyreserpine, Dihomoy-linolenic acid, Kaempferol, Lignan, N-cis-feruloyltyramine, Quercetin, Sugiol, and Tanshinone Iia; Flavone and coumarin derivatives; Andrographolide derivatives, chrysin-7-O-β-glucuronide and cosmosiin (from <i>Scutellaria baicalensis</i> ), betulonal (from <i>Cassine xylocarpa</i> ), andrographiside and andrograpanin (from <i>Andrographis paniculata</i> ), 2β-hydroxy-3,4-seco-friedelolactone-27-oic acid, isodecortinol and cerevisterol (from <i>Viola diffusa</i> ), neohesperidin (from <i>Citrus aurantium</i> ), 2,2-Di(3-indolyl)-3-indolone (from <i>Isatis indigotica</i> ), theaflavin 3,3'-di-O-gallate (from <i>Camellia sinensis</i> ), rosmarinic acid (from <i>Salvia verticillata</i> ), kouitchenside I and oleanolic acid (from <i>Swertia</i> genus), and others.
	PL <sup>PRO</sup>	<i>Salvia Miltiorrhiza</i> and its tanshinone compounds; <i>Paulownia tomentosa</i> flavonoid derivative compounds; <i>Tribulus terrestris</i> and its compounds; <i>Angelica keiskei</i> and its compounds, especially xanthoangelol E (chalcone 6); <i>Broussonetia papyrifera</i> polyphenols, especially papyriflavonol A (4); <i>Trypantanthrin</i> (from <i>Strobilanthes cusia</i> ); Coumaroyltyramine, Cryptotanshinone, Kaempferol, Moupinamide, N-cis-feruloyltyramine, Quercetin, Tanshinone Iia; Platycodin D (from <i>Platycodon grandiflorus</i> ), chrysin and baicalin (from <i>Scutellaria baicalensis</i> ), neohesperidin (from <i>Citrus aurantium</i> ), sugetriol-3,9-diacetate (from <i>Cyperus rotundus</i> ), phaitanthrin D and 2,2-di(3-indolyl)-3-indolone (from <i>Isatis indigotica</i> ), Epigallocatechin gallate (from <i>Camellia sinensis</i> ), piceatannol (from <i>Vitis vinifera</i> ), rosmarinic acid (from <i>Salvia verticillata</i> L.), magnolol (from <i>Magnolia officinalis</i> ), and others.
	RdRp	<i>Houttuynia cordata</i> ; <i>Cimicifuga rhizome</i> , <i>Melia cortex</i> , <i>Coptidis rhizome</i> , <i>Phellodendron cortex</i> , and <i>Sophora subprostrata radix</i> ; <i>Trypantanthrin</i> (from <i>Strobilanthes cusia</i> ); Betulonal (from <i>Cassine xylocarpa</i> ), gnidic and gniditrin (from <i>Gnidia lamprantha</i> ), 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide and andrographiside (from <i>Andrographis paniculata</i> ), theaflavin 3,3'-di-O-gallate (from <i>Camellia sinensis</i> ), baicalin (from <i>Scutellaria baicalensis</i> ), and others.
	N protein	<i>Cimicifuga rhizome</i> , <i>Melia cortex</i> , <i>Coptidis rhizome</i> , <i>Phellodendron cortex</i> , and <i>Sophora subprostrata radix</i> ; <i>Sophora radix</i> , <i>Acanthopanax cortex</i> , and <i>Torilis fructus</i> (↓ mRNA7 and N protein synthesis); <i>Sanguinobae radix</i> (only ↓ N protein synthesis); Compounds extracted from <i>Stephania tetandra</i> : bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandine (TET), fangchinoline (FAN), cepharanthine (LEP).
	Helicase	<i>Myrecetin/Scutellarin</i> (from <i>Scutellaria Baicalensis</i> ); Flavanoids from different sources (α-glucosyl hesperidin, hesperidin, rutin, quercetagenin 6-O-β-D-glucopyranoside and homovitexin), xanthones (kouitchenside H, kouitchenside A, kouitchenside D), triptexanthoside D (from <i>Swertia</i> genus), and others.
	Nsp1, Nsp3c & ORF7a	Platycodin D (from <i>Platycodon grandifloras</i> ), wogonoside (from <i>Scutellaria baicalensis</i> ), Vitexin (from <i>Vitex negundo</i> ), andrographolide derivatives, and xanthones (from <i>Swertia</i> genus).
	3a protein	<i>Emodin</i> ; Kaempferol glycosides (juglanin, kaempferol, tiliroside, afzelin, kaempferol-3-O-α-rhamnopyranosyl (1→2)[α-rhamnopyranosyl (1→6)]-β-glucopyranoside).
		

Fuzimoto &amp; Isidoro, 2020

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260130/>

Erbe e composti naturali in grado di inibire l'interazione tra le proteine del SARS-CoV e le proteine delle cellule ospiti.

Il pannello A corrisponde alle proteine coinvolte nell'internalizzazione del CoV nelle cellule ospiti; il pannello B corrisponde a ulteriori processi coinvolti nella traduzione, trascrizione, replicazione, assemblaggio e uscita dalle cellule ospiti.

## Medicina Ayurvedica

Sin dai tempi antichi, le erbe indiane sono state utilizzate come trattamento e strategia preventiva per diverse malattie, comprese le infezioni virali respiratorie. Il vantaggio dell'utilizzo di queste erbe nelle infezioni respiratorie virali è quello di sviluppare effetti immunostimolanti e di modulazione dell'infiammazione per supportare il sistema immunitario. L'approccio olistico dei sistemi di medicina AYUSH si concentra sulla prevenzione attraverso il miglioramento dello stile di vita, della dieta, gli interventi profilattici per potenziare l'immunità e l'uso di rimedi fitoterapici e omeopatici personalizzati.

### Piante medicinali indiane preventive e profilattiche consigliate da AYUSH per COVID-19: <sup>8</sup>

AYUSH recommended medicinal plant extracts for treating COVID-19

(Ref: AYUSH Ministry of Health Corona Advisory – D.O. No. S. 16030/18/2019 – NAM; dated: 06th March, 2020).

Indian medicinal plant	Form of extract	Trade name	Indian traditional medical practice	Preparation	Recommended usage	Effective against
<b>Preventive and prophylactic</b>						
<i>Tinospora cordifolia</i>	Aqueous	Samshamani Vati	Ayurveda	Samshamani Vati 500 g with warm water	Twice a day for 15 days	Chronic fever
<i>Andrographis paniculata</i>	Aqueous	Nilavembu kudineer	Siddha	Nilavembu kudineer 60 ml decoction	Twice a day for 14 days	Fever and cold
<i>Cydonia oblonga</i>	Aqueous	Behidana Unnab	Unani	Behidana – 3 g Unnab – 5 Nos Sapistan – 9 Nos	Twice a day for 14 days	Antioxidant, immune-modulatory, anti-allergic, smooth muscle relaxant, anti-influenza activity
<i>Zizyphus jujube</i>		Sapistan		Boil these 3 in 250 ml water, boil it until it remains half and filter it		
<i>Cordia myxa</i>						
Arsenicum album 30	Tablet	Arsenicum album 30	Homeopathy	–	Daily once in empty stomach for 3 days (Should be repeated after 1 month till the infection persist).	Effective against SARS-CoV-2, immune-modulator.
<b>Symptomatic Management for COVID-19</b>						
AYUSH -64	Tablet	–	Ayurveda	–	2 tablets twice a day	Respiratory infections
Agastya	Powder	Agasthya Rasayanam	Ayurveda	5 g in warm water	Twice a day	Upper respiratory infections
Haritaki						
Anuthaila	Oil	Sesame oil	Ayurveda	–	2 drops in each nostril daily morning	Respiratory infections
Adathodai	Aqueous	Adathodai Manapagu	Siddha	–	10 ml twice a day	Fever
<i>Bryonia alba</i>	Tablet	Bryonia	Homeopathy	–	–	Reduce lung inflammation
<i>Rhus toxicodendron</i>	Tablet	Rhus tox	Homeopathy	–	–	Viral infections
<i>Atropa belladonna</i>	Tablet	Belladonna	Homeopathy	–	–	Asthma and chronic lung diseases
<i>Bignonia sempervirens</i>	Tablet	Gelsemium	Homeopathy	–	–	Asthma
<i>Eupatorium perfoliatum</i>	Tablet	Eupatorium perfoliatum	Homeopathy	–	–	Respiratory symptoms
<b>Add on interventions to the conventional care</b>						
Vishasura kudineer	Tablet	Poly-herbal formulation	Siddha	Decoction 60 ml	Twice a day	Fever
Kaba sura kudineer	Tablet	Poly-herbal formulation	Siddha	Decoction 60 ml	Twice a day	Fever, cough, sore throat, shortness of breath

This table depicts the Indian Medicinal plants and its usage provided by the AYUSH, Government of India as a therapeutic approach for COVID-19.

<sup>8</sup> Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ.* 2020;725:138277.

doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138277

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128376/>

## LATTOFERRINA, OVOTRANSFERRINA E LISOZIMA

L'iperferritinemia che si manifesta nella complicazione del COVID-19 insieme alla tempesta di citochine, contribuisce all'infiammazione attivando direttamente i macrofagi. Il ferro libero a sua volta reagisce con l'ossigeno o il perossido di idrogeno per formare radicali liberi, determinando così ulteriore stress ossidativo e provocando lesioni ai tessuti.

### Lattoferrina

È stato dimostrato che la lattoferrina bovina inibisce l'ingresso nelle cellule del SARS-CoV e SARS-CoV-2. La lattoferrina ripristina l'omeostasi del ferro sequestrando il ferro libero e modulando i livelli di proteine coinvolte nel controllo dell'equilibrio del ferro tra sangue e tessuti e riduce lo stress ossidativo e l'infiammazione.

La somministrazione orale di lattoferrina in modelli animali e studi sull'uomo di malattie virali, nonché vari stati di malattia infiammatoria, mostra effetti benefici e sicurezza.<sup>9</sup>

### Ovotransferrina

L'ovotransferrina ha peptidi antivirali che sono omologhi con quelli presenti nella lattoferrina umana e bovina ma l'ovotransferrina può avere un effetto antivirale più potente. Ha attività immunomodulatorie, antiossidanti, antinfiammatorie e inibitorie dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

### Lisozima

Il lisozima mostra attività antivirale tramite i suoi peptidi cationici e ha proprietà inibitorie dell'enzima immunomodulante, antiossidante e di conversione dell'angiotensina. La somministrazione orale di lisozima in modelli animali e studi sull'uomo mostra la sua capacità di limitare l'infiammazione a livello sistemico, con conseguente riduzione della patologia immunitaria.

### Fonti, forme e uso pratico di lattoferrina, ovotransferrina e lisozima<sup>10</sup>

La lattoferrina è abbondante nel latte vaccino, mentre l'ovotransferrina e il lisozima sono abbondanti nel bianco d'uovo di gallina. Gli alti costi di isolamento hanno limitato l'uso diffuso di forme purificate di questi antimicrobici.

### Prospettive future

Questi antimicrobici potrebbero essere utilizzati dopo la presentazione dei sintomi per impedire che i casi non critici diventino casi critici e potrebbero essere prese quantità inferiori per ridurre il rischio di infezione in quelli ad alto rischio.

Il Lisozima e la lattoferrina possono essere somministrati anche come collirio per proteggere dalle infezioni la congiuntiva.

<sup>9</sup> Chang R, Ng TB, Sun WZ.

Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19.

Int J Antimicrob Agents. 2020;56(3):106118. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106118

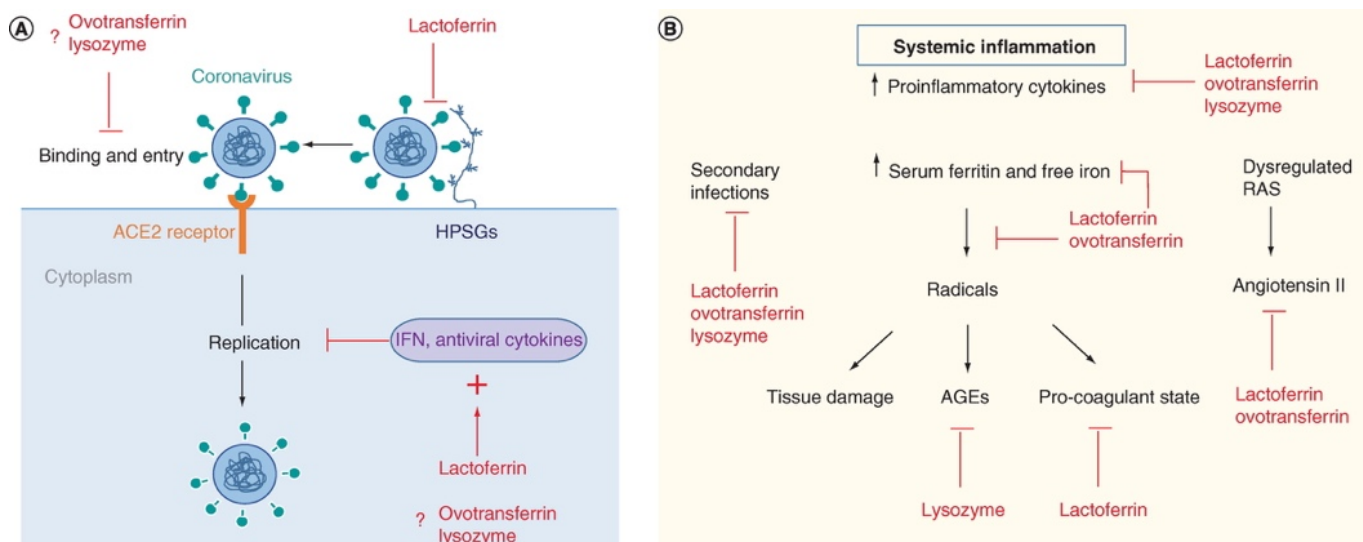
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390755/>

<sup>10</sup> Jaclyn Kelly Mann Thumbi Ndung'u

The potential of lactoferrin, ovotransferrin and lysozyme as antiviral and immune-modulating agents in COVID-19

Future Virology 8 Oct 2020 <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0170>

<https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fvl-2020-0170>



<https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fvl-2020-0170>

## RAME E SELENIO OLIGOELEMENTI <sup>11</sup>

A cura della DOTT.SSA ROBERTA CONTINI

Il termine oligoelemento deriva dal greco **oligo** che significa "poco", perché gli oligoelementi sono minerali presenti in piccole concentrazioni nel nostro organismo. Per la loro scarsa presenza nel nostro organismo, all'inizio del '900 alcuni scienziati pensavano che si trattasse di **impurità**, anziché di elementi fondamentali. In realtà si tratta di metalli e ioni inorganici essenziali per la vita delle cellule dell'organismo e per il nostro benessere.

I quattro oligoelementi più importanti e che non devono mancare sono: **rame, cromo, manganese e zinco**. A questi vanno aggiunti lo **iodio**, il **molibdeno**, il **selenio** e il **ferro**. Questi micronutrienti intervengono nei processi metabolici, in molte attività enzimatiche e **reazioni immunologiche**.

### IL RAME

Il rame si trova nei tessuti organici: le più alte concentrazioni si trovano nel fegato, nel cuore e nel cervello, le ossa e i muscoli ne contengono oltre il 50% totale presente nell'organismo. Il rame è conosciuto fin dall'antichità per le sue proprietà antibatteriche ed è stato descritto come la "colonna dei minerali". Come co-fattore per almeno 13 enzimi, guida una serie cruciale di reazioni chimiche che supportano la salute e lo sviluppo umano. Una volta ingerito, viene assorbito dall'intestino tenue attraverso la circolazione sanguigna. Qui si lega a proteine vettore, che lo trasportano fino al fegato per la successiva distribuzione in tutto il corpo.

- **Cervello e sistema nervoso:** il rame svolge una funzione cruciale per il normale sviluppo del cervello e del sistema nervoso. Gioca un ruolo importante nella produzione e nel mantenimento della mielina ed è coinvolto anche nella sintesi di

<sup>11</sup> Giorgini Dr.Martino "Vis Medicatrix naturae"

Dal Web

Biologia – Il Rame per la salute – European Copper Institute – Miedz...

curenaturali.it; tuttogreen.it; elleddecor.com; Network Bibliotecario Sanitario Toscano; curenaturali.it; tuttogreen.it; www.prana24.com: il rame uccide il coronavirus

Per saperne di più:

Ministero della salute. Covid-19 - Stili di vita corretti

A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection

Gombart AF, Pierre A. Maggini S.

Nutrients. 2020 Jan 16;12(1). pii: E236. doi: 10.3390/nu12010236. Review.

Galmés S, Serra F, Palou A.

Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the Covid-19 Pandemic Framework

Nutrients. 2020 Sep 8;12(9). pii: E2738. doi: 10.3390/nu12092738. Review.

Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic

de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF.

Nutr Rev. 2020 Jul 12. pii: nuaa067. doi: 10.1093/nutrit/nuaa067. [Epub ahead of print]

Dr.ssa Loretta Bolgan

neurotrasmettitori che permettono la comunicazione tra le cellule nervose. In caso di carenza di rame si ha degenerazione del sistema nervoso.

- **Sistema immunitario:** il rame è necessario per il mantenimento di un giusto livello di globuli bianchi, molti dei quali sono fagociti che 'ingoiano' e distruggono microorganismi estranei. In caso di carenza di rame: sistema immunitario depresso, livello ridotto di globuli bianchi e maggiore incidenza di polmonite.
- **Sangue e vasi sanguigni:** il rame funge da co-fattore per un enzima indispensabile per la coagulazione del sangue. I vasi sanguigni sono circondati e protetti da tessuto connettivo ed il rame contribuisce a sostenerne l'elasticità, in particolare per l'aorta e le piccole arterie. in caso di carenza di rame: bassa pressione arteriosa, problemi circolatori.
- **Cuore:** il rame è essenziale per la sintesi del collagene, che si trova nel tessuto connettivo, vale a dire il principale tessuto di supporto e collegamento del corpo. Il rame è anche necessario per mantenere il tono e la funzione muscolare e di conseguenza svolge un ruolo vitale a livello cardiaco. in caso di carenza di rame: insufficienza cardiaca.
- **Trasporto del ferro:** il rame svolge un ruolo fondamentale nella conversione del ferro nella sua forma ferrica utilizzabile (Fe III) e contribuisce anche al trasporto del ferro in tutto il corpo. In caso di carenza di rame: anemia, sovraccarico di ferro a livello dei tessuti.
- **Ossa:** il collagene è la molecola fondamentale responsabile per la rigidità e la resistenza meccanica delle ossa. In caso di carenza di rame: fratture, anomalie scheletriche, osteoporosi.
- **Pelle:** trattandosi della proteina più comune presente nella pelle umana, il collagene è importante per il mantenimento della sua elasticità. Come co-fattore per l'enzima tirosinasi, il rame partecipa alla sintesi della melanina, che pigmenta la pelle. In caso di carenza di rame: degenerazione della pelle, albinismo.
- **Nelle cellule:** la generazione di energia cellulare (ATP) all'interno dei mitocondri dipende dal coinvolgimento cruciale di un enzima contenente rame. Una funzione analogamente vitale per il rame come co-fattore è la neutralizzazione dei radicali liberi che altrimenti ossiderebbero e distruggerebbero le cellule sane. In caso di carenza di rame: malattie cardiache.

#### PROPRIETA' TERAPEUTICHE

- rinforza il **sistema immunitario**
- aiuta nei casi di **infiammazioni, malattie virali ed infettive**
- agisce nei **processi metabolici** legati a fosforo e calcio
- regolarizza **ipofisi e tiroide**.

Alcune ricerche hanno dimostrato che le **superfici in rame tendono ad uccidere il COVID-19** in circa quattro ore. A incentivare l'**uso del rame e delle sue leghe negli ambienti pubblici**, negli ospedali e nelle strutture mediche, già negli anni '80, era stata Phyllis J. Kuhn, che scriveva "l'**ottone** - una lega tipicamente composta dal 67% di rame e dal 33% di zinco - è **battericida**, mentre l'acciaio inossidabile - circa l'88% di ferro e il 12% di cromo - fa ben poco per impedire la crescita batterica".

#### FABBISOGNO GIORNALIERO DI RAME

Varia tra **1,5 e 5 mg**  
0,9 mg per gli adulti  
1,0 mg per le donne in gravidanza  
1,3 mg per le donne in allattamento

#### ALIMENTI PIU' RICCHI DI RAME



**Orzo perlato; Crusca di avena; Germe di grano:** contengono circa 0.4 mg di rame

**Noci:** 1,6 mg; **Nocciole:** 1,73mg di rame; **Arachidi:** 100g di arachidi contengono 0,67mg di rame.

**Cacao:** Questa spezia se non ha subito processi di torrefazione troppo estremi contiene 3,8mg di rame.

**Molluschi:** Contengono 1mg di rame (cozze, vongole, seppie, ecc.)

**Avocado:** Contiene 0,19mg di rame e molti omega-3 che contribuiscono ad abbassare il colesterolo. L' avocado è anche ricco di Vitamina E, betacarotene e potassio

**Uvetta:** Frutto che garantisce energia all'organismo evitando i picchi di insulina.

## IL SELENIO <sup>12</sup>

Simbolo chimico: Se.

È un non metallo che viene in gran parte assunto attraverso gli alimenti e, nel caso dei vegetali, la sua quantità dipende da quanto ne è presente nel suolo.

<sup>12</sup> Kieliszek M, Lipinski B.

Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19).  
Med Hypotheses. 2020;143:109878. doi:10.1016/j.mehy.2020.109878  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246001/>

Hiffler L, Rakotoambinina B.

Selenium and RNA Virus Interactions: Potential Implications for SARS-CoV-2 Infection (COVID-19).  
Front Nutr. 2020;7:164. Published 2020 Sep 4. doi:10.3389/fnut.2020.00164  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498630/>

Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al.

Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19.  
Nutrients. 2020;12(7):2098. Published 2020 Jul 16. doi:10.3390/nu12072098  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400921/>

Taylor EW, Radding W.

Understanding Selenium and Glutathione as Antiviral Factors in COVID-19: Does the Viral Mpro Protease Target Host Selenoproteins and Glutathione Synthesis?  
Front Nutr. 2020;7:143. Published 2020 Sep 2. doi:10.3389/fnut.2020.00143  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492384/>

Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP.

Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19  
[published online ahead of print, 2020 Sep 10]. Redox Biol. 2020;37:101715. doi:10.1016/j.redox.2020.101715  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481318/>

Shakoore H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al.

Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?  
Maturitas. 2021;143:1-9. doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.003  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7415215/>

### PROPRIETA' TERAPEUTICHE

- Rafforza le difese immunitarie
- Minore possibilità di sviluppare il cancro alla vescica, prostata, polmoni e nel tratto gastrointestinale.
- Antiossidante
- Migliora l'azione del collagene preservando l'elasticità dei tessuti
- Contrasta i radicali liberi e l'invecchiamento
- Cura l'emicrania, eczemi, stipsi, impotenza.
- Utile in caso di nevralgie, problemi alla prostata e reumatismi.
- Agisce sulla funzionalità della tiroide
- Preserva la memoria.
- Fluidifica il sangue
- Previene sintomi influenzali
- Mantiene la salute dei capelli migliorando i ritmi della loro crescita

### ALIMENTI CONTENENTI SELENIO



**Cereali (riso, orzo, Kamut, mais):** Sono gli alimenti maggiormente ricchi di selenio, soprattutto quelli integrali.

Il **riso** contiene 15 mg di selenio per 100 grammi di prodotto. L'**orzo** contiene selenio e fosforo e vitamine del gruppo B1, B2, B5, B6 e PP. Il **Kamut** è un alimento più completo rispetto al grano tradizionale, ricco di sali minerali, tra cui una considerevole quantità di selenio, proteine, aminoacidi e vitamine del gruppo B e E. Il **mais** contiene 12 mg di selenio per 100 grammi.

#### **Noci brasiliane**

Tra gli alimenti vegetali sono quelli più ricchi di selenio, circa 19 mg per 100 grammi. Contengono anche ferro, zinco, magnesio, calcio e potassio, vitamina E e vitamine del gruppo B, grassi buoni e proteine.

#### **Anacardi**

Contengono una buona dose di selenio, un'alta percentuale di acidi grassi, proteine, acido folico, vitamine B1, B2, magnesio, fosforo, calcio, potassio e zinco.

#### **Semi di senape**

Contengono selenio, magnesio, calcio, fosforo, potassio, manganese e vitamine. Sono semi oleosi molto calorici (469 calorie per 100 grammi).

#### **Uova**

Un uovo intero contiene circa 6 mg di selenio per 100 grammi di prodotto, vitamine del gruppo A, B, D, E. Il tuorlo d'uovo contiene anche proteine nobili e minerali come calcio e ferro.

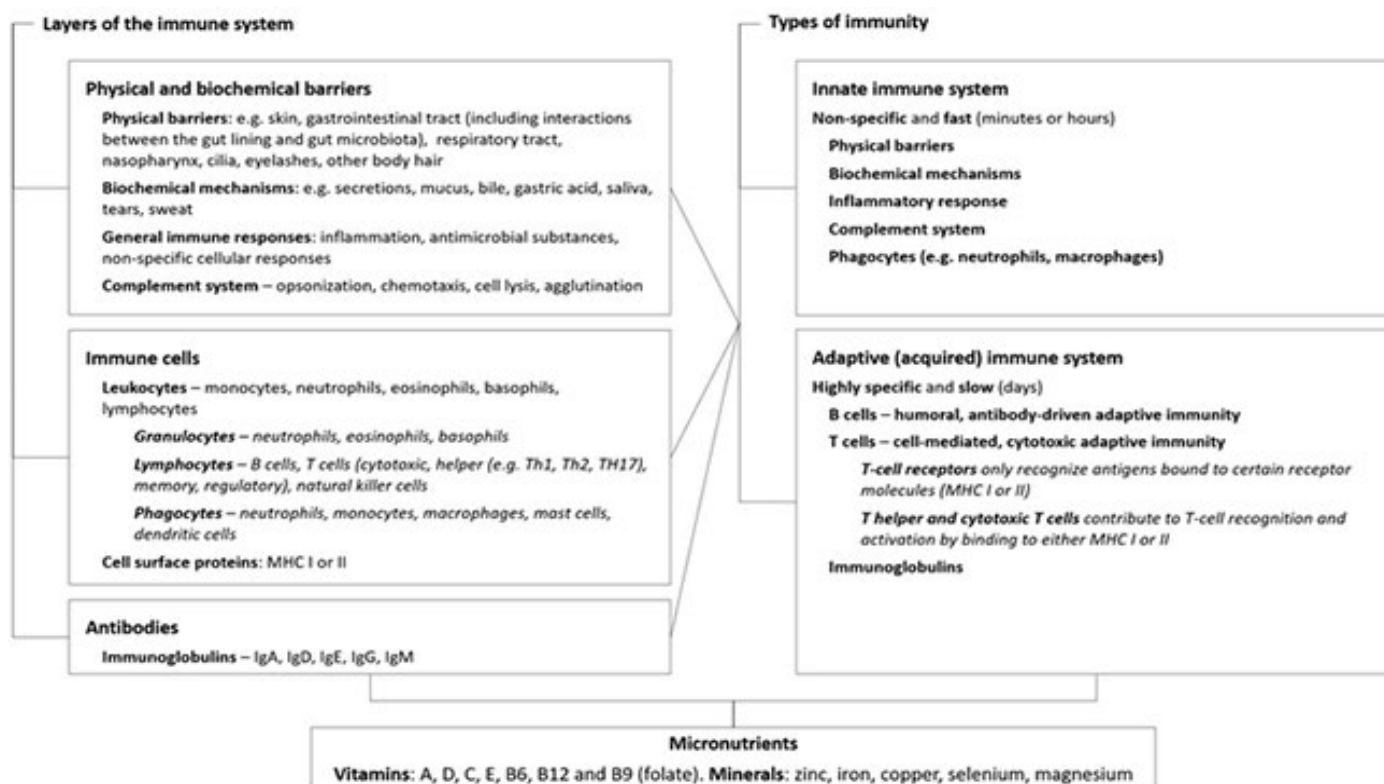
#### **Ostriche, molluschi e pesce in genere.**



## COME RINFORZARE IL SISTEMA IMMUNITARIO

I micronutrienti sono fondamentali per rinforzare le difese immunitarie, prevenire e superare le infezioni. L'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha valutato che sei **vitamine (D, A, C, folato, B6, B12)** e quattro minerali (**zinco, ferro, rame e selenio**) sono fondamentali per il normale funzionamento del sistema immunitario.

L'articolo *A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection* ci aiuta con un'immagine a comprendere meglio le **componenti di base del sistema immunitario, compresi i micronutrienti chiave** che contribuiscono alla funzione immunitaria. Lo schema seguente evidenzia le aree di immunità e i micronutrienti che influiscono alle funzioni che sono evidenziate in questa recensione.



## RELAZIONE TRA L'ASSUNZIONE DI 10 MICRONUTRIENTI E I DATI EPIDEMIOLOGICI PER COVID-19

Nello studio *Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the Covid-19 Pandemic Framework*, si parla di **10 nutrienti essenziali** per il buon funzionamento del sistema immunitario e il loro utilizzo a scopo **preventivo** contro la Covid-19:

**Vitamina A, D, C, E, B6, B12, B9;**

**Minerali: zinco, ferro, rame, selenio, magnesio.**

Da questo studio è stato rilevato che gli effetti più accentuati della pandemia COVID-19 e in alcuni casi di mortalità è stato riscontrato nei paesi con minor assunzione di questi microelementi e di vitamine del gruppo D, C, B12 e ferro.

Nella tabella sottostante sono riportati gli **effetti** di ciascun **micronutriente sul sistema immunitario** e la loro relazione di **assunzione** specifica (sub)ottimale con i **parametri epidemiologici COVID-19**, per i 9 stati considerati, tra cui l'Italia.

Country	COVID-19 Parameters				Vitamin Intake (% vs. Requirements)					Mineral Intake (% vs. Requirements)			
	I	M	D%	D	A	C	Folate	B <sub>6</sub>	B <sub>12</sub>	Zn	Fe	Cu	Se
Spain	595.0	593.0	10.0	14.1	77.2	109.9	74.9	112.2	128.1	81.2	110.9	115.4	108.2
Belgium	481.6	786.0	16.3	25.0	110.0	87.8	63.0	ND	111.3	112.4	94.5	ND	ND
Italy	373.5	529.0	14.2	17.0	160.0	112.5	91.1	117.9	143.8	108.2	99.5	96.5	59.6
UK	363.2	513.0	14.1	21.0	162.5	75.3	78.1	117.8	149.6	79.4	86.9	70.2	64.3
Portugal	288.5	122.0	4.2	23.9	210.0	119.4	85.8	125.8	166.9	95.9	126.1	ND	ND
France	275.7	433.0	15.7	15.7	150.0	86.9	84.0	ND	130.8	101.7	93.3	90.8	71.2
Netherlands	258.3	334.0	12.9	27.6	144.9	86.6	68.5	99.7	119.1	98.2	93.9	77.0	64.2
Germany	211.9	97.0	4.6	23.5	256.0	143.9	83.9	131.4	149.4	111.2	129.6	157.8	ND
Denmark	190.7	95.0	5.0	22.5	152.0	103.2	92.8	86.2	130.6	99.1	89.2	ND	53.2
Finland	115.5	54.0	4.7	62.7	110.0	99.8	72.5	110.3	160.0	114.3	109.5	95.0	86.4

Diverse ricerche hanno riportato che gli interventi nutrizionali disponibili possono migliorare significativamente la risposta immunitaria dell'ospite contro le infezioni da virus a RNA.

L'integrazione di micronutrienti in COVID-19 non deve essere confusa con la loro somministrazione in caso di loro carenze, anche se va tenuto presente che le carenze nutrizionali indeboliscono la risposta immunitaria in molti modelli di studio così come negli esseri umani.

Questi risultati evidenziano l'importanza di valutare lo stato nutrizionale per identificare potenziali fattori di rischio per infezioni virali.

Si suggerisce quindi di fare una valutazione dietetica dei pazienti COVID-19 al momento della somministrazione della terapia, in quanto può aiutare a migliorarne il risultato, e i micronutrienti (minerali: Zinco, Ferro, Selenio; vitamine A, B, C, D E) che hanno dimostrato di essere rimedi efficaci per MERS e SARS possono essere utilizzati per gestire anche il COVID-19 durante la fase acuta e per favorire il riparo dei tessuti alveolari che sono rimasti danneggiati in seguito all'infezione.<sup>13</sup>

<sup>13</sup> Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, et al.

Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2.

Nutrients. 2020;12(10):2992. Published 2020 Sep 29. doi:10.3390/nu12102992

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599934/>

Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S.

The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections.

Nutrients. 2020;12(10):3198. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/nu12103198

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589163/>

Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al.

Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19?

Nutrients. 2020;12(9):2550. Published 2020 Aug 23. doi:10.3390/nu12092550

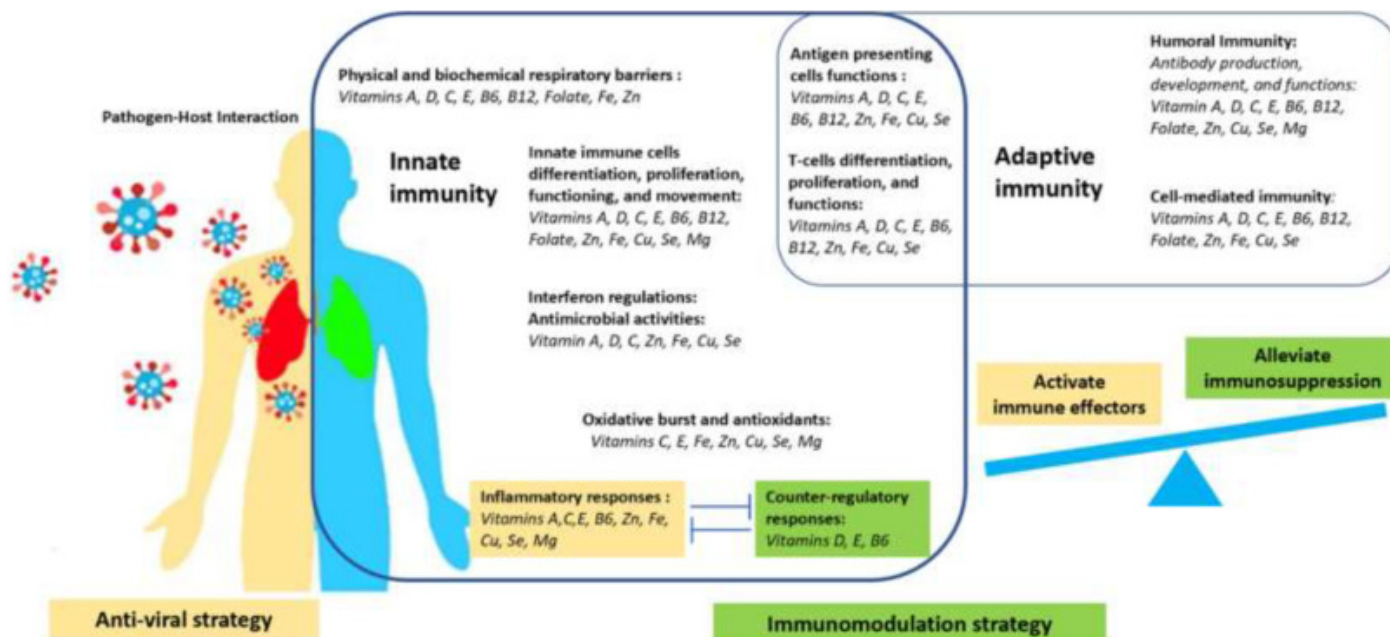
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551685/>

Fiorino S, Gallo C, Zippi M, et al.

Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy.

Aging Clin Exp Res. 2020;32(10):2115-2131. doi:10.1007/s40520-020-01669-y

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456763/>



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620302825?via%3Dihub>

Alcune condizioni patologiche causano la perdita di acqua ed elettroliti nel corpo, specialmente nella forma gastrointestinale del COVID-19, che è associata a diarrea e iponatriemia. Le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di alcune vitamine e sostanze nutritive tra cui le vitamine A, B, C, D, E, folati e oligoelementi tra cui ferro, zinco, magnesio, selenio e rame hanno ruoli importanti nel supportare il sistema immunitario innato e adattivo e possono essere utili per i pazienti affetti da COVID-19.<sup>14</sup>

Element	Physiologic role	Role in COVID-19
Zinc	It has a role in both innate and adaptive immune systems and also has an antiviral activity [16]	Zinc inhibits the activity of RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of coronavirus [18], and compound both of zinc and CQ/HCQ is useful for COVID-19 treatment [19]
Selenium	Selenium is a free radical scavenger and helps cellular immunity [24]	High selenium intake (50–100 µg/day) causes better and more immune responses [29]
Iron	Iron is needed for some reactions and cellular functions like RNA/DNA synthesis and repairs [10]	High level of iron may increase viral infections [36], although it has reported that COVID-19 patients have low serum level of iron [37]
Potassium	It is important for cell functions and the need for membrane potential [61]	Hypokalemia is a high prevalence condition (up to 62%) among COVID-19 patients [41]
Sodium	Sodium can modulate immune cell activities [62]	The sodium in the serum of patients with pneumonia infected by SARS-CoV-2 is lower than non-pneumonia patients [43]
Calcium	Calcium has a role in the activation of lymphocytes [63]	It has seen that SARS-CoV entry into some cell lines decreases when intracellular calcium decreases [49]
Magnesium	It has important roles in immune functions including immunoglobulin synthesis and immunoglobulin M (IgM) lymphocyte binding [51]	ND
Folic acid	Synthesis of purines and thymidylate that they are necessary for mitochondrial producing of ATP need folic acid [65]	Folic acid impairs the viral life cycle by creating hydrogen binds with 3CL hydrolase. In severe patients, the level of folic acid is lower [52, 64]
Copper	It is an essential trace element in body and is needed for protecting DNA from oxidative stress [53]	It has been reported that the human immune system response was weak when Cu is deficient. The level of serum copper in COVID-19 patients is unknown [59]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478435/>

<sup>14</sup> Taheri M, Bahrami A, Habibi P, Nouri F. A Review on the Serum Electrolytes and Trace Elements Role in the Pathophysiology of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Sep 8]. Biol Trace Elem Res. 2020;1-7. doi:10.1007/s12011-020-02377-4 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478435/>

Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Peana M, Menzel A, Dadar M, Gasmi Benahmed A, Björklund G. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. Clin Immunol. 2020 Jul 22;220:108545. doi: 10.1016/j.clim.2020.108545. Epub ahead of print. PMID: 32710937. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620302825?via%3Dihub>

## PROBIOTICI, PREBIOTICI E SIMBIOTICI

Le **comunità microbiche** (batteri, funghi, archeobatteri, virus e protozoi) nel tratto gastrointestinale umano, nei polmoni, nella pelle e nella bocca esistono in una relazione commensale con le cellule ospiti, giocando così un ruolo importante nella salute umana. I batteri commensali ( $1 \times 10^{13}$  CFU) presenti nel tratto gastrointestinale sono equivalenti al numero di cellule umane. Questa colonizzazione inizia poco dopo la nascita e il loro profilo e numero si stabilizzano all'età di 1 anno con più di 1000 specie batteriche. Il microbiota gastrointestinale ha la capacità di interagire con le cellule umane, comprese le cellule immunitarie specifiche.

Queste interazioni producono diversi benefici per la salute nell'ospite, inclusa la regolazione della motilità gastrointestinale; l'attivazione e distruzione di tossine, genotossine e mutageni; la trasformazione degli acidi biliari e gli steroidi; la produzione di vitamine; l'assorbimento di minerali; il metabolismo di sostanze xenobiotiche; la modificazione della permeabilità intestinale e delle funzioni di barriera; la modulazione dell'immunità della mucosa e sistemica; inoltre hanno effetti benefici sulla pelle e sulle prime vie respiratorie.

Recentemente, è stata segnalata la presenza di microbi benefici nella parte superiore (cavità nasale, rinofaringe, orofaringe e laringe sopra le corde vocali) e nelle vie respiratorie inferiori (laringe sotto le corde vocali, trachea, bronchi e bronchioli e alveoli dei polmoni) sia delle persone sane che di quelle con malattie polmonari come la fibrosi cistica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Questi microrganismi benefici competono con i patogeni in diversi organi per promuovere la salute dell'ospite e qualsiasi squilibrio o interruzione di questo sistema può causare disbiosi e può consentire agli agenti patogeni di causare malattie come le infezioni del tratto respiratorio.

La disbiosi può anche essere causata dall'uso di antibiotici a lungo termine, pertanto i probiotici sono generalmente raccomandati anche per i pazienti che hanno recentemente utilizzato antibiotici per il trattamento di qualsiasi malattia. Altre cause di disbiosi nel tratto gastrointestinale umano includono l'esposizione a tossine, stress, malattie, dieta insufficiente ed età avanzata.

I **probiotici** sono microrganismi vivi che conferiscono un benefico effetto fisiologico all'ospite quando somministrati in quantità adeguate. Alcuni batteri dell'acido lattico che possono essere trovati in diversi alimenti fermentati come yogurt, formaggio e sottaceti sono generalmente riconosciuti come sicuri e classificati come probiotici a causa dei loro benefici per la salute.

È stato suggerito che i probiotici dovrebbero essere consumati quotidianamente a dosi da  $10^8$  a  $10^{10}$  CFU per produrre effetti benefici per la salute negli esseri umani, che includono la riduzione dei sintomi dell'intolleranza al lattosio, l'inibizione dell'inizio di malattie allergiche, il mantenimento del pH intestinale, la prevenzione o il trattamento delle sindromi cardiache ischemiche, la riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue, la produzione di vitamine B, il miglioramento della biodisponibilità del calcio alimentare e la stimolazione dell'attività immunitaria.

I **prebiotici** sono stati inizialmente definiti come "ingredienti alimentari non digeribili che influenzano positivamente l'ospite stimolando selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o un numero limitato di batteri già residenti nel colon". La definizione di prebiotici è stata modificata più volte e infine è stata proposta come "*substrati che vengono utilizzati selettivamente da microrganismi ospiti che conferiscono un beneficio per la salute*". I prebiotici includono fruttani, oligosaccaridi, arabino-oligosaccaridi, isomalto-oligosaccaridi, xilooligosaccaridi, amido resistente, lattosaccarosio, acido lattobionico, galattomannano, psillio, polifenoli e acidi grassi polinsaturi. I benefici per la salute dei prebiotici per il tratto gastrointestinale, compresa l'inibizione di agenti patogeni e la stimolazione del sistema immunitario, sono dovuti alla loro capacità di modulare la composizione e l'attività del microbiota umano.

I **sinbiotici** si riferiscono a integratori alimentari che combinano probiotici e prebiotici in una forma di sinergismo, cioè che potenzia i loro effetti benefici isolati. Quando due ingredienti nutrizionali o integratori vengono somministrati insieme, l'effetto positivo risultante segue generalmente uno dei tre modelli: potenziamento, sinergismo e additività. Il prebiotico nella miscela simbiotica migliora la sopravvivenza dei microrganismi probiotici nel tratto intestinale e stimola l'attività di batteri endogeni benefici dell'ospite migliorandone così lo stato di salute.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Hamasalim, Hozan. (2016).

Synbiotic as Feed Additives Relating to Animal Health and Performance.

Advances in Microbiology. 06. 288-302. 10.4236/aim.2016.64028.

[https://www.researchgate.net/publication/301534912\\_Synbiotic\\_as\\_Feed\\_Additives\\_Relating\\_to\\_Animal\\_Health\\_and\\_Performance](https://www.researchgate.net/publication/301534912_Synbiotic_as_Feed_Additives_Relating_to_Animal_Health_and_Performance)

Markowiak P, Śliżewska K.

Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health.

Nutrients. 2017;9(9):1021. Published 2017 Sep 15. doi:10.3390/nu9091021

Examples of prebiotics and synbiotics used in human nutrition [134,145,146].

Human Nutrition	
Prebiotics	Synbiotics
FOS	
GOS	
Inulin	<i>Lactobacillus</i> genus bacteria + inulin
XOS	<i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> and <i>Bifidobacterium</i> genus bacteria + FOS
Lactitol	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> genus bacteria + FOS
Lactosucrose	<i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> genus bacteria + oligofructose
Lactulose	<i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> genus bacteria + inulin
Soy oligosaccharides	
TOS	

Abbreviations: FOS—fructooligosaccharides; GOS—galactooligosaccharides; TOS—transgalactooligosaccharides; XOS—xylooligosaccharides.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/>

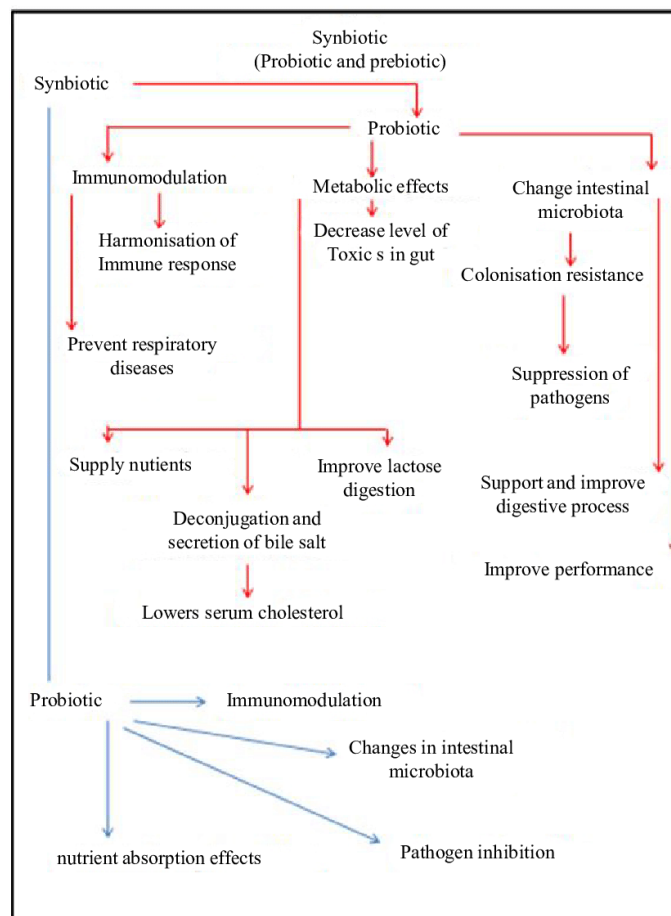
Li C, Niu Z, Zou M, Liu S, Wang M, Gu X, Lu H, Tian H, Jha R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics regulate the intestinal microbiota differentially and restore the relative abundance of specific gut microorganisms. *J Dairy Sci.* 2020 Jul;103(7):5816-5829. doi: 10.3168/jds.2019-18003. Epub 2020 May 14. PMID: 32418689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418689/>

Peng, M, Tabashum, Z, Anderson, M, et al. Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. *Food Sci Food Saf.* 2020; 19: 1908– 1933. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12565> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1541-4337.12565>

Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716. doi:10.1155/2012/872716 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459241/>

Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S108-S121. doi:10.1093/cid/civ177 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490231/>

Dr.ssa Loretta Bolgan



[https://www.researchgate.net/publication/301534912\\_Synbiotic\\_as\\_Feed\\_Additives\\_Relating\\_to\\_Animal\\_Health\\_and\\_Performance](https://www.researchgate.net/publication/301534912_Synbiotic_as_Feed_Additives_Relating_to_Animal_Health_and_Performance)

## Probiotici e COVID-19

L'impatto positivo diretto o indiretto dei probiotici sugli enzimi ACE è ben affermato. Durante la fermentazione alimentare, i probiotici producono peptidi bioattivi con la capacità di inibire gli enzimi ACE bloccando i siti attivi. Inoltre, i detriti delle cellule probiotiche morte hanno dimostrato di essere in grado di agire anche come ACE inibitori. Questi risultati suggeriscono che i probiotici potrebbero essere dei potenziali bloccanti del recettore ACE che funge da porta d'ingresso per il SARS-CoV-2 per attaccare le cellule nel tratto GI.

Anche i prebiotici possono avere un eccellente effetto contro il COVID-19 migliorando la crescita e la sopravvivenza dei probiotici. Inoltre, anche i prebiotici potrebbero avere un effetto diretto sui sintomi gastrointestinali causati dal COVID-19 bloccando gli enzimi ACE. <sup>16</sup>

<sup>16</sup> Olaimat, A.N., Aolymat, I., Al-Holy, M. et al.

The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19.

npj Sci Food 4, 17 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41538-020-00078-9>

<https://www.nature.com/articles/s41538-020-00078-9>

Sundararaman, A., Ray, M., Ravindra, P.V. et al.

Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19.

Appl Microbiol Biotechnol 104, 8089–8104 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-020-10832-4>

He Y, Wang J, Li F, Shi Y.

Main Clinical Features of COVID-19 and Potential Prognostic and Therapeutic Value of the Microbiota in SARS-CoV-2 Infections.

Front Microbiol. 2020;11:1302. Published 2020 Jun 5. doi:10.3389/fmicb.2020.01302

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291771/>

Ferreira C, Viana SD, Reis F.

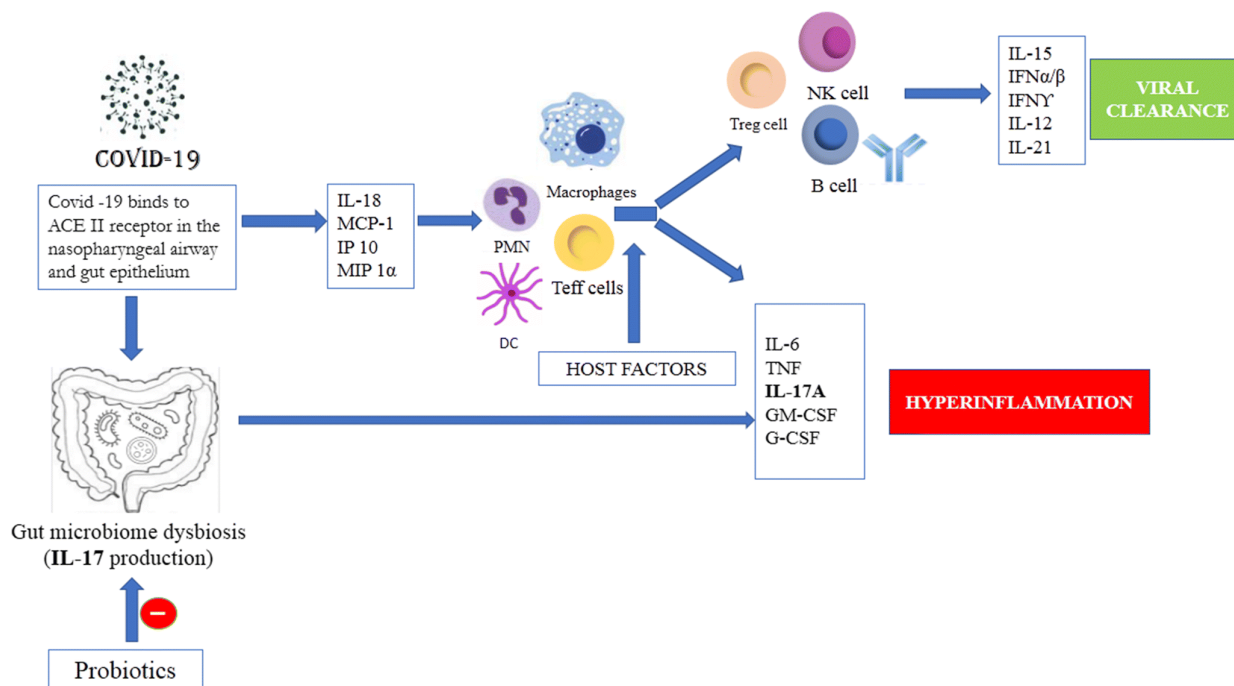
Gut Microbiota Dysbiosis-Immune Hyperresponse-Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact of Pharmacological and Nutraceutical Approaches.

Microorganisms. 2020;8(10):1514. Published 2020 Oct 1. doi:10.3390/microorganisms8101514

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7601735/>

Akour A.

Probiotics and COVID-19: is there any link?



<https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-020-10832-4>

Il meccanismo coinvolto nell'ospite infettato da COVID-19. Le citochine proinfiammatorie e gli interferoni vengono rilasciati e la traduzione cellulare virale viene soppressa per indurre la clearance virale come parte della risposta immunitaria dell'ospite e uno stato antivirale nelle cellule epiteliali adiacenti. La clearance virale si verifica nell'epitelio polmonare e intestinale a seconda dello stato immunitario dell'ospite. Tuttavia, il consumo di probiotici migliora l'infiammazione regolando la risposta immunitaria nell'intestino attraverso varie vie di segnalazione, aiuta a migliorare la disbiosi intestinale causata da SARS-CoV2 e accelera il recupero nei pazienti. ACE II, enzima di conversione dell'angiotensina II; PMN, granulociti polimorfocitici; DC, cellule dendritiche; Cellula TEFF, cellula T effettrice; Cellula Treg, cellula T regolatrice; NK, natural killer

Poiché alcuni pazienti con COVID-19 hanno mostrato disbiosi microbica intestinale caratterizzata da un basso numero di diverse specie probiotiche come *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, è stato suggerito un supporto nutrizionale e integrazione prebiotica o probiotica per ristabilire l'equilibrio della flora intestinale e ridurre il rischio di infezione. Pertanto, diete bilanciate, inclusi alimenti contenenti probiotici e micronutrienti che migliorano l'immunità come i polifenoli; vitamine A, C e D; e minerali (principalmente selenio e zinco) possono alleviare il rischio di infezione da COVID-19. Le fonti alimentari di probiotici come gli alimenti fermentati<sup>17</sup> hanno un buon potenziale per prevenire il COVID-19.

[published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Lett Appl Microbiol.* 2020;10.1111/lam.13334. doi:10.1111/lam.13334  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300613/pdf/LAM-9999-na.pdf>

Ceccarelli G, Scagnolari C, Pugliese F, Mastroianni CM, d'Ettore G.  
 Probiotics and COVID-19.  
*Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):721-722. doi:10.1016/S2468-1253(20)30196-5  
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09637486.2020.1807475?needAccess=true>

Anwar F, Altayb HN, Al-Abbasi FA, Al-Malki AL, Kamal MA, Kumar V.  
 Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19  
 [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1-10. doi:10.1080/07391102.2020.1775123  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298884/>

Angurana SK, Bansal A.  
 Probiotics and COVID-19: Think about the link.  
*Br J Nutr.* 2020 Sep 14:1-26. doi: 10.1017/S000711452000361X. Epub ahead of print. PMID: 32921328.  
<https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/probiotics-and-covid19-think-about-the-link/AA1BA92236F8A63EF39FFC166562E435>

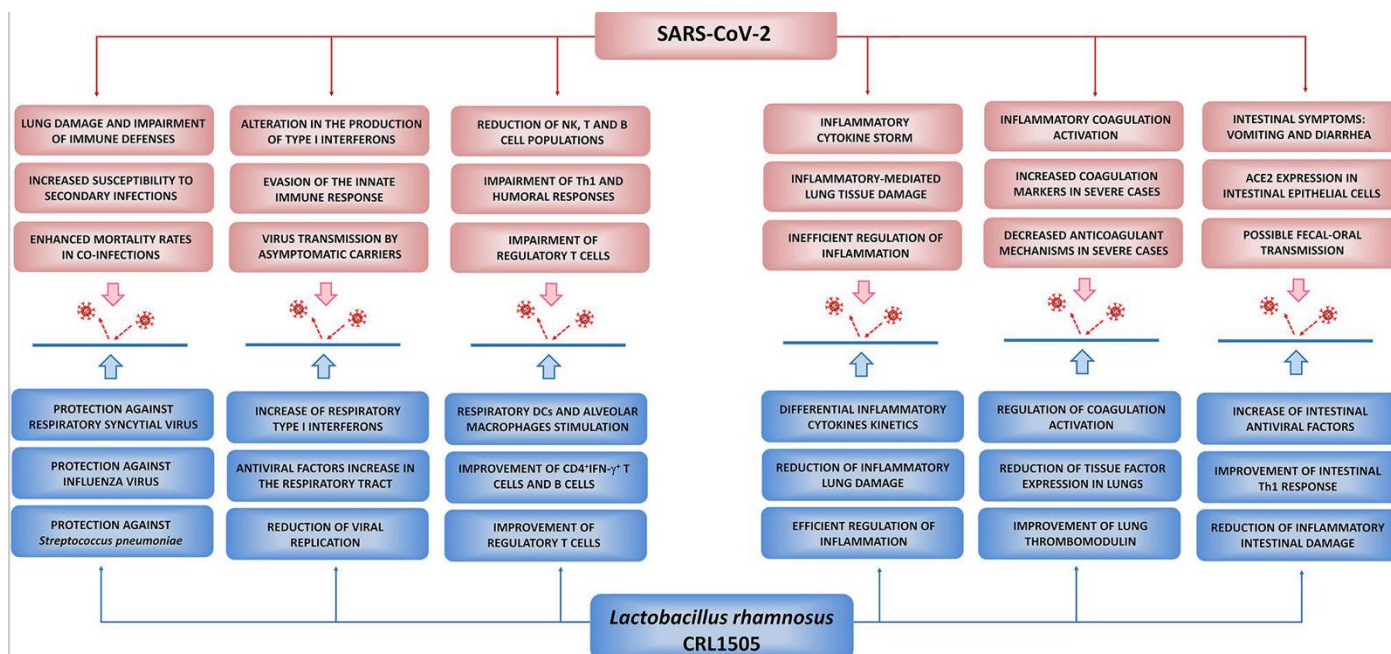
<sup>17</sup> Bousquet J, Anto JM, Czarlewski W, et al.  
 Cabbage and fermented vegetables: From death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19  
 [published online ahead of print, 2020 Aug 6]. *Allergy.* 2020;10.1111/all.14549. doi:10.1111/all.14549  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436771/pdf/ALL-9999-na.pdf>

Association between consumption of fermented vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe  
 Susana Fonseca, Ioar Rivas, Dora Romaguera, Marcos Quijal, Wiencyslawa Czarlewski, Alain Vidal, Joao Fonseca, Joan Ballester, Josep Anto, Xavier Basagana, Luis M Cunha, Jean Bousquet  
 medRxiv 2020.07.06.20147025; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.06.20147025>  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.06.20147025v1.full.pdf>

Microbe	Type of infection/virus	Mode of action
<i>Lb. plantarum</i> NCIMB 8826	RSV, pneumovirus,	TLR-dependent inflammatory response
<i>Lb. casei</i> DN-114001	RTI, rhinopharyngitis, influenza	Enhanced defensin expression and innate immunity
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> M21	Pneumonia, influenza	Increases interferon- $\gamma$ and interleukin-2
<i>Bifidobacterium infantis</i> BB-12	URTI	IL-17 inhibitory effect
<i>Bifidobacterium animalis</i>	URTI	Prevents replication on virus, anti-interleukin-17
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Gastroenteritis coronavirus (TGEV)	Diminishes granulocyte, reduces virus recovery
<i>Lactococcus lactis</i> JCM 5805	RTI, common infectious disease	Activates plasmacytoid dendritic cell
<i>Lactobacillus plantarum</i> CRL1506	Gastroenteritis coronavirus (TGEV)	Diminish inflammatory-mediated tissue damage
<i>Bacillus subtilis</i> OKB105	Gastroenteritis coronavirus (TGEV)	Inhibits viral adherence by competitive inhibition

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-020-10832-4>

Elenco dei probiotici e della loro modalità di azione nella stimolazione della risposta immunitaria contro le infezioni virali



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326040/>

Potenziati effetti benefici di *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 contro l'infezione da SARS-CoV-2

## Gli immunobiotici

Più di un decennio di ricerca sui meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nel miglioramento delle difese antivirali respiratorie da parte di microrganismi immunobiotici (particolari ceppi di batteri benefici con capacità immunomodulatorie) benefici indicano chiaramente il loro potenziale di influenzare favorevolmente la risposta immunitaria contro il virus SARS-CoV-2.

La dimostrazione della capacità di microrganismi benefici di potenziare gli interferoni di tipo I e i fattori antivirali nel tratto respiratorio, di stimolare la risposta Th1 e la produzione di anticorpi e di regolare l'infiammazione e l'attivazione della coagulazione durante il corso delle infezioni virali riducendo il danno tissutale e preservando funzionalmente i polmoni, fornisce solide basi scientifiche per proporre interventi nutrizionali con immunobiotici per il rafforzamento del sistema immunitario e la riduzione dell'incidenza e della gravità del COVID-19. In particolare, immunobiotici come *L. rhamnosus* CRL1505, *L. plantarum* MPL16 e *B. longum* BB536 possono essere considerati agenti coadiuvanti utili, se non indispensabili, nella lotta contro COVID-19.<sup>18</sup>

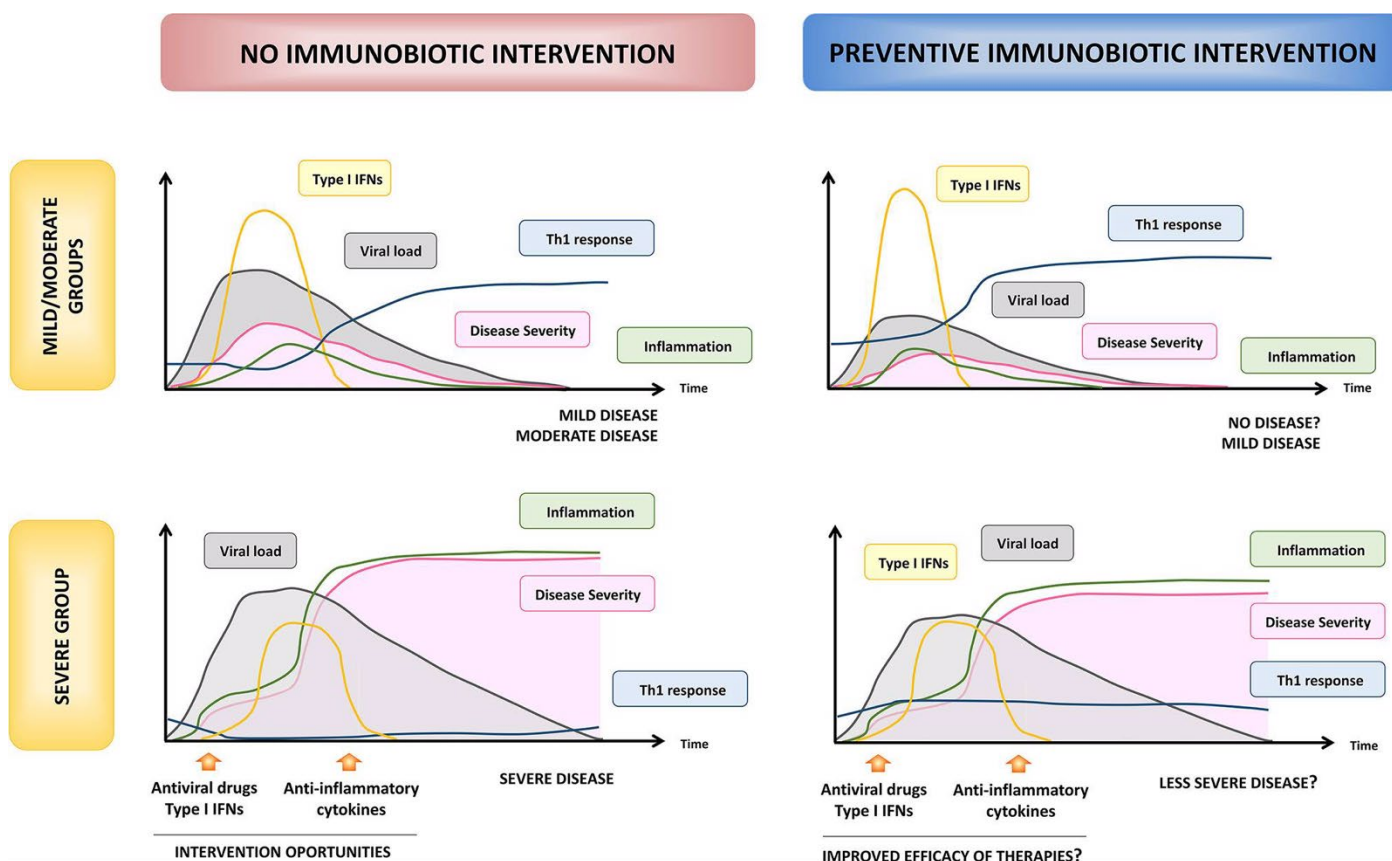
<sup>18</sup> Villena J, Kitazawa H.

The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic?

Front Physiol. 2020;11:699. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fphys.2020.00699

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326040/>





<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326040/>

Ipotesi degli effetti benefici dell'intervento immunobiotico preventivo sull'infezione da SARS-CoV-2. La cinetica e l'intensità degli attori immunitari coinvolti nella risposta a SARS-CoV-2, carica virale e gravità del COVID-19 sono mostrate secondo Jamilloux et al.<sup>19</sup> in ospiti suscettibili sia "lieve / moderato" che "grave". Sono inoltre indicati i tempi ottimali per gli interventi terapeutici proposti per migliorare la gravità della malattia (pannelli di sinistra). La potenziale modulazione della cinetica e dell'intensità della risposta immunitaria, della carica virale e della gravità della malattia mediante interventi immunobiotici nutrizionali preventivi per ospiti a bassa e alta suscettibilità è mostrata nei pannelli di destra.

## Zinco<sup>20</sup>

Lo zinco è utilizzato come cofattore fondamentale per i metalloenzimi ed è essenziale per l'integrità della membrana, la sintesi del DNA e la moltiplicazione cellulare, in particolare delle cellule immunitarie. Migliora la reazione dell'ospite a numerose infezioni e assume un ruolo significativo nel mantenimento dell'omeostasi dell'ospite. Lo zinco stabilizza anche la membrana cellulare e la sua carenza distrugge la mucosa intestinale, riduce gli enzimi dell'orletto a spazzola, e aumenta la funzione dei macrofagi, la secrezione intestinale di acqua attraverso la produzione di citochine, l'uccisione intracellulare e la fagocitosi.

Al fine di fornire zinco in forma altamente biodisponibile, i ceppi probiotici *Lb fermentum* SR4 e *Lb rhamnosus* GG (LGG) sono stati studiati per la loro capacità di accumulare zinco.

Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 and Bifidobacterium longum BB536 on the healthy gut microbiota composition at phyla and species level: A preliminary study.

World J Gastroenterol. 2017;23(15):2696-2704. doi:10.3748/wjg.v23.i15.2696

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403748/>

<sup>19</sup> Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al.

Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions.

Autoimmun Rev. 2020;19(7):102567. doi:10.1016/j.autrev.2020.102567

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/>

<sup>20</sup> Sundararaman, A., Ray, M., Ravindra, P.V. et al.

Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19.

Appl Microbiol Biotechnol 104, 8089–8104 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-020-10832-4>

I risultati hanno dimostrato che lo zinco in forma altamente biodisponibile veniva chelato da SR4 e LGG fino al 57% e al 48%, rispettivamente, rispetto alle forme inorganiche disponibili in commercio (ZnSo<sub>4</sub>) e allo zinco gluconato.

Uno studio ha mostrato che il consumo fino a 50 mg di zinco al giorno sopprime la replicazione virale del SARS-Cov-2 migliorando la resistenza dell'ospite contro l'infezione virale.<sup>21</sup> Inoltre, lo zinco possiede caratteristiche antivirali dirette, attraverso l'attivazione di risposte antivirali innate e acquisite (umorali).<sup>22</sup>

### Vitamina D<sup>16,23</sup>

La vitamina D è presente prevalentemente nella pelle ed è fondamentale per il riassorbimento del calcio nell'intestino e nei reni. La forma attiva dell'ormone della vitamina D, la 1,25-diidrossivitamina D (1,25OHD, chiamata anche VDR), regola l'espressione genica soprattutto nella funzione immunitaria e nell'infiammazione e aiuta a mantenere le giunzioni strette, le giunzioni gap e le giunzioni aderenti. La malattia virale colpisce l'integrità delle giunzioni aumentando così l'incidenza di infezioni nell'ospite.

I batteri probiotici, per lo più appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, conferiscono una serie di benefici per la salute, proteggendo dalla carenza vitaminica. Le maggiori assunzioni alimentari di vitamine liposolubili, in particolare vitamina D, sono associate a una ridotta diversità microbica degli alfa-proteobatteri costituiti prevalentemente da patogeni umani.

Gli studi hanno dimostrato l'importanza della vitamina D direttamente o indirettamente nella lotta all'infezione causata da virus come il rotavirus e l'influenza. Nel COVID-19, l'aumento dell'incidenza di mortalità negli anziani può essere dovuto alla riduzione delle concentrazioni sieriche di 1,25OHD con l'età. La ridotta produzione di vitamina D è il risultato di livelli più bassi di 7-deidrocolesterolo nella pelle a causa del minor tempo trascorso al sole. Gli effetti immunomodulatori della vitamina D agiscono sia sul sistema immunitario innato che su quello adattativo, riducendo così il rischio di infezione e mortalità. L'1,25OHD sopprime le risposte mediate dalle cellule T helper di tipo 1 (Th1), e la produzione di citochine infiammatorie IL-2 e interferone gamma (INFγ). Inoltre, l'1,25OHD promuove la produzione di citochine da parte delle cellule T helper di tipo 2 (Th2), e l'induzione delle cellule T regolatorie, inibendo così i processi infiammatori.

L'alta stagione per le infezioni acute del tratto respiratorio è generalmente quando le concentrazioni di 1,25OHD sono più basse, pertanto l'integrazione di vitamina D può essere ottenuta attraverso l'assunzione regolare di probiotici produttori di vitamina D per aumentare le concentrazioni di 1,25OHD oltre i 40-60 ng / mL.

Per il trattamento di pazienti infetti da COVID-19 invece potrebbe essere utile una dose più alta.

<sup>21</sup> Razzaque MS.

COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med.* 2020 Jul;251(3):175-181. doi: 10.1620/tjem.251.175. PMID: 32641644. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/251/3/251\\_175/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/251/3/251_175/_pdf/-char/en)

<sup>22</sup> Scott A Read, Stephanie Obeid, Chantelle Ahlenstiel, Golo Ahlenstiel, The Role of Zinc in Antiviral Immunity,

*Advances in Nutrition*, Volume 10, Issue 4, July 2019, Pages 696–710, <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013> <https://academic.oup.com/advances/article/10/4/696/5476413>

<sup>23</sup> Benskin LL.

A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Health.* 2020;8:513. Published 2020 Sep 10. doi:10.3389/fpubh.2020.00513 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513835/>

Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J.

Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(8):2358. Published 2020 Aug 7. doi:10.3390/nu12082358 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468884/>

Mitchell F.

Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):570. doi:10.1016/S2213-8587(20)30183-2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239633/>

Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, et al.

The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):322. Published 2020 Aug 26. doi:10.1186/s12967-020-02488-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447609/>

## STRESS OSSIDATIVO E ANTIOSSIDANTI

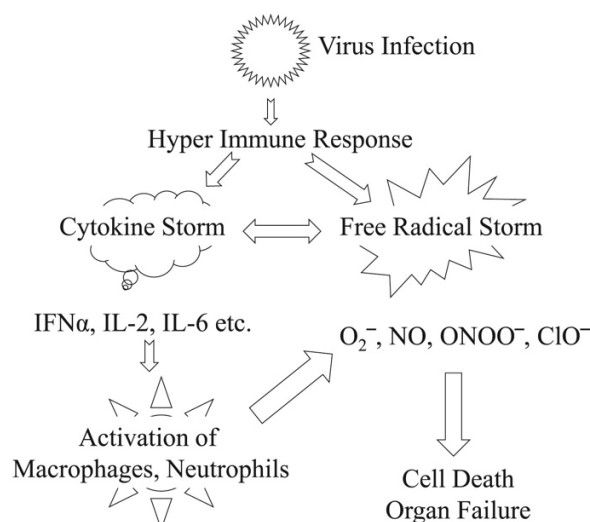
### Il sistema redox Glutazione-acido ascorbico

Lo Stress Ossidativo (OS) è stato definito come un disturbo dell'equilibrio pro-ossidante/antiossidante a favore dei proossidanti, che porta al danno cellulare. Tuttavia, le attuali conoscenze sulle vie di segnalazione redox hanno riconcettualizzato la definizione dell'OS, includendo due meccanismi principali:

- (1) danno macromolecolare e
- (2) interruzione dei circuiti redox tiolici, che porta ad una segnalazione cellulare aberrante e un controllo redox disfunzionale.

L'interruzione dei circuiti redox causata dalla reazione specifica con gli elementi tiolici redox-sensibili, le vie alterate del trasferimento di elettroni o l'interruzione dei meccanismi di gating (apertura/chiusura di canali ionici) svolgono un ruolo importante in fisiologia e fisiopatologia.

Alti livelli di generazione di ROS a causa di inquinanti, tossine e infezioni virali nelle vie aeree, sono associati a OS che causano danni cellulari. Diversi virus respiratori inducono una formazione di ROS disregolata, come conseguenza dell'aumentato reclutamento delle cellule infiammatorie nel sito di infezione. Inoltre, le infezioni virali interrompono i meccanismi antiossidanti, portando a uno stato ossidativo-antiossidante sbilanciato e al conseguente danno ossidativo delle cellule.<sup>24</sup>



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860320301580?via%3Dihub>

In particolare, è noto che ROS e RNS (specie reattive dell'azoto) contribuiscono allo sviluppo della patogenesi indotta dal virus dell'influenza e del SARS-Cov-2.<sup>25</sup>

<sup>24</sup> Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, et al.  
The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19.  
Eur J Pharmacol. 2020;887:173530. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173530  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462519/>

Polonikov A.  
Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients.  
ACS Infect Dis. 2020;6(7):1558-1562. doi:10.1021/acsinfectdis.0c00288  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263077/>

Delgado-Roche L, Mesta F.  
Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection.  
Arch Med Res. 2020;51(5):384-387. doi:10.1016/j.arcmed.2020.04.019  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190501/>

Wu J.  
Tackle the free radicals damage in COVID-19.  
Nitric Oxide. 2020 Sep 1;102:39-41. doi: 10.1016/j.niox.2020.06.002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32562746.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860320301580?via%3Dihub>

<sup>25</sup> Saleh J, Peyssonau C, Singh KK, Edeas M.  
Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis.

I livelli fisiologici di ROS giocano un ruolo chiave nel mediare la segnalazione cellulare, mentre alti livelli di ROS possono portare a danni ossidativi ai componenti cellulari e attivare diverse vie di morte cellulare.

Esiste una "rete di difesa antiossidante" all'interno della cellula ospite per controllare i livelli di ROS in modo da consentire funzioni utili riducendo al minimo il danno ossidativo. Per questo motivo, gli antiossidanti rappresentano molecole interessanti che sono state proposte per il trattamento delle infezioni virali.<sup>26</sup>

Da studi in vitro è stato possibile dimostrare che il GSH è in grado di arrestare il ripiegamento dell'emoagglutinina virale: questa glicoproteina ricca di disolfuro rimane nel reticolo endoplasmatico (ER) come monomero ridotto, invece di subire l'oligomerizzazione. Di conseguenza, il suo inserimento nella membrana plasmatica cellulare viene fortemente ridotto e il rilascio del virus bloccato. Il meccanismo alla base dell'effetto antivirale del GSH è correlato all'ossidoreduttasi della cellula ospite, la proteina disolfuro isomerasi. Questa proteina agisce a livello dell'ER favorendo la formazione di legami disolfuro durante la maturazione della glicoproteina.<sup>27</sup>

Studi clinici dimostrano che anche la vitamina C (VC), sia in bolo per via endovenosa che per via orale ad alte dosi, fornisce una certa protezione contro l'infezione virale. Né la somministrazione endovenosa né quella orale di VC ad alte dosi è associata a effetti collaterali significativi. Pertanto, questo regime deve essere incluso nel trattamento del COVID-19 e utilizzato come misura preventiva per le popolazioni sensibili come gli operatori sanitari con rischi di esposizione più elevati.<sup>28</sup>

In particolare, Hemila et al hanno riferito che infusioni endovenose di VC ad alte dosi (p. es., 200 mg / kg di peso corporeo / giorno, suddivise in 4 dosi) hanno ridotto la permanenza in unità di terapia intensiva (ICU) del 7,8%, accompagnata da una significativa riduzione nel tasso di mortalità. Tale esperienza è stata riprodotta tra i pazienti malati di influenza grave. Infatti, è stato dimostrato che gli antiossidanti alimentari (VC e sulforafano) riducono il danno polmonare infiammatorio acuto indotto da stress ossidativo nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. Inoltre, la VC orale (ad esempio, 6 g al giorno) è stata in grado di ridurre il rischio di infezione virale o di migliorare i sintomi.<sup>29</sup>

Un bolo endovenoso di VC ad alto dosaggio è stato utilizzato con successo anche nel trattamento di 50 pazienti con COVID-19 da moderato a grave in Cina. Le dosi utilizzate variavano tra 10 e i 20 g al giorno, somministrate in un periodo di 8-10 ore. Poteva essere necessario un bolo VC aggiuntivo per i pazienti in condizioni critiche. L'indice di ossigenazione è migliorato in tempo reale e tutti i pazienti alla fine guarirono e furono dimessi.<sup>30</sup>

La VC ad alte dosi è stata clinicamente utilizzata per diversi decenni e un recente documento di un gruppo di esperti NIH afferma chiaramente che questo regime (1,5 g / kg di peso corporeo) è sicuro e senza eventi avversi importanti.<sup>31</sup>

Mitochondrion. 2020 Sep;54:1-7. doi: 10.1016/j.mito.2020.06.008. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574708.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724920301380?via%3Dihub>

<sup>26</sup> Sgarbanti R, Amatore D, Celestino I, et al.  
Intracellular redox state as target for anti-influenza therapy: are antioxidants always effective?  
Curr Top Med Chem. 2014;14(22):2529-2541. doi:10.2174/1568026614666141203125211  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435240/>

<sup>27</sup> Sgarbanti R, Nencioni L, Amatore D, Coluccio P, Fraternali A, Sale P, Mammola CL, Carpino G, Gaudio E, Magnani M, Ciriolo MR, Garaci E, Palamara AT.  
Redox regulation of the influenza hemagglutinin maturation process: a new cell-mediated strategy for anti-influenza therapy.  
Anti.Redox Signal. 2011;15(3):593-606. doi.org/10.1089/ars.2010.3512  
<https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/ars.2010.3512>

<sup>28</sup> Cheng RZ.  
Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)?  
Med Drug Discov. 2020;5:100028. doi:10.1016/j.medidd.2020.100028  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167497/>

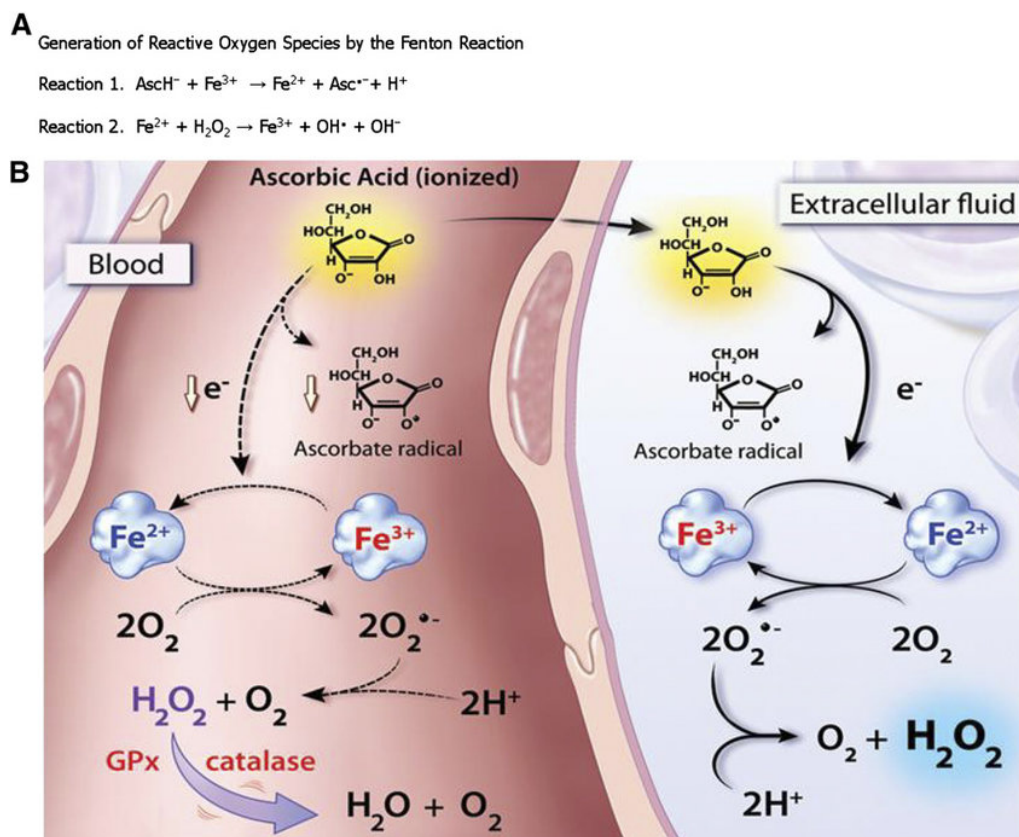
<sup>29</sup> Hemilä H, Chalker E.  
Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis.  
Nutrients. 2019;11(4):708. Published 2019 Mar 27. doi:10.3390/nu11040708  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521194/>

Patel V, Dial K, Wu J, et al.  
Dietary Antioxidants Significantly Attenuate Hyperoxia-Induced Acute Inflammatory Lung Injury by Enhancing Macrophage Function via Reducing the Accumulation of Airway HMGB1.  
Int J Mol Sci. 2020;21(3):977. Published 2020 Feb 1. doi:10.3390/ijms21030977  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037000/>

<sup>30</sup> Shanghai Expert Panel, cited on Mar 23  
2020. [http://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzA3Nzk5Mzc5MQ==&mid=2653620168&idx=1&sn=2352823b79a3cc42e48229a0c38f65e0&chksm=84962598b3e1ac8effb763e3ddb4858435dc7aa947a8f41790e8df2bca34c20e6ffea64cd191#rd](http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA3Nzk5Mzc5MQ==&mid=2653620168&idx=1&sn=2352823b79a3cc42e48229a0c38f65e0&chksm=84962598b3e1ac8effb763e3ddb4858435dc7aa947a8f41790e8df2bca34c20e6ffea64cd191#rd)

<sup>31</sup> High-dose vitamin C (PDQ®)—Health professional version. National Cancer Institute, cited on Feb 9 2020  
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq>

È importante evidenziare che la VC esibisce anche un'attività pro-ossidante che genera radicali liberi reattivi. La VC ha attività antiossidante quando riduce le sostanze ossidanti come il perossido di idrogeno, tuttavia può anche ridurre ioni metallici e portare alla generazione di radicali liberi, compresa la reazione di riduzione di Fe (III) a Fe (II), attraverso la **reazione di Fenton**. In questa reazione il ferro (II) viene ossidato dal perossido di idrogeno in ferro (III), formando un radicale idrossile e uno ione idrossido nel processo. Il ferro (III) viene quindi ridotto di nuovo a ferro (II) da un'altra molecola di perossido di idrogeno, formando un radicale di perossido e un protone. L'effetto netto è una dismutazione del perossido di idrogeno per creare due diverse specie di radicali dell'ossigeno, con l'acqua ( $H^+ + OH^-$ ) come sottoprodotto.<sup>32</sup>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065766/>

(A) Nella reazione 1, l'ascorbato ( $AscH^-$ ) reagisce con il ferro ferrico ( $Fe^{3+}$ ) per produrre ferro ferroso ( $Fe^{2+}$ ) e il radicale ascorbato ( $Asc^{\cdot-}$ ). Nella reazione 2, la classica reazione di Fenton genera le specie di radicali idrossilici ( $OH^\cdot$ ) da  $H_2O_2$ . (B) Meccanismo proposto di formazione del radicale ascorbato e  $H_2O_2$  nel fluido extracellulare rispetto al sangue. Dopo somministrazione orale e parenterale, l'acido ascorbico raggiunge concentrazioni farmacologiche equivalenti nel sangue (lato sinistro del diagramma) e nel fluido extracellulare (lato destro). Nel fluido extracellulare, una molecola di acido ascorbico perde 1 elettrone e forma il radicale ascorbato. Questo elettrone riduce successivamente un metallo centrale sulla proteina, mostrato come la riduzione di  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$ . Questo complesso dona un elettrone all'ossigeno molecolare, formando un anione superossido ( $O_2^{\cdot-}$ ) con conseguente dismutazione a  $H_2O_2$ . Nel sangue (lato sinistro), queste reazioni sono attenuate o inibite (linee tratteggiate). La comparsa del radicale ascorbato è inibita dalle proteine riducenti legate alla membrana dei GR e / o dalle grandi proteine plasmatiche che non si distribuiscono nello spazio extracellulare. Gli enzimi RBC glutatione perossidasi e catalasi distruggono  $H_2O_2$  in modo che nessuno sia rilevabile nel sangue.

La tossicità del ferro libero, analogamente a quella di altri metalli di transizione, può derivare quindi dalla reazione di Fenton. È comunemente accettato che gli intermedi ossidanti coinvolti nelle reazioni di Fenton causino danni alle biomolecole e svolgano un ruolo importante nel processo di invecchiamento e in una varietà di malattie come il cancro. Quindi il ferro e l'acido ascorbico formano un cocktail potenzialmente tossico. I meccanismi chimici di cui sopra sono stati stabiliti dimostrando il potenziale per questi composti di interagire e danneggiare i tessuti circostanti.

Gli effetti pro-ossidanti dell'ascorbato possono essere significativi in vivo a seconda della disponibilità di ioni metallici catalitici. Negli individui sani, il ferro è in gran parte sequestrato dalle proteine leganti il ferro come la transferrina e la ferritina e il ferro

<sup>32</sup> Levine M, Padayatty SJ, Espey MG.

Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries.

Adv Nutr. 2011;2(2):78-88. doi:10.3945/an.110.000109

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065766/>

chelato è essenzialmente redox inattivo. Invece, in situazioni patologiche, come la talassemia o l'emocromatosi, è presente ferro non legato alla transferrina. Pertanto, l'ascorbato fornito come integratore senza la somministrazione di un chelante del ferro può portare ad effetti deleteri. Il danno tissutale derivante da ischemia / riperfusione è un altro esempio di maggiore disponibilità di metallo catalitico che si verifica in vivo. L'ascorbato per via endovenosa prima di una chirurgia vascolare può aumentare le concentrazioni di radicali ascorbati e idroperossidi lipidici suggerendo che il ferro catalitico rilasciato nella circolazione durante la fase ischemica dell'intervento insieme all'ascorbato può promuovere la perossidazione lipidica indotta dal ferro. Livelli elevati di ioni metallici catalitici sono stati dimostrati anche nelle malattie infiammatorie croniche, ad es. è riscontrabile un aumento della deposizione di proteine del ferro nelle membrane sinoviali nell'artrite reumatoide. Inoltre, le concentrazioni di ascorbato erano diminuite mentre i livelli di ferro catalitico aumentavano nei pazienti con sepsi, rispetto ai soggetti sani.<sup>33</sup>

### L'acido ascorbico e la sua attività pro ossidante come terapia

Numerose osservazioni forniscono intuizioni sul meccanismo attraverso il quale le concentrazioni farmacologiche di ascorbato hanno un potenziale nel trattamento di alcuni tipi di cancro. È stato dimostrato infatti che l'ascorbato a concentrazioni farmacologiche agisce da pro-ossidante, generando una citotossicità dipendente dal perossido di idrogeno verso una varietà di cellule cancerose in vitro senza influire negativamente sulle cellule normali.

Sulla base di questi dati, molti studi in vivo propongono che le concentrazioni farmacologiche di ascorbato siano in grado di generare selettivamente  $Asc \cdot^-$  nel fluido extracellulare ma non nel sangue. I dati di farmacocinetica indicano che la somministrazione endovenosa di ascorbato bypassa lo stretto controllo dell'intestino e dell'escrezione renale e produce livelli plasmatici molto elevati, risultando in un alto flusso di  $H_2O_2$  extracellulare che si diffonderà prontamente nelle cellule avviando cascate ossidative. Questi alti flussi di  $H_2O_2$  sembrano avere scarso effetto sulle cellule normali, ma possono essere dannosi per alcune cellule tumorali. La conoscenza e la comprensione di questi meccanismi porta un fondamento logico all'uso di alte dosi di ascorbato nel trattamento del cancro.<sup>34</sup>

L'utilizzo in terapia dell'azione pro-ossidante dell'acido ascorbico farmacologico può essere applicato in tutte le condizioni in cui  $H_2O_2$  e/o ROS potrebbero essere utili. I candidati evidenti sono gli agenti infettivi, inclusi virus, batteri e altri agenti patogeni umani. Come nel trattamento del cancro, anche l'ascorbato farmacologico ha il potenziale per essere aggiunto alle terapie esistenti per l'effetto sinergico. Ciò può essere particolarmente utile per i batteri che hanno sviluppato resistenze multiple agli antibiotici e per i quali sono disponibili solo trattamenti limitati. L' $H_2O_2$  è il mezzo con cui i neutrofili generano ROS, ed è possibile che l'ascorbato farmacologico possa essere efficace contro alcuni batteri specialmente in combinazione con antibiotici e anche contro vari tipi di virus.<sup>35</sup>

Va sottolineato che, mentre il GSH viene prodotto dal corpo umano, l'ascorbato deve essere assunto con la dieta. Il GSH oltre a essere la più importante e attiva molecola non enzimatica a potere antiossidante nella cellula, che elimina i radicali idrossilici e superossido, ha anche diverse altre funzioni: è cofattore per diverse reazioni enzimatiche disintossicanti ed è coinvolto nella rigenerazione di altri importanti antiossidanti come le vitamine C ed E, con due molecole di GSH che si ossidano a GSSG. Il sistema riducente derivante dalla cooperazione del GSH con l'attività ossidoriduttiva dell'ascorbato, è in condizioni normali continuamente rigenerato attraverso una sequenza di reazioni che prevede l'intervento di due enzimi: la glutatione perossidasi e la glutatione reduttasi. La rigenerazione è di fondamentale importanza per mantenere in equilibrio il sistema redox, perché un eccesso di un qualsiasi tipo di antiossidante in assenza di rigenerazione con gli altri, può essere contro-protettivo (cioè avere un effetto ossidante)<sup>36</sup>

<sup>33</sup> McGregor G.

Vitamin C contributes to inflammation via radical generating mechanisms: a cautionary note. *Med Hypotheses*. 2004;62(4):641-2. doi: 10.1016/j.mehy.2003.12.013. PMID: 15050122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050122/>

<sup>34</sup> Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al.

Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8749-8754. doi:10.1073/pnas.0702854104 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885574/>

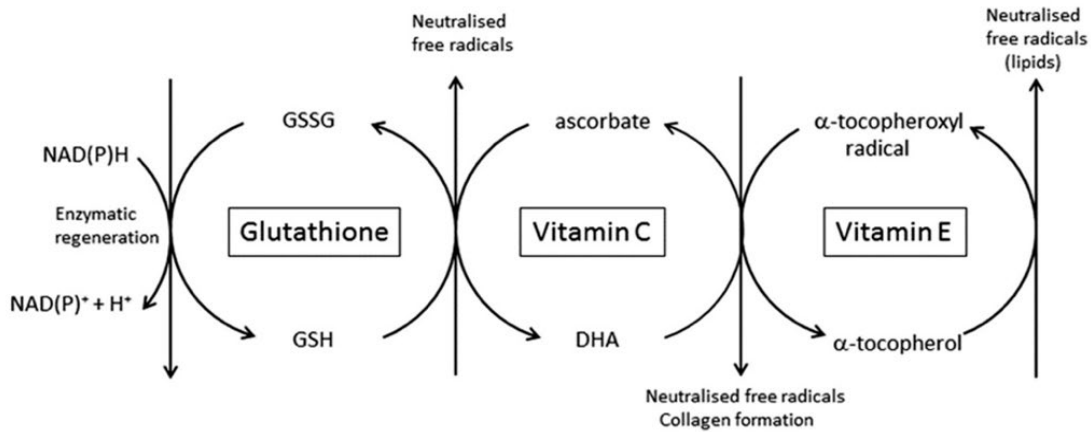
<sup>35</sup> Hemilä H.

Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 2017;9(4):339. Published 2017 Mar 29. doi:10.3390/nu9040339 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409678/>

<sup>36</sup> Rietjens IM, Boersma MG, Haan Ld, Spenklink B, Awad HM, Cnubben NH, van Zanden JJ, Woude Hv, Alink GM, Koeman JH.

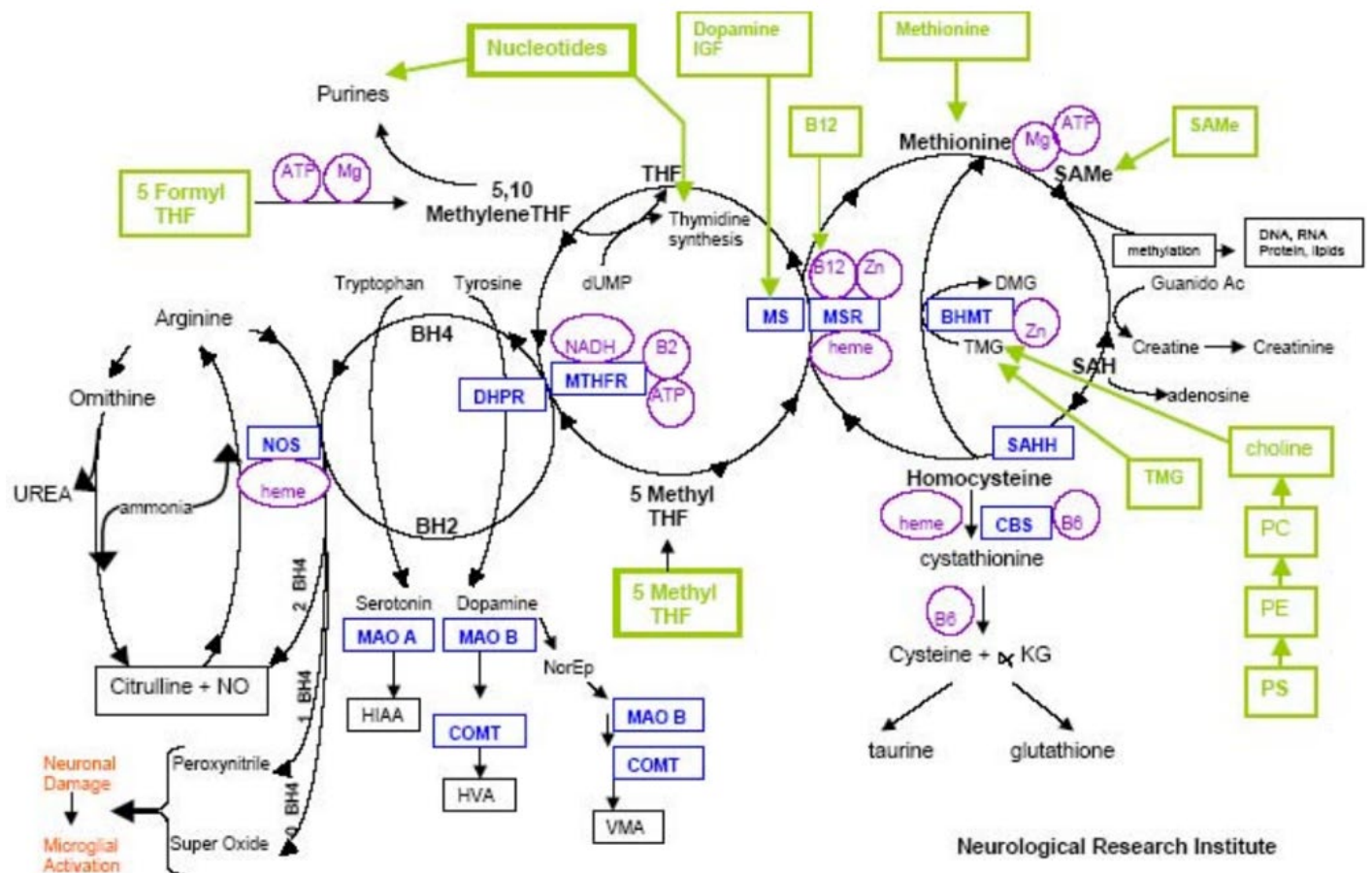
The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2002 Jul;11(3-4):321-33. doi: 10.1016/s1382-6689(02)00003-0. PMID: 21782615. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668902000030?via%3Dihub>

Ciclo degli antiossidanti:



<https://www.mdpi.com/2072-6643/9/8/866/htm>  
GSSG: glutathione ossidato; DHA: acido deidroascorbico

Nella seguente figura sono indicati:  
nelle caselle **BLU**: i principali enzimi; cerchi **VIOLA**: cofattori enzimatici; caselle **VERDI**: integratori



[https://mednat.news/cure\\_natur/metilazione-acidi-nucleici\\_Yasko.pdf](https://mednat.news/cure_natur/metilazione-acidi-nucleici_Yasko.pdf)

Di seguito si riportano esempi di antiossidanti enzimatici e non enzimatici, test di capacità antiossidante e attività antiossidante indiretta.<sup>37</sup>

<sup>37</sup> Bast A, Haenen GR.  
Dr.ssa Loretta Bolgan

Enzymatic antioxidants	Antioxidant activity	Essential groups in the active center (human origin)
Superoxide dismutase (SOD) [70]	$2 O_2^{\cdot -} + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$	Cu and Zn (SOD1, SOD3), Mn (SOD2)
Glutathione peroxidase (GPx) [71]	$2 GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$	Selenocysteine (GPx1-4, 6), cysteine (GPx5, 7, 8)
Peroxiredoxin (PRDX) [72]	$2 R' - SH + ROOH \rightarrow R' - S - S - R' + H_2O + ROH$	Cysteine
Glutathione reductase (GR) [73]	$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow NADP^+ + 2 GSH$	Vicinal disulfide, cofactor FAD
Catalase (Cat) [74]	$2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$	Iron-containing heme group
Thioredoxin (TRX) [75]	Protein disulfide $\rightarrow$ protein dithiol	Vicinal cysteine and selenocysteine
Thioredoxin reductase (TR) [76]	$TRX(S - Se) + NADPH + H^+ \rightarrow NADP^+ + TRX(SH SeH)$	Vicinal disulfide, cofactor FAD
Non-enzymatic antioxidants	Major reactive species scavenged	Characteristics
Vitamin E [77]	Lipid peroxy radical	Lipophilic
Carotenoids [78]	Singlet oxygen	Lipophilic
Flavonoids [79]	Superoxide radical	Lipophilic to hydrophilic
Hydroxytyrosol [80]	Lipid peroxy radical	Amphiphilic
Vitamin C [81]	Vitamin E radicals (regeneration)	Hydrophilic
Glutathione [82]	Hydro(gen)peroxide (as cofactor)	Hydrophilic
Antioxidant capacity assay	Antioxidant activity	Remarks
ORAC [83]	Prevention of lipid peroxidation induced by an artificial radical	Well-standardized procedure required
TEAC [84]	Amount of ABTS radicals scavenged	A well standardized procedure has to be applied
DPPH radical scavenging [85]	Amount of DPPH radicals scavenged	A well standardized procedure has to be applied
FRAP [86]	Capacity to reduce iron(III) to iron(II)	Fe(III) reduction promotes radical formation
Indirect antioxidant activity	Antioxidant activity	Compounds
Inhibition of NADPH oxidase [87]	Reduced production of superoxide radicals	Apocynin, flavonoid metabolites
Inhibition of xanthine oxidase [88]	Reduced production of superoxide radicals	Allopurinol
Iron chelation [89]	Reduced production of hydroxyl radicals	7-monohydroxyethylrutoside (MonoHER) Deferoxamine
Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase-1 [90]	Increased genomic stability, mitigation of the inflammatory response	Caffeine, theobromine, theophylline, niacin, flavonoids
Activation of the transcription factor Nrf2 [91]	Induction of antioxidant genes, e.g., heme oxygenase (HO-1), NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1), glutamate-cysteine ligase (Gcl), UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1, UGT1A6), glutathione transferase (GST pi)	Sulforophane, oltipraz

[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/pdf/S0165-6147\(13\)00098-9.pdf](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/pdf/S0165-6147(13)00098-9.pdf)

Ten misconceptions about antioxidants.

Trends Pharmacol Sci. 2013 Aug;34(8):430-6. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.010. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23806765.

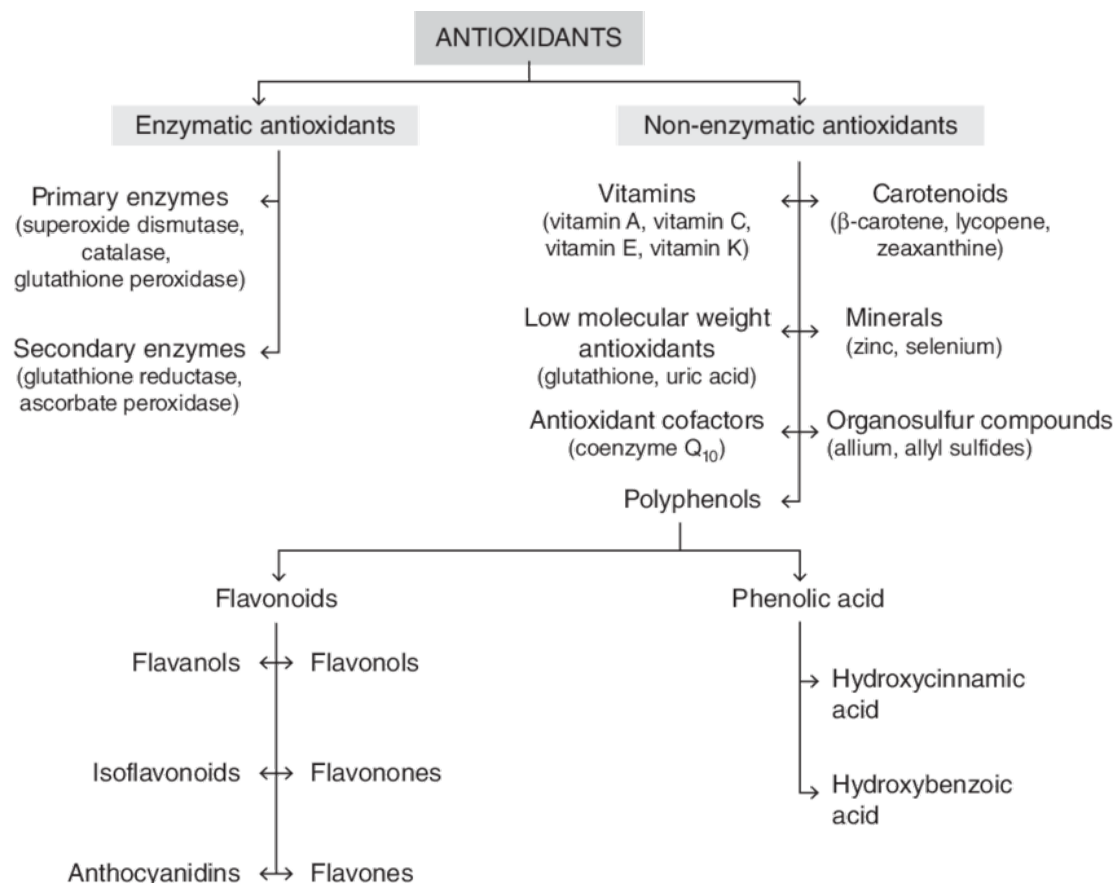
[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/pdf/S0165-6147\(13\)00098-9.pdf](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/pdf/S0165-6147(13)00098-9.pdf)

Pandey, Neha & Rai, Shashi Pandey. (2014). Biochemical Activity and Therapeutic Role of Antioxidants in Plants and Humans.

[https://www.researchgate.net/publication/267395391\\_Biochemical\\_Activity\\_and\\_Therapeutic\\_Role\\_of\\_Antioxidants\\_in\\_Plants\\_and\\_Humans](https://www.researchgate.net/publication/267395391_Biochemical_Activity_and_Therapeutic_Role_of_Antioxidants_in_Plants_and_Humans)

Dr.ssa Loretta Bolgan





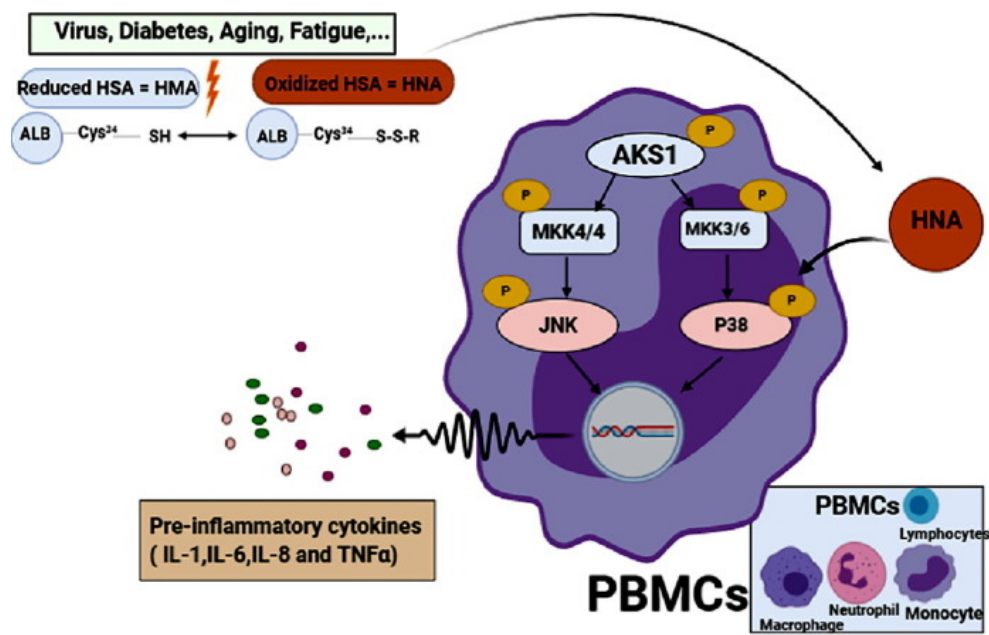
[https://www.researchgate.net/publication/267395391\\_Biochemical\\_Activity\\_and\\_Therapeutic\\_Role\\_of\\_Antioxidants\\_in\\_Plants\\_and\\_Humans](https://www.researchgate.net/publication/267395391_Biochemical_Activity_and_Therapeutic_Role_of_Antioxidants_in_Plants_and_Humans)

### Albumina

L'albumina sierica umana (HSA), la proteina più abbondante nel plasma sanguigno umano, è coinvolta nel mantenimento della pressione osmotica colloidale, nel trasferimento di sostanze endogene (ormoni, bilirubina e acidi grassi) / esogene e nell'eliminazione dei radicali liberi. Può essere trovata in due forme: albumina ridotta (mercaptalbumina umana (HMA)) e albumina ossidata (non mercaptoalbumina umana (HNA)). Nell'HSA, c'è un gruppo sulfidrilico libero in posizione 34 cisteina (cys-34) che può agire come antiossidante attaccando le specie di radicali liberi. Nelle persone sane, la cys-34 sul 75% di HSA è nella sua forma ridotta (HMA) e nel restante 25% crea un piccolo legame disolfuro con un'altra cisteina, omocisteina o glutazione (HNA). È importante tenere presente che l'albumina sierica umana (HSA) è un reagente di fase acuta con proprietà antiossidanti; quindi, in condizioni fisiologiche normali, l'albumina plasmatica fornisce un'abbondante fonte di tioli liberi in grado di eliminare le specie ossidanti reattive (ROS). In condizioni di stress ossidativo, il Cys34 dell'HSA può subire un'ossidazione irreversibile, che altera la proprietà antiossidante dell'HSA e alla fine provoca danni alle cellule e ai tessuti. È interessante notare, a questo proposito, che l'ossidazione dell'albumina innesca trappole extracellulari dei neutrofili attraverso l'accumulo di ROS all'interno dei neutrofili, che alla fine si accumulano nei polmoni.<sup>38</sup>

<sup>38</sup> Inoue M, Nakashima R, Enomoto M, et al.

Plasma redox imbalance caused by albumin oxidation promotes lung-predominant NETosis and pulmonary cancer metastasis. Nat Commun. 2018;9(1):5116. Published 2018 Nov 30. doi:10.1038/s41467-018-07550-x



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598366/>

Esiste un numero crescente di prove che suggeriscono che i ROS sono implicati nell'attivazione delle piastrine e della coagulazione, quindi è plausibile che in caso di degradazione / ossidazione dell'albumina, entrambi i compartimenti siano iperattivati. Infatti, la conseguenza dell'ipoalbuminemia allo stress ossidativo/inflammation è associata a tendenza alla trombosi e scarsa sopravvivenza.<sup>39</sup>

In uno studio recente è stata analizzata la relazione tra HSA e sopravvivenza in 319 pazienti COVID-19 durante un follow-up mediano di 19 giorni e ed è stato riscontrato che la carenza di HSA era indipendentemente associata alla mortalità e potrebbe quindi essere utilizzato come marcatore predittivo.<sup>40</sup>

Va notato che a causa della riduzione del livello di HSA dei pazienti COVID-19, la terapia con albumina può essere suggerita come opzione terapeutica. Tuttavia, è necessario dire che le analisi indicano che c'è quasi il 57% di eterogeneità sulla posizione ossidata di cys-34 nella preparazione di albumina da parte delle ditte. Questo cambiamento riduce significativamente l'attività antiossidante dell'albumina, diminuisce la sua capacità di legarsi ai farmaci e potrebbe essere associato all'insorgere di reazioni infiammatorie fatali dimostrate in modelli animali.<sup>41</sup>

## PROTOCOLLI DI MEDICINA INTEGRATA

### PROPOSTA PER LA PREVENZIONE E LA TERAPIA DEL COVID-19

DOTT. GIUSEPPE DI BELLA

Pubblicato il 13/10/2020<sup>42</sup>

<sup>39</sup> Wu CY, Hu HY, Huang N, Chou YC, Li CP, Chou YJ.

Albumin levels and cause-specific mortality in community-dwelling older adults.

Prev Med. 2018 Jul;112:145-151. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.04.015. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29649489.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649489/>

<sup>40</sup> Violi F, et al.

Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19?

Antioxid Redox Signal. 2020 Jun 22. doi: 10.1089/ars.2020.8142. Epub ahead of print. PMID: 32524832.

<https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ars.2020.8142>

<sup>41</sup> Rahmani-Kukia N, Abbasi A, Pakravan N, Hassan ZM.

Measurement of oxidized albumin: An opportunity for diagnoses or treatment of COVID-19.

Bioorg Chem. 2020;105:104429. doi:10.1016/j.bioorg.2020.104429

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598366/>

<sup>42</sup> <http://www.metododibella.org/it/notizie/2020-10-13/Covid-19-PREVENZIONE-ANTI-VIRALE-prescrizione-e-documentazione.html>

## Covid-19 : PREVENZIONE ANTI-VIRALE (documentazione e riscontri bibliografici)

### INTERVISTA A Byoblu

Allegati:

[DOCUMENTAZIONE](#) sui PRINCIPI ATTIVI e relativa BIBLIOGRAFIA

### Retinoidi

40-50 mila unità al giorno sono tollerate senza alcun danno.

Per gli **adulti** un cucchiaino da tavola al mattino a digiuno (è controindicato in gravidanza accertata o presunta o in presenza di gravi insufficienze epatiche).

Per i **bimbi** somministrare un quantitativo pari a 1 ml x 10 Kg di peso corporeo ( es: peso 20 kg = 2 ml, peso 30Kg=3ml)

### Vit. D

La dose ottimale per bimbi e adolescenti oscilla, in base anche alla presenza di calcio e fosforo nella dieta, dai 10 ai 20 gamma (corrispondenti a 400-800 U. I)

Il fabbisogno medio di un neonato si aggira sulle 400 U. I. (unità internazionali) di vitamina D

Per un adulto anche in base al peso e alla calcemia dalle 20 alle 30 gocce al dì da aggiungere nel cucchiaino di retinoidi

### Vit. C

Almeno 4 gr al dì durante il pasto, se acidità aggiungere nel bicchiere 1\2 cucchiaino di bicarbonato

### Lisozima

Dosaggio consigliato, per bocca almeno 4 cps al dì, da sciogliere lentamente in bocca (con malattia in atto ogni 2 ore circa) . E' indicata anche l'applicazione come spray nasale (sarà disponibile a breve in alcune farmacie) e per os almeno 3 volte al dì , dopo lavaggi nasali.

### Lattoferrina

Dosaggi consigliati cps 200 mg 3 volte al dì.

### Glutazione ridotto C4

Per aerosol: 24 mg di Glutazione ridotto vengono diluiti in 3 ml di fisiologica e aerosolizzati, preferibilmente con apparecchio micronizzato per raggiungere la fase alveolare. In considerazione della sofferenza polmonare tipica del Coronavirus, un suo impiego, in assenza di controindicazioni, potrebbe probabilmente rivelarsi utile. Per bocca: Glutazione ridotto cps gastroprotette 500 mg - 2 volte al dì

### Resveratrolo

può essere utilizzato sia in capsule gastroresistenti da 400 mg mattino e sera che per applicazione mediante Spray nasale dopo lavaggi , e in bocca , 3 volte al dì.

### Alfa-latto-albumina

Consigliabile una dose di 500-750 mg 3 volte al dì, possibilmente insieme a Lattoferrina e Lisozima

### Beta-Glucani

iniziare con una sottilissima fettina da aumentare molto gradualmente nell'arco di un mese fino a raggiungere 1/3 circa della confezione (otto-nove grammi), va diluito in 1/2 bicchiere con acqua e un cucchiaino di zucchero e ingerito almeno 15 minuti prima di un pasto una sola volta al dì.

---

## PROPOSTA DI TRATTAMENTO CON VITAMINA C E MELATONINA

DOTT.SSA DORIS LOH

Di seguito si riporta uno schema di trattamento con la somministrazione di vitamina C e melatonina proposto dalla dr.ssa Doris Loh sulla base della revisione della letteratura. <sup>43</sup>

---

<sup>43</sup> Loh, Doris.

The potential of melatonin in the prevention and attenuation of oxidative hemolysis and myocardial injury from cd147 SARS-CoV-2 spike protein receptor binding. Melatonin Research. (2020). 3. 380-416. 10.32794/mr11250069.  
<https://www.melatonin-research.net/index.php/MR/article/view/86/569>

## VITAMIN C – ORAL ASCORBIC ACID (AA) Recommended Dosage\* for COVID-19

### ADULTS:

- take initial dose of 3 to 5 grams, depending on severity
  - ⇒ subsequent doses: 2 grams every 30 minutes
  - ⇒ if fever, breathing distress, myalgia does not improve in 3 to 4 hours, repeat this cycle with 3 to 5 grams, followed by 2 grams every 30 minutes. Repeat this cycle every 12 hours
  - ⇒ if conditions do not improve after 12 hours, increase the initial dose up to 10 grams followed by 3 to 5 grams every 30 minutes
- once your condition improves and stabilizes, go back to 2 grams every hour (instead of 30 minutes)

### SEVERE SYMPTOMS

### CHILDREN (under 12):

- take initial dose of 1 to 2 grams, depending on severity
  - ⇒ subsequent doses: 0.5 grams every 30 minutes
  - ⇒ if fever, breathing distress, myalgia does not improve in 3 to 4 hours, repeat this cycle with 1 to 2 grams, followed by 0.5 grams every 30 minutes. Repeat this cycle every 12 hours
  - ⇒ if conditions do not improve after 12 hours, increase the initial dose up to 3 to 4 grams followed by 1 gram every 30 minutes
- once your condition improves and stabilizes, go back to 0.5 grams every hour (instead of 30 minutes)

*Some people have reported that as soon as their AA levels drop, shortness of breath returns immediately, if that happens, take a hammer dose of:*

**ADULTS: 3 to 5 grams of AA**

**CHILDREN: 2 to 3 grams of AA**

*During critical infections, you will essentially have an "unlimited" tolerance for AA – may increase to more than **100 grams**, and that is actually normal, because doctors in the past have used oral AA in amounts over **200 grams** to treat viral pneumonia<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Cathart RF. The Method of Determining Proper Doses of Vitamin C for the Treatment of Disease by Titrating to Bowel Tolerance. *Australas Nurses J.* 1980 Mar;9(4):9-13. <http://orthomoleculer.org/library/jom/1981/pdf/1981-v10n02-p125.pdf>

### ADULTS:

- take initial dose of 3 grams, followed by 1 to 2 grams every hour. You can repeat this cycle every 8 hours until symptoms subside
- once symptom-free, take 1 to 2 grams every hour – total of 8 to 12 grams daily
- make sure you take a higher level of AA than before you were infected

### INITIAL ONSET NO SYMPTOMS TO MILD SYMPTOMS

### CHILDREN (under 12):

- take initial dose of 1 gram, followed by 0.5 gram every hour. You can repeat this cycle every 8 hours until symptoms subside
- once symptom-free, take 0.5 gram every hour – total of 0.5 gram per 10 lb. body weight plus 1 gram daily, to be taken in divided doses, e.g., a 60 lb. child will be taking 4 grams in total daily, divided ideally into 8 doses, upon recovery
- infants and children under 5 years old can be given 0.5 grams per 10 lb. body weight plus 200 milligrams for each additional year of age, e.g., a 2-year-old child weighing 20 lbs. will be taking 1.4 grams total daily, divided into small even doses throughout the day
- if the child has been taking AA before infection, make sure that he/she is given a higher level of AA after infection than before if the child suffered symptoms during infection – and higher daily dose should be given after recovery from infection

*Have you had your  
AA and MEL today?  
~ Doris Loh*

*\*SHOULD NOT be regarded as MEDICAL ADVICE*

## VITAMINA C – ACIDO ASCORBICO (AA)

Dose raccomandata \* per il COVID-19

\* Da non intendere come consiglio medico

<https://www.evolutamente.it/covid-19-pneumonia-inflammasomes-the-melatonin-connection/>

[https://www.evolutamente.it/wp-content/uploads/2020/05/JPEG\\_DL\\_MEL-COVID-19-May-9-2020-scaled.jpg](https://www.evolutamente.it/wp-content/uploads/2020/05/JPEG_DL_MEL-COVID-19-May-9-2020-scaled.jpg)

[https://www.evolutamente.it/wp-content/uploads/2020/05/JPEG\\_DL\\_Vit-C-COVID-19-May-9-2020-scaled.jpg](https://www.evolutamente.it/wp-content/uploads/2020/05/JPEG_DL_Vit-C-COVID-19-May-9-2020-scaled.jpg)

Dr.ssa Loretta Bolgan

**Sintomi severi**Adulti

- assumere una dose iniziale da 3-5 g a seconda della severità
  - ⇒ Dosi successive: 2 g ogni 30 min
  - ⇒ Se la febbre, la difficoltà respiratoria e la mialgia non migliorano entro 3-4 ore ripetere questo ciclo con 3-5 g, seguito da 2 g ogni 30 min. Ripetere il ciclo ogni 12 ore
  - ⇒ Se le condizioni non migliorano dopo 12 ore, aumentare la dose iniziale fino a 10 g seguita da 3-5 g ogni 30 min.

Una volta che le condizioni migliorano e si stabilizzano tornare a 2 g ogni ora (invece che ogni 30 min)

Bambini (sotto i 12 anni)

- assumere una dose iniziale da 1-2 g a seconda della severità
  - ⇒ Dosi successive: 0.5 g ogni 30 min
  - ⇒ Se la febbre, la difficoltà respiratoria e la mialgia non migliorano entro 3-4 ore ripetere questo ciclo con 1-2 g, seguito da 0.5 g ogni 30 min. Ripetere il ciclo ogni 12 ore
  - ⇒ Se le condizioni non migliorano dopo 12 ore, aumentare la dose iniziale fino a 3-4 g seguita da 1 g ogni 30 min.
- Una volta che le condizioni migliorano e si stabilizzano tornare a 0.5 g ogni ora (invece che ogni 30 min)

Alcune persone hanno riportato che subito dopo che il livello di AA cade, ricompare immediatamente la difficoltà respiratoria; se questo succede, assumere una dose d'urto di:

adulti: 3-5 g di AA

bambini: 2-3 g di AA

Durante infezioni critiche, si ha praticamente una tolleranza "illimitata" per l'AA, si può aumentare fino a 100 g, e ciò è in realtà normale, perché i medici in passato hanno usato AA per via orale in quantità fino a 200 g per trattare le polmoniti virali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <http://orthomolecular.org/library/jom/1981/pdf/1981-v10n02-p125.pdf>

**Sintomi iniziali – asintomatici o sintomi lievi**Adulti

- assumere una dose iniziale da 3 g seguita da 1-2 g ogni ora. Si può ripetere questo ciclo ogni 8 ore finché i sintomi scompaiono
- una volta che i sintomi sono scomparsi, prendere 1-2 g ogni ora per un totale di 8-12 g al giorno
- Assicurarsi di prendere una maggiore quantità di AA rispetto a prima di essere infettato

Bambini (sotto i 12 anni)

- assumere una dose iniziale da 1 g seguita da 0.5 g ogni ora. Si può ripetere questo ciclo ogni 8 ore finché i sintomi scompaiono
- una volta che i sintomi sono scomparsi, prendere 0.5 g ogni ora per un totale di 0.5 g/10 libbre (~ 4.5 kg) di peso corporeo più 1 g al giorno da dividere in più dosi; cioè un bambino di 60 lb (~ 27 kg) dovrebbe prendere 4 g in totale al giorno da dividere teoricamente in 8 dosi fino alla guarigione
- i bambini sotto i 5 anni di età possono prendere 0.5 g/10 libbre (~ 4.5 kg) di peso corporeo più 200 g per ogni anno in più; cioè un bambino di 2 anni di 20 lb (~ 9 kg) dovrebbe prendere 1.4 g in totale al giorno da dividere teoricamente in piccole dosi uguali durante il giorno
- se il bambino stava prendendo AA prima dell'infezione, assicurarsi che lui/lei prenda una quantità più alta di AA dopo l'infezione rispetto a prima se il bambino ha presentato sintomi durante l'infezione e un dosaggio giornaliero maggiore deve essere somministrato dopo la guarigione dall'infezione

# MELATONIN (MEL) – Maintenance and Recommended Dosage\* for COVID-19

## MAINTENANCE

### ADULTS:

- physiological dose – **0.1 to 0.5 mg**, depending on age, circadian health, night time light exposure, and endogenous melatonin production – to be taken after 8:30pm, preferably 1-2 hours before sleep

### CHILDREN:

- none required for under 8 years old. **0.025 to 0.05 mg** can be supplemented if the child has poor circadian health habits, or sleep issues – to be taken after 8:00pm, preferably 1-2 hours before sleep

## FOR COVID-19 INFECTION

### CHILDREN (0 to 7 years old) :

During first 6 months, infants rely on breastmilk for melatonin, increase mother's intake to supply melatonin to infants still breastfeeding. For all infection protocols for young children below the age of 8, follow same guidelines for children ages 8 to 14, but substitute dosage as follows:

**Day 1:** Total Melatonin = **0.1 mg**/10 lbs body weight

**Day 2:** Total Melatonin = **0.5 mg**/10 lbs body weight

**Day 3:** Total Melatonin = **1.0 mg**/10 lbs body weight

**Day 4:** Total Melatonin = **2.5 mg**/10 lbs body weight

### CHILDREN (8 to 14 years old) :

**Day 1:** upon first onset of symptoms, increase night time dosage to at least **1 mg** – also immediately commence oral Ascorbic Acid Protocols for Infection – if symptoms do not subside or improve in 24 hours, increase melatonin dose as follows:

**Day 2:** Total Dose: **5 mg** to be taken **4 mg** at night, **1 mg** during day time, divided in 2 doses – maintain this dose if there is improvement, if not, proceed to Day 3 dosage.

**Day 3:** Total Dose: **12 mg** to be taken **8 mg** at night, **4 mg** during the day, divided in 5 doses – maintain this dose if there is improvement, if not, proceed to Day 4 dosage.

**Day 4:** Total Dose: **30 mg** to be taken **24 mg** at night, **6 mg** during the day, divided in 5 doses – maintain this dose until signs of recovery, then reduce dosage every 3 days in reverse order – stay at Day 2 dosage until you are totally clear of all symptoms.

### ADULT:

**Day 1:** upon first onset of symptoms, increase night time dosage to at least **5 mg** – also immediately commence oral **Ascorbic Acid Protocols for Infection** – if symptoms do not subside or improve in 24 hours, increase melatonin dose as follows:

**Day 2:** Total Dose: **20 mg** to be taken **16 mg** at night, **4 mg** during day time, divided in 2 doses – maintain this dose if there is improvement, if not, proceed to Day 3 dosage.

**Day 3:** Total Dose: **50 mg** to be taken **40 mg** at night, **10 mg** during the day, divided in 5 doses – maintain this dose if there is improvement, if not, proceed to Day 4 dosage.

**Day 4:** Total Dose: **80 mg** to be taken **60 mg** at night, **20 mg** during the day, divided in 5 doses – maintain this dose until signs of recovery, then reduce dosage every 3 days in reverse order – stay at Day 2 dosage until you are totally clear of all symptoms.

**RECOVERY:** remain on Day 1 dosage for 1 month, if your infection is severe – half the dose if not severe

Have you had your  
AA and MEL today?  
~ Doris Loh

\*SHOULD NOT be regarded as MEDICAL ADVICE

## MELATONINA (MEL)

Mantenimento e dose raccomandata \* per il COVID-19

\* Da non intendere come consiglio medico

### Mantenimento

#### Adulti

Dose fisiologica: 0.1-0.5 mg a seconda dell'età, lo stato del ritmo circadiano, l'esposizione alla luce durante la notte e la produzione endogena di melatonina. Da prendere dopo le 0.30 e preferibilmente 1-2 ore prima di dormire.

#### Bambini

Non è richiesto sotto gli 8 anni di età. Possono essere integrati 0.025-0.05 mg se il bambino ha abitudini circadiane poco salutari o problemi a dormire, da assumere dopo le 20.00 e preferibilmente 1-2 ore prima di dormire.

### Infezione da COVID-19

#### Bambini (0-7 anni)

Durante i primi 6 mesi di vita i neonati assumono la melatonina dal latte materno. Aumentare l'assunzione nella madre per integrare la melatonina in neonati che sono ancora in allattamento. Per tutti i protocolli per l'infezione per bambini piccoli sotto gli 8 anni, seguire le stesse linee guida per i bambini di 8-14 anni sostituendo il dosaggio come di seguito:

- Giorno 1: melatonina totale = 0.1 mg/10 lb (~ 4.5 kg) di peso corporeo (bw)
- Giorno 2: melatonina totale = 0.5 mg/10 lb (~ 4.5 kg) di bw
- Giorno 3: melatonina totale = 1.0 mg/10 lb (~ 4.5 kg) di bw
- Giorno 4: melatonina totale = 2.5 mg/10 lb (~ 4.5 kg) di bw

#### Bambini (8-14 anni)

- *Giorno 1:* dall'inizio dei sintomi, aumentare il dosaggio serale fino almeno a 1 mg (inoltre iniziare immediatamente il protocollo con AA per l'infezione). Se i sintomi non scompaiono o non migliorano entro 24 ore aumentare la melatonina come segue:
- *Giorno 2:* dose totale: 5 mg da prendere 4 mg alla sera e 1 mg durante il giorno diviso in due dosi. Mantenere questo dosaggio se c'è miglioramento, altrimenti procedere al dosaggio del Giorno 3
- *Giorno 3:* dose totale: 12 mg da prendere 8 mg alla sera e 4 mg durante il giorno diviso in 5 dosi. Mantenere questo dosaggio se c'è miglioramento, altrimenti procedere al dosaggio del Giorno 4
- *Giorno 4:* dose totale: 30 mg da prendere 24 mg alla sera e 6 mg durante il giorno diviso in 5 dosi. Mantenere questo dosaggio finché ci sono segni di miglioramento, poi ridurre il dosaggio ogni 3 giorni in ordine inverso e rimanere al Giorno 2 finché tutti i sintomi sono scomparsi

#### Adulti

- *Giorno 1:* dall'inizio dei sintomi, aumentare il dosaggio serale fino almeno a 5 mg (inoltre iniziare immediatamente il protocollo con AA per l'infezione). Se i sintomi non scompaiono o non migliorano entro 24 ore aumentare la melatonina come segue:
- *Giorno 2:* dose totale: 20 mg da prendere 16 mg alla sera e 4 mg durante il giorno diviso in due dosi. Mantenere questo dosaggio se c'è miglioramento, altrimenti procedere al dosaggio del Giorno 3
- *Giorno 3:* dose totale: 50 mg da prendere 40 mg alla sera e 10 mg durante il giorno diviso in 5 dosi. Mantenere questo dosaggio se c'è miglioramento, altrimenti procedere al dosaggio del Giorno 4
- *Giorno 4:* dose totale: 80 mg da prendere 60 mg alla sera e 20 mg durante il giorno diviso in 5 dosi. Mantenere questo dosaggio finché ci sono segni di miglioramento, poi ridurre il dosaggio ogni 3 giorni in ordine inverso e rimanere al Giorno 2 finché tutti i sintomi sono scomparsi

**Convalescenza:** rimanere al dosaggio del Giorno 1 per 1 mese se l'infezione è stata severa, metà dose se non severa

---

### PREVENZIONE PRIMARIA

**DOTT. GIANNANTONIO FACCHINETTI**

facchinettigi@gmail.com

- 1) **Acido ascorbico** in polvere: 3gr/die sciolti in una bottiglia da 1Lt e 1/2 di acqua da bere durante la giornata (evitare l'esposizione della bottiglia alla luce).
- 2) **Vitamina D3** gtt 10.000 UI/ml : 25/30 gtt 1 volta/settimana.
- 3) **Vitamina K 2** gtt : 5/10 gtt die ( 52.5/105 mcg/die)
- 4) **Lactoferrina** 60 mg/die fl x os: 1 fl mattina a digiuno.
- 5) **Melatonina** 1 mg : 1cp la sera 1/2 h prima di addormentarsi.
  - +  
**Zinco** gluconato 8,7 mg/die oppure  
Zinco picolinato 11 mg/ die ad un pasto
  - +  
**Selenio** : 50 mcg/die ad un pasto
- 6) **Rame** : 1250 mcg/die ad un pasto
- 7) **Vitamina A** e **Vitamina E** attraverso assunzione di alimenti che ne sono ricchi.

\* Da intendersi integrativa e non sostitutiva di un corretto stile di vita e di una sana alimentazione.

\*\*Le posologie indicate vanno comunque sempre adattate in base alla età, al sesso, allo stile di vita e ai dati clinici del singolo individuo.

---

### PREVENZIONE PRIMARIA E CURA

**DOTT. MASSIMO CITRO**

- 1) **Vitamina D3**: 40.000 U/die + Vitamina K2 400 mcg
- 2) **Vitamina C** 500 mg + **Glutazione ridotto** 200 mg + **Zinco orotato** 20 mg: 1 cp dopo i 3 pasti
- 3) Eventualmente: 10-20 mg di **Melatonina**
- 4) Se ci fossero sintomi che possono mettere a rischio di evolvere in complicanza (polmonite, tromboembolie ecc, sarà il medico a valutare) si possono assumere anche **azitromicina** 500 mg/die il primo giorno e poi 250 mg nei 5 gg seguenti, con eventuale **Idrossiclorochina** 200 mg /due volte al dì per qualche giorno (controindicata in: favismo, porfiria, miastenia, grave insufficienza renale, cardiopatie): questi farmaci richiedono di essere prescritti dal medico. Se non fosse possibile agire con la idrossiclorochina, si può adoperare il **cortisone**. Si tratta di terapie brevi di pochi giorni, da tre a un massimo di 15, pertanto gli effetti collaterali o tossici sono pressoché assenti. Inoltre fino a 400 mg al giorno l'idrossiclorochina difficilmente crea problemi.

Protocollo estratto dal libro "ERESIA! riflessione politicamente scorretta sulla pandemia" dott. M. Citro

---

### PROFILASSI E CURA COVID-19 CON RIMEDI OMEOPATICI

**DOTT. STEFANO GANDUS 1 – DOTT.SSA ENZA ROSASPINI E DOTT.SSA ALESSANDRA DASSORI**

<sup>1</sup> stefano.gandus@libero.it



## PROTOCOLLO COVID-19 - OTTOBRE 2020

## Fasce d'età

- 1) 0-12 Mesi
- 2) 1-6 anni
- 3) 6-14 anni
- 4) Adulto
- 5) Anziano

**1) 0-12 mesi :**

LATTOFERRINA: BLF100gtt, Fruttdep flac- Enaflu baby D3 sciroppo, Fluoff, ImmunoSpecial gocce, Probioflor gocce, Nepiros flaconcini, Nepiros Spray (nasale, gola), Nepinar fl nasali

LISOZIMA: Notakehl

VITAMINA C : Ferment Fee, MGS 25

VITAMINA D: Olea D3 junior, Dicovit perle, D3 Vit forte, D3 più

IMMUNOSTIMOLANTI OMEOPATICI: Oscillococcinum, Omeogriphi, Degrippal

MICOTERAPIA SANUM: Sankombi (Mucor racemosus, Aspergillus niger), Fortakehl (Penicillum Roquefortii)

PROBIOTICI: Bifidi, Lattobacilli (Rhamnosus, Plantarum), Enterococcus Faecium, I-Natal ped, Eryphilus Infant, Maxiflor, Bifiselle, Citogenex, Ramnoselle, Simbiot, Flora-Mu, Diflor, Probinul, Aflugenex, AB flor, Lactodep, Osmobiotic Flora baby, Proflora

BETAGLUCANO : Linfo Immuno, Immunoped, Immunotrofina, Troca-Flu, Linfoflu

**2) 1-6 anni**

Terapie come sopra +

OLIGOELEMENTI-RAME: Rame Catalitic fl, Rame Oligosol fl, Rame Gammadyn fl

FITOTERAPICI: Ribes nigrum, Propoli, Echinacea, Astragalo, Uncaria, Olivello spinoso, Pelargonium, Defedril, Tachi-Mu, Nepiros D3, Echinerg, Echinacea 200 plus, In-Flu 100, Kaloba, Defensol, Immunomix, Buona difesa, Dicoflu, Enaflu, Biovit 3, Immunoplus, Astragen, Expando, Kerbos, Potomac 2, Phytomunil, MGS 16, Immun-up, Influbiotic aerosol, Viral Fee

IMMUNOSTIMOLANTI OMEOPATICI, Homeos 42, Mucozinum 200plus, Anascocinum Homeoflu, Influenzinum 15ch e 200ch, P1, P9, P49

**3) 6-14 aa**

Terapie come 1 e 2 +

MICOTERAPIA Fomes e Coriolus ( az Antivirale), Shitake, Ganoderma Chaga (Difese generali) MTS (7,9,10,18), Pandevir, Immunosol, Linfofabet Chaga, Sangan Bio

OLI ESSENZIALI: Timo, Origano, Mirto, Tea tree, Limone, Tsuga: Aborigen, Oregon, Potomac, Flora, Tim-Tim, Bacsol, Erboristeria Magentina

ELISIR lavanda, Pino, Timo: E66

TINTURE SPAGYRICHE Uncaria: TS 32

QUINTESENZE Limone : QE 51 Origano, Timo, Santoreggia, Cannella: Defensol

GLUCOMANNANO : AMP-Care

#### 4) ADULTO

Terapie come 1+2+3 +

ZINCO E SELENIO: Trocaflu, Biovit 3, Bioattivo Selenio+Zinco, Co-Zincum, Kappaphyt 9, Genelasi

LATTOFERRINA: Nepiros spray (gola, naso), Kappaphyt 10

VITAMINA A , E: Haliborange, Rovigon

VITAMINA C: Immunorm C, Biovit 3 Energy, Soldatt C

OMEGA 3: Krilling-D, Immunomega, Queen Charlotte, Synerbiol, Omega3 Efa, Omega formula, Kriomega3, Krilife, Ribolio, Sea life

CURCUMA: Norflo, Pufacur, Curcusol 250, Curcumin gel

CITOCINE LOW DOSES: Citomix, 2-LEID

IMMUNOSTIMOLANTI OMEOPATICI: Engystol, Viroti (Vincetoxicum +Sulfur), Vis-Heel, R1,R6, Vanda 1, Vanda 3, Vanda 6, Oti 6, P20

#### 5) ANZIANO

Terapie come 1+2+3+4+

COLOSTRO (COLOSTRO NONI, COLOSTRUM PLUS, COLOSTRIS, EQUILAT)

GLUTATIONE e NAC (N-Acetil-Cisteina): Troca-Flu bust

VITAMINE GRUPPO B: B Complex, Liquid B Solgar, B Complex ( B+C ) , B-Oti complex, B Complex Long Life

MELATONINA Ponderale: Melamil gtt, Enason gtt, Fisioreve  
In diluizione omeopatica : Guna-Melatonin 4CH gtt

Si consiglia sempre di rivolgersi al medico competente in medicine Complementari, in particolare al Medico Omeopata riguardo rimedi specifici di cui si è riconosciuta la particolare validità in tale periodo epidemico secondo il concetto di "genius Omeopatico", vale a dire la raccolta della totalità dei sintomi presenti in tutti gli individui (sintomi comuni a tutti i malati)

Fondamentale quindi è l'anamnesi patologica prossima accurata: raccolta di sintomi soggettivi ed oggettivi e con selezione di sintomi salienti, particolari e rari.

Ogni singola epidemia ha una propria caratteristica uguale e comune a tutti gli individui.

**Generalità dei casi:** la patologia da COVID-19 non ha un solo genius epidemicus.

A seconda della virulenza si possono evidenziare le caratteristiche nel modo di ammalarsi di un individuo.

DIAGNOSI SINTOMATOLOGICA:

- Febbre
- Astenia

- Tosse e /o Faringite e /o Dispnea e /o Dolore Toracico

Se manca uno di questi tre sintomi, può essere presente mal di testa, e/o Anosmia- Ageusia.

Raramente la patologia può essere sintomatologicamente presunta in presenza di anosmia e in assenza di altri sintomi.

### RIMEDI OMEOPATICI PIÙ USATI

**ARSENICUM ALBUM:** profilassi in pazienti anziani, defedati, patologie ad andamento centripeto, insonnia, desiderio di bevande calde; paura di soffocare da malattie respiratorie, grande rimedio della paura della morte, con grande senso di solitudine.

**BELLADONNA:** sintomatologia ad insorgenza veloce, febbre elevata con mani e piedi freddi

**BRYONIA:** sintomatologia legata a febbre, tosse secca, stizzosa, tosse aggravata parlando e inspirando, tiene il torace e la testa tossendo; perdita di urina tossendo profondamente, sete per grosse quantità d'acqua, mal di testa congestizio, desiderio di restare immobile, qualsiasi movimento lo aggrava, irritabile, non sopporta consolazione.

**CHININUM SULPHURICUM:** febbre subcontinua, malessere seguito dalla perdita di molti liquidi, sintomatologia prevalente gastroenterica con nausea e diarrea, indifferenza

**GELSEMIUM:** manifestazioni lente, febbre con grande spossatezza alternata a brividi, tosse spossante, solletico in laringe, minzione profusa, pesantezza palpebrale, impossibilità a tenere gli occhi aperti. Brividi lungo la schiena, mal di testa, obnubilamento, debolezza con brivido. Insonnia per la tosse.

**EUPATORIUM PERFOLIATUM:** dolori articolari diffusi, febbre spossatezza, mal di testa con tosse, con febbre dolore bruciante, assenza di sete con febbre, tosse secca, tosse migliora sdraiato sull'addome, aggravata dal movimento. Febbre con brivido. Dolori ossei diffusi.

**PHOSPHORUS:** fame d'aria, oppressione toracica, desiderio di aria aperta, migliora in aria aperta, perdita del gusto, perdita dell'odorato, infiammazione polmonare, respirazione difficile camminando, aggravato dal movimento,

**ANTIMONIUM TARTARICUM:** catarro denso, rantoli umidi, respiro affannoso, dispnea, espettorazione difficoltosa.

**CARBO VEGETABILIS:** in caso di insufficienza respiratoria acuta

**STANNUM:** Soggetti fragili affetti da patologie croniche debilitanti

**ZINCUM ed AURUM:** per sostenere organismi messi a dura prova

**RIMEDI SERPENTE:** BOTHROPS LANCEOLATUS, LACHESIS, CROTALUS HORRIDUS, NAJA per problemi vascolari associati Embolie e Microembolie

**HAMAMELIS, PULSATILLA:** mancanza di appetito, gusto amaro in bocca, bisogno di compagnia,

**SULPHUR :** patologie cutanee

**ARSENICUM ALBUM, PODOPHILLUM, VERATRUM ALBUM** i più usati in caso di diarrea

**GRINDELIA ROBUSTA:** febbre a pousses, debolezza, cefalea occipitale, tosse secca, paura di non respirare, ipocondria, congiuntivite, debolezza arti inferiori

**CAMPHORA:** febbre continua, sudorazione fredda, astenia, tosse nell'inspirazione, respiro superficiale, rinorrea acquosa, diarrea, oliguria, confusione, preoccupazione

### PROFILASSI E CURA COVID-19 CON RIMEDI OMEOPATICI

**DOTT DIEGO TOMASSONE**

Per scaricare altri documenti utili e importanti, invito ad iscriversi al canale Telegram: <https://t.me/dottOH>

In base alle evidenze ed esperienza maturata fin dalla fine del 2019, si consiglia in primis a TUTTI (non ci sono assolutamente controindicazioni!), di proteggersi assumendo a scopo preventivo (prevenzione primaria), il rimedio **EUPATORIUM PERFOLIATUM 30CH** (la potenza è 30CH o 30C), da assumere:

- **2 granuli a settimana per 4/8 settimane (ad es. tutti i lunedì per le settimane indicate)**

Per chi invece manifestasse sintomi Covid (soprattutto se c'è perdita di gusto e olfatto!), si consiglia di iniziare ad assumere il rimedio omeopatico **EUPATORIUM PERFOLIATUM 30CH**, nel seguente modo:

**N.B.** Preparare il rimedio diluendo **5 granuli** in circa **250 ml. di acqua** (usare una bottiglia che non potrà più essere riutilizzata in futuro per altri rimedi se di plastica, oppure potrà essere riutilizzata dopo lavaggio in lavastoviglie se di vetro!), assumere un sorso ogni ora (solo di giorno!), imprimendo alla bottiglia **5 vigorose scosse verticali (succussioni o dinamizzazioni)**, sbattendo la bottiglia sul palmo della mano, ogni volta prima dell'assunzione (quando l'acqua sta per terminare è sufficiente rabboccare con altra acqua e imprimere 5 scosse, **NON** è necessario aggiungere altri granuli).

Assumere il rimedio per 3 giorni poi contattare il medico per valutazione.

Si ricorda che se si assumono già farmaci chimici per la sindrome simil-influenzale, il quadro clinico è "sporcato", e per esperienza si nota un più lungo periodo di recupero, i tempi di guarigione quindi si allungano (soprattutto perché spesso i farmaci non vengono prescritti nella maniera corretta).

**N.B.** Per motivi di efficacia e di qualità, si consiglia di ordinare il rimedio in granuli dalla **CEMON**, **SODINI**, **HERING** o dalla **HELIOS** o dalla **REMEDIA**.

Per ordinare i rimedi HELIOS indicare "pills n.6, formato 4g o 8g"

<https://www.helios.co.uk/it/negozi/eupatorium-perfoliatum>

Per ordinare i rimedi REMEDIA indicare "globuli, formato 1g o 10g"

<https://www.remedia-homeopathy.com/shop/Eupatorium-perfoliatum/a9004063>

Se i sintomi persistono oltre i 3 giorni, consigliato continuare altri 2 giorni nello stesso modo, eventualmente inserendo integratori se si manifesta eccessiva debolezza oppure febbre che persiste (solo per gli adulti!). Gli integratori dimostratisi più efficaci (in mancanza di una integrazione personalizzata individuata dal mineralogramma del capello), sono i fitoembriestratti e quelli a base di alga klamath, quindi personalmente consiglio:

**IMMUNO FEE e VIRAL FEE (CEMON)**, 10 GOCCE DI ENTRAMBI IN UN POCHINO DI ACQUA, 3 VOLTE AL GIORNO A DIGIUNO, PER 14 GIORNI;

**MULTINATURAL O NUTRIMAX (NUTRIGEA)**, 1 MISURINO O 2 CAPSULE MATTINO E SERA A DIGIUNO, PER 14 GIORNI, OPPURE **VITAMINA D3 (SYGNUM O VEGETAL PROGRESS)**, 3 GOCCE O 2 COMPRESSE LA MATTINA A DIGIUNO;

**ZINCO OLIGOELEMENTO (CEMON-CATALITIC)**, 1 FIALA MATTINO E SERA, SOLO PER I GIORNI DI ASSUNZIONE DEL RIMEDIO (SOPRATTUTTO IN CHI HA ALTERAZIONI DI GUSTO E OLFATTO)

**KLAMEXTRA (NUTRIGEA)**, 1 BUSTINA MATTINO E SERA A DIGIUNO PER 14 GIORNI, IN CHI SOFFRE GIA' DI PATOLOGIE CRONICHE.

**N.B.** Si ricorda che queste indicazioni vanno bene per tutti, e sono date per evitare ospedalizzazioni inutili (anche vista la situazione odierna), qualora però la saturatione di ossigeno scendesse sotto il 95%, è indispensabile contattare il 118 e valutare eventuale ricovero per assistenza ventilatoria.

Come si ricorda che seppur questa terapia è ideata per tutti ed abbia dimostrato efficacia (altrimenti non verrebbe consigliata non fosse efficace!), la strategia migliore rimane sempre quella di essere seguiti da un **medico** (proprio questa "epidemia" ha fatto comprendere ancor meglio quanto sia importante essere seguiti da un bravo professionista), il quale saprà impostare una eventuale terapia personalizzata e quindi più precisa e consigliata sul singolo malato (soprattutto se si soffre già di patologie croniche, si assumono altre terapie, ecc., e se i sintomi non sono propriamente Covid).

Per i **bambini** (fino ai 12 anni), si consiglia di inserire nella profilassi (soprattutto nei soggetti che si ammalano spesso):

**BERRIER JUNIOR** (INTEGRATORE A BASE DI COLOSTRO, LATTE DI ASINA E LATTOFERRINA), 1 FLACONCINO A SETTIMANA A DIGIUNO PER TUTTA LA DURATA DELLA PROFILASSI CON RIMEDIO;

**NIMBUS GOCCE O TAVOLETTE** (NUTRIGEA), 1 ml SE GOCCE O 1 TAVOLETTA AL MATTINO DIGIUNO, OPPURE VITAMINA D3 (SYGNUM O VEGETAL PROGRESS), 1 GOCCIA O 1 COMPRESSA TUTTE LE MATTINE A DIGIUNO, PER LA DURATA DELLA PROFILASSI CON RIMEDIO.

### **ULTERIORE POTENZIAMENTO PROFILASSI**

Viste e considerate le ultime evidenze, che purtroppo confermano quanto già da me indicato nel documento **“Evidenze scientifiche della (non) efficacia della vaccinazione antinfluenzale”**, cioè la presenza dell’ **“effetto Hoskins”** (detto anche **“peccato originale antigenico”**), che illustra come la vaccinazione anti-influenzale aumenti addirittura il rischio di contrarre infezioni respiratorie, dove la prima risposta immunitaria attivata in risposta all’antigene, condiziona le future risposte immunitarie, rendendole paradossalmente meno efficaci e con sempre meno risposta anticorpale (quindi ci si vaccina e il vaccino non solo non protegge, ma condiziona in modo negativo le future risposte immunitarie, come già osservato nel 2009 nell’epidemia di influenza suina, dove chi aveva ricevuto il vaccino per influenza stagionale, si era maggiormente ammalato proprio di influenza suina), si consiglia una ulteriore **“profilassi potenziante”** con il rimedio **GELSEMIUM SEMPERVIRENS 30CH**, sempre da assumere:

- **2 granuli a settimana per 4/8 settimane** ( *da assumere in giorno diverso da quando si assume Eupatorium perfoliatum* )

**N.B.** Eventualmente si possono inserire nella profilassi anche gli integratori summenzionati, ovvero **MULTINATURAL** o **NUTRIMAX** (1 misurino o 2 capsule la mattina a digiuno) o **VITAMINA D3**, **IMMUNO FEE** e **VIRAL FEE** (7 gocce di ognuno in un pochino di acqua), sempre da assumere per le settimane di profilassi.

**N.B.** Si ricorda inoltre che qualora si sia stati a **contatto con un soggetto che è stato vaccinato per l’influenza (o per chi è stato vaccinato)**, è consigliabile **assumere 2 granuli di Gelsemium sempervirens per 2 giorni consecutivi**, questo a prescindere dalla profilassi eventualmente iniziata.

## BIBLIOGRAFIA AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI SPECIFICI PER I VIRUS

1. Hotchkiss RS, Opal SM. Activating immunity to fight a foe – a new path. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1270-1272. doi:[10.1056/NEJMcibr1917242](https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1917242)
2. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):1. doi:[10.23812/CONTI-E](https://doi.org/10.23812/CONTI-E)
3. Ding S, Xu S, Ma Y, Liu G, Jang H, Fang J. Modulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasomes in diabetes. *Biomolecules*. 2019;9(12):E850. doi:[10.3390/biom9120850](https://doi.org/10.3390/biom9120850)
4. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50. doi:[10.3389/fmicb.2019.00050](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050)
5. Tözsér J, Benkő S. Natural compounds as regulators of NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  production. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5460302. doi:[10.1155/2016/5460302](https://doi.org/10.1155/2016/5460302)
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
7. Adem S, Eyupoglu V, Sarfraz I, Rasul A, Ali M. Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: an in silico strategy unveils a hope against CORONA. *Preprints*. Published online March 23, 2020. doi:[10.20944/preprints202003.0333.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0333.v1)
8. Dostal Z, Modriansky M. The effect of quercetin on microRNA expression: a critical review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019;163(2):95-106. doi:[10.5507/bp.2019.030](https://doi.org/10.5507/bp.2019.030)
9. Wu W, Li R, Li X, et al. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. *Viruses*. 2015;8(1):E6. doi:[10.3390/v8010006](https://doi.org/10.3390/v8010006)
10. Kinker B, Comstock AT, Sajjan US. Quercetin: a promising treatment for the common cold. *J Anc Dis Prev Rem*. 2014;2:2:1000111. doi:[10.4172/2329-8731.1000111](https://doi.org/10.4172/2329-8731.1000111)
11. Somerville VS, Braakhuis AJ, Hopkins WG. Effect of flavonoids on upper respiratory tract infections and immune function: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2016;7(3):488-497. doi:[10.3945/an.115.010538](https://doi.org/10.3945/an.115.010538)
12. Qiu X, Kroeker A, He S, et al. Prophylactic efficacy of quercetin 3- $\beta$ -O-D-glucoside against Ebola virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5182-5188. doi:[10.1128/AAC.00307-16](https://doi.org/10.1128/AAC.00307-16)
13. Wong G, He S, Siragam V, et al. Antiviral activity of quercetin-3- $\beta$ -O-D-glucoside against Zika virus infection. *Virol Sin*. 2017;32(6):545-547. doi:[10.1007/s12250-017-4057-9](https://doi.org/10.1007/s12250-017-4057-9)
14. Yi YS. Regulatory roles of flavonoids on inflammasome activation during inflammatory responses. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(13):e1800147. doi:[10.1002/mnfr.201800147](https://doi.org/10.1002/mnfr.201800147)
15. Sun Y, Liu W, Zhang H, et al. Curcumin prevents osteoarthritis by inhibiting the activation of inflammasome NLRP3. *J Interferon Cytokine Res*. 2017;37(10):449-455. doi:[10.1089/jir.2017.0069](https://doi.org/10.1089/jir.2017.0069)
16. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, et al. Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1). doi:[10.1002/mnfr.201700447](https://doi.org/10.1002/mnfr.201700447)
17. Ozarowski M, Mikolajczak P, Kujawski R, et al. Pharmacological effect of quercetin in hypertension and its potential application in pregnancy-induced hypertension: review of *in vitro*, *in vivo*, and clinical studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:7421489. doi:[10.1155/2018/7421489](https://doi.org/10.1155/2018/7421489)
18. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (M<sup>pro</sup>) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. *Preprints*. Published online March 13, 2020. doi:[10.20944/preprints202003.0226.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1)
19. Yin H, Guo Q, Li X, et al. Curcumin suppresses IL-1 $\beta$  secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*. 2018;200(8):2835-2846. doi:[10.4049/jimmunol.1701495](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701495)
20. Gong Z, Zhao S, Zhou J, et al. Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production. *Mol Immunol*. 2018;104:11-19. doi:[10.1016/j.molimm.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.09.004)
21. Zhao J, Wang J, Zhou M, Li M, Li M, Tan H. Curcumin attenuates murine lupus via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol*. 2019;69:213-216. doi:[10.1016/j.intimp.2019.01.046](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.046)
22. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1325-1348. doi:[10.1111/bph.13621](https://doi.org/10.1111/bph.13621)
23. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003;9(1):161-168. doi:[10.1089/107555303321223035](https://doi.org/10.1089/107555303321223035)
24. Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical use of curcumin in depression: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(6):503-508. doi:[10.1016/j.jamda.2016.12.071](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.12.071)
25. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the clinical use of curcumin for irritable bowel syndrome (IBS). *J Clin Med*. 2018;7(10):E298. doi:[10.3390/jcm7100298](https://doi.org/10.3390/jcm7100298)
26. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: a review. *J Ethnopharmacol*. 2017;209:1-12. doi:[10.1016/j.jep.2017.07.022](https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022)
27. Xu J, Qiu JC, Ji X, et al. Potential pharmacokinetic herb-drug interactions: have we overlooked the importance of human carboxylesterases 1 and 2? *Curr Drug Metab*. 2019;20(2):130-137. doi:[10.2174/1389200219666180330124050](https://doi.org/10.2174/1389200219666180330124050)
28. Matsumoto K, Yamada H, Takuma N, Niino H, Sagesaka YM. Effects of green tea catechins and theanine on preventing influenza infection among healthcare workers: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:15. doi:[10.1186/1472-6882-11-15](https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-15)

29. Lee HE, Yang G, Park YB, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents acute gout by suppressing NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial DNA synthesis. *Molecules*. 2019;24(11):E2138. doi:[10.3390/molecules24112138](https://doi.org/10.3390/molecules24112138)
30. Mereles D, Hunstein W. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for clinical trials: more pitfalls than promises? *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):5592-5603. doi:[10.3390/ijms12095592](https://doi.org/10.3390/ijms12095592)
31. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res*. 2003;9(9):3312-3319.
32. Isomura T, Suzuki S, Origasa H, et al. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials [published correction appears in *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1221-1229]. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1340. doi:[10.1038/ejcn.2016.78](https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.78)
33. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, et al. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf*. 2008;31(6):469-484. doi:[10.2165/00002018-200831060-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00003)
34. Oketch-Rabah HA, Roe AL, Rider CV, et al. United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. *Toxicol Rep*. 2020;7:386-402. doi:[10.1016/j.toxrep.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.02.008)
35. Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al. Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA J*. 2018;16(4):e05239. doi:[10.2903/j.efsa.2018.5239](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5239)
36. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis*. Published online February 12, 2020. doi:[10.1016/j.pcad.2020.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007)
37. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. A review on various uses of N-acetyl cysteine. *Cell J*. 2017;19(1):11-17. doi:[10.22074/cellj.2016.4872](https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4872)
38. Bauer IE, Green C, Colpo GD, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of aspirin and N-acetylcysteine as adjunctive treatments for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;80(1):18m12200. doi:[10.4088/JCP.18m12200](https://doi.org/10.4088/JCP.18m12200)
39. Berk M, Turner A, Malhi GS, et al. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo [published correction appears in *BMC Med*. 2019;17(1):35]. *BMC Med*. 2019;17(1):18. doi:[10.1186/s12916-019-1257-1](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1257-1)
40. Clark RSB, Empey PE, Bay?r H, et al. Phase I randomized clinical trial of N-acetylcysteine in combination with an adjuvant probenecid for treatment of severe traumatic brain injury in children. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180280. doi:[10.1371/journal.pone.0180280](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180280)
41. Bhatti J, Nascimento B, Akhtar U, et al. Systematic review of human and animal studies examining the efficacy and safety of N-acetylcysteine (NAC) and N-acetylcysteine amide (NACA) in traumatic brain injury: impact on neurofunctional outcome and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *Front Neurol*. 2018;8:744. doi:[10.3389/fneur.2017.00744](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00744)
42. Brisdelli F, D'Andrea G, Bozzi A. Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties. *Curr Drug Metab*. 2009;10(6):530-546. doi:[10.2174/138920009789375423](https://doi.org/10.2174/138920009789375423)
43. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):144. doi:[10.1186/s12879-017-2253-8](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2253-8)
44. Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis*. 2005;191(10):1719-1729. doi:[10.1086/429694](https://doi.org/10.1086/429694)
45. Euba B, López-López N, Rodríguez-Arce I, et al. Resveratrol therapeutics combines both antimicrobial and immunomodulatory properties against respiratory infection by nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Sci Rep*. 2017;7(1):12860. doi:[10.1038/s41598-017-13034-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13034-7)
46. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto EPG, Lessey BA, Savaris RF. The use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: a randomized clinical trial. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):359-369. doi:[10.1210/je.2017-00053](https://doi.org/10.1210/je.2017-00053)
47. Zhu CW, Grossman H, Neugroschl J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol with glucose and malate (RGM) to slow the progression of Alzheimer's disease: a pilot study. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:609-616. doi:[10.1016/j.trci.2018.09.009](https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.09.009)
48. Roberts VH, Pound LD, Thorn SR, et al. Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *FASEB J*. 2014;28(6):2466-2477. doi:[10.1096/fj.13-245472](https://doi.org/10.1096/fj.13-245472)
49. Klink JC, Tewari AK, Masko EM, et al. Resveratrol worsens survival in SCID mice with prostate cancer xenografts in a cell-line specific manner, through paradoxical effects on oncogenic pathways. *Prostate*. 2013;73(7):754-762. doi:[10.1002/pros.22619](https://doi.org/10.1002/pros.22619)
50. Shaito A, Posadino AM, Younes N, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):E2084. doi:[10.3390/ijms21062084](https://doi.org/10.3390/ijms21062084)
51. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, et al. Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*. 2018;6(3):E91. doi:[10.3390/biomedicines6030091](https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091)
52. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:161-169. doi:[10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x)
53. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(3):301-317. doi:[10.1124/dmd.113.055236](https://doi.org/10.1124/dmd.113.055236)
54. Mawson AR. Role of fat-soluble vitamins A and D in the pathogenesis of influenza: a new perspective. 2013;2013:246737. *Int Sch Res Notices*. doi:[10.5402/2013/246737](https://doi.org/10.5402/2013/246737)
55. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019;23(2):1-44. doi:[10.3310/hta23020](https://doi.org/10.3310/hta23020)
56. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive effects of vitamin D on seasonal influenza A in infants: multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):749-754. doi:[10.1097/INF.0000000000001890](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001890)
57. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I, et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;55:17-24. doi:[10.1016/j.pupt.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.01.003)

58. Ricca C, Aillon A, Viano M, Bergandi L, Aldieri E, Silvagno F. Vitamin D inhibits the epithelial-mesenchymal transition by a negative feedback regulation of TGF- $\beta$  activity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;187:97-105. doi:[10.1016/j.jsbmb.2018.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.11.006)
59. Fischer KD, Agrawal DK. Vitamin D regulating TGF- $\beta$  induced epithelial-mesenchymal transition [published correction appears in *Respir Res.* 2015;16:139]. *Respir Res.* 2014;15:146. doi:[10.1186/s12931-014-0146-6](https://doi.org/10.1186/s12931-014-0146-6)
60. Schrupf JA, Ninaber DK, van der Does AM, Hiemstra PS. TGF- $\beta$ 1 impairs vitamin D-induced and constitutive airway epithelial host defense mechanisms. *J Innate Immun.* 2020;12(1):74-89. doi:[10.1159/000497415](https://doi.org/10.1159/000497415)
61. Liu RM, Gaston Pravia KA. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(1):1-15. doi:[10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.026](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.026)
62. Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D<sub>3</sub> protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res.* 2018;2018:8193523. doi:[10.1155/2018/8193523](https://doi.org/10.1155/2018/8193523)
63. Rao Z, Chen X, Wu J, et al. Vitamin D receptor inhibits NLRP3 activation by impeding its BRCC3-mediated deubiquitination. *Front Immunol.* 2019;10:2783. doi:[10.3389/fimmu.2019.02783](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02783)
64. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):50-61. doi:[10.1017/S0029665111001650](https://doi.org/10.1017/S0029665111001650)
65. Fitch N, Becker AB, HayGlass KT. Vitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] differentially regulates human innate cytokine responses to bacterial versus viral pattern recognition receptor stimuli. *J Immunol.* 2016;196(7):2965-2972. doi:[10.4049/jimmunol.1500460](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500460)
66. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27(1). doi:[10.1002/rmv.1909](https://doi.org/10.1002/rmv.1909)
67. Verway M, Bouttier M, Wang TT, et al. Vitamin D induces interleukin-1 $\beta$  expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls *M. tuberculosis* infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(6):e1003407. doi:[10.1371/journal.ppat.1003407](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003407)
68. Tulk SE, Liao KC, Muruve DA, Li Y, Beck PL, MacDonald JA. Vitamin D<sub>3</sub> metabolites enhance the NLRP3-dependent secretion of IL-1 $\beta$  from human THP-1 monocytic cells. *J Cell Biochem.* 2015;116(5):711-720. doi:[10.1002/jcb.24985](https://doi.org/10.1002/jcb.24985)
69. Lee MT, Kattan M, Fennoy I, et al. Randomized phase 2 trial of monthly vitamin D to prevent respiratory complications in children with sickle cell disease. *Blood Adv.* 2018;2(9):969-978. doi:[10.1182/bloodadvances.2017013979](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017013979)
70. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004. doi:[10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)
71. Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D on lung function: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2017;9(12):E1353. doi:[10.3390/nu9121353](https://doi.org/10.3390/nu9121353)
72. Scragg R. The vitamin D assessment (ViDA) study – design and main findings. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105562. doi:[10.1016/j.jsbmb.2019.105562](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105562)
73. Turin A, Bax JJ, Doukas D, et al. Interactions among vitamin D, atrial fibrillation, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol.* 2018;122(5):780-784. doi:[10.1016/j.amjcard.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.013)
74. Zaheer S, Taquechel K, Brown JM, Adler GK, Williams JS, Vaidya A. A randomized intervention study to evaluate the effect of calcitriol therapy on the renin-angiotensin system in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(1):1470320317754178. doi:[10.1177/1470320317754178](https://doi.org/10.1177/1470320317754178)
75. Cremer A, Tambosco C, Corcuff JB, et al. Investigating the association of vitamin D with blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive subjects: a cross-sectional prospective study. *J Hum Hypertens.* 2018;32(2):114-121. doi:[10.1038/s41371-017-0005-2](https://doi.org/10.1038/s41371-017-0005-2)
76. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al. Effects of vitamin D supplementation on renin and aldosterone concentrations in patients with advanced heart failure: the EVITA trial. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:5015417. doi:[10.1155/2018/5015417](https://doi.org/10.1155/2018/5015417)
77. Yang P, Gu H, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep.* 2014;4:7027. doi:[10.1038/srep07027](https://doi.org/10.1038/srep07027)
78. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7432-7438. doi:[10.3892/mmr.2017.7546](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546)
79. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-1822. doi:[10.1001/jama.2010.594](https://doi.org/10.1001/jama.2010.594)
80. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-183. doi:[10.1001/jamainternmed.2015.7148](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148)
81. Schwartz JB. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):198-203. doi:[10.1038/clpt.2008.165](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.165)
82. Žofková I. Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. *Physiol Res.* 2016;65(1):1-10. doi:[10.33549/physiolres.933059](https://doi.org/10.33549/physiolres.933059)
83. Favero G, Franceschetti L, Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1835195. doi:[10.1155/2017/1835195](https://doi.org/10.1155/2017/1835195)
84. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020;6:14. doi:[10.1038/s41421-020-0153-3](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3)
85. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* Published online March 23, 2020. doi:[10.1016/j.lfs.2020.117583](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583)
86. Foley HM, Steel AE. Adverse events associated with oral administration of melatonin: a critical systematic review of clinical evidence. *Complement Ther Med.* 2019;42:65-81. doi:[10.1016/j.ctim.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.003)



87. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169-175. doi:[10.1007/s40261-015-0368-5](https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5)
88. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2:CD001520. doi:[10.1002/14651858.CD001520](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001520)
89. Leite Pacheco R, de Oliveira Cruz Latorraca C, Adriano Leal Freitas da Costa A, Luiza Cabrera Martimbianco A, Vianna Pachito D, Riera R. Melatonin for preventing primary headache: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2018;72(7):e13203. doi:[10.1111/ijcp.13203](https://doi.org/10.1111/ijcp.13203)
90. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2018;103(12):1155-1162. doi:[10.1136/archdischild-2017-314181](https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314181)
91. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs.* 2019;33(12):1167-1186. doi:[10.1007/s40263-019-00680-w](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00680-w)
92. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8):901-909. doi:[10.1007/s00228-015-1873-4](https://doi.org/10.1007/s00228-015-1873-4)
93. Wirtz PH, Spillmann M, Bärtschi C, Ehlert U, von Känel R. Oral melatonin reduces blood coagulation activity: a placebo-controlled study in healthy young men. *J Pineal Res.* 2008;44(2):127-133. doi:[10.1111/j.1600-079X.2007.00499.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00499.x)
94. McGlashan EM, Nandam LS, Vidafar P, Mansfield DR, Rajaratnam SMW, Cain SW. The SSRI citalopram increases the sensitivity of the human circadian system to light in an acute dose. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(11):3201-3209. doi:[10.1007/s00213-018-5019-0](https://doi.org/10.1007/s00213-018-5019-0)
95. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med.* 2018;7(9):E258. doi:[10.3390/jcm7090258](https://doi.org/10.3390/jcm7090258)
96. Cui D, Moldoveanu Z, Stephensen CB. High-level dietary vitamin A enhances T-helper type 2 cytokine production and secretory immunoglobulin A response to influenza A virus infection in BALB/c mice. *J Nutr.* 2000;130(5):1132-1139. doi:[10.1093/jn/130.5.1132](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1132)
97. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995;333(21):1369-1373. doi:[10.1056/NEJM199511233332101](https://doi.org/10.1056/NEJM199511233332101)
98. Bartlett H, Eperjesi F. Possible contraindications and adverse reactions associated with the use of ocular nutritional supplements. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25(3):179-194. doi:[10.1111/j.1475-1313.2005.00294.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00294.x)
99. Bendich A, Langseth L. Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(2):358-371. doi:[10.1093/ajcn/49.2.358](https://doi.org/10.1093/ajcn/49.2.358)
100. Cruz S, da Cruz SP, Ramalho A. Impact of vitamin A supplementation on pregnant women and on women who have just given birth: a systematic review. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(3):243-250. doi:[10.1080/07315724.2017.1364182](https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1364182)
101. Oliveira JM, Allert R, East CE. Vitamin A supplementation for postpartum women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD005944. doi:[10.1002/14651858.CD005944.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005944.pub3)
102. García-Cortés M, Robles-Díaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):537. doi:[10.3390/ijms17040537](https://doi.org/10.3390/ijms17040537)
103. Porter RS, Bode RF. A review of the antiviral properties of black elder (*Sambucus nigra* L.) products. *Phytother Res.* 2017;31(4):533-554. doi:[10.1002/ptr.5782](https://doi.org/10.1002/ptr.5782)
104. Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, et al. *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res.* 2014;10:24. doi:[10.1186/1746-6148-10-24](https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-24)
105. Barak V, Halperin T, Kalickman I. The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *Eur Cytokine Netw.* 2001;12(2):290-296.
106. Barak V, Birkenfeld S, Halperin T, Kalickman I. The effect of herbal remedies on the production of human inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(11 Suppl):919-922.
107. Ulbricht C, Basch E, Cheung L, et al. An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl.* 2014;11(1):80-120. doi:[10.3109/19390211.2013.859852](https://doi.org/10.3109/19390211.2013.859852)
108. Frank T, Janssen M, Netzet G, Christian B, Bitsch I, Netzel M. Absorption and excretion of elderberry (*Sambucus nigra* L.) anthocyanins in healthy humans. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007;29(8):525-533. doi:[10.1358/mf.2007.29.8.1116309](https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.8.1116309)
109. Badescu M, Badulescu O, Badescu L, Ciocoiu M. Effects of *Sambucus nigra* and *Aronia melanocarpa* extracts on immune system disorders within diabetes mellitus. *Pharm Biol.* 2015;53(4):533-539. doi:[10.3109/13880209.2014.931441](https://doi.org/10.3109/13880209.2014.931441)
110. Curtis PJ, Kroon PA, Hollands WJ, et al. Cardiovascular disease risk biomarkers and liver and kidney function are not altered in postmenopausal women after ingesting an elderberry extract rich in anthocyanins for 12 weeks. *J Nutr.* 2009;139(12):2266-2271. doi:[10.3945/jn.109.113126](https://doi.org/10.3945/jn.109.113126)
111. Fallah AA, Sarmast E, Fatehi P, Jafari T. Impact of dietary anthocyanins on systemic and vascular inflammation: systematic review and meta-analysis on randomised clinical trials. *Food Chem Toxicol.* 2020;135:110922. doi:[10.1016/j.fct.2019.110922](https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110922)
112. Li S, Wu B, Fu W, Reddivari L. The anti-inflammatory effects of dietary anthocyanins against ulcerative colitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):E2588. doi:[10.3390/ijms20102588](https://doi.org/10.3390/ijms20102588)
113. Elderberry for influenza. *Med Lett Drugs Ther.* 2019;61(1566):32. [<https://secure.medicalletter.org/w1566f>]
114. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2019;42:361-365. doi:[10.1016/j.ctim.2018.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.004)
115. Keppel Hesselink JM, de Boer T, Witkamp RF. Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold. *Int J Inflam.* 2013;2013:151028. doi:[10.1155/2013/151028](https://doi.org/10.1155/2013/151028)

116. Cordaro M, Cuzzocrea S, Crupi R. An update of palmitoylethanolamide and luteolin effects in preclinical and clinical studies of neuroinflammatory events. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3):E216. doi:[10.3390/antiox9030216](https://doi.org/10.3390/antiox9030216)
117. Davis MP, Behm B, Mehta Z, Fernandez C. The potential benefits of palmitoylethanolamide in palliation: a qualitative systematic review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019;36(12):1134-1154. doi:[10.1177/1049909119850807](https://doi.org/10.1177/1049909119850807)
118. Gabriëlsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):932-942. doi:[10.1111/bcp.13020](https://doi.org/10.1111/bcp.13020)
119. Natural Medicines Database. Palmitoylethanolamide (PEA). Accessed March 30, 2020. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=1596>
120. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:255-275. doi:[10.1146/annurev.nutr.23.011702.073054](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.23.011702.073054)
121. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1399S-1406S. doi:[10.1093/jn/130.5.1399S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1399S)
122. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):447S-463S. doi:[10.1093/ajcn/68.2.447S](https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.447S)
123. Gao H, Dai W, Zhao L, Min J, Wang F. The role of zinc and zinc homeostasis in macrophage function. *J Immunol Res*. 2018;2018:6872621. doi:[10.1155/2018/6872621](https://doi.org/10.1155/2018/6872621)
124. Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1167-1173. doi:[10.1093/ajcn/86.4.1167](https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.1167)
125. Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, et al. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):942-951. doi:[10.3945/ajcn.115.115188](https://doi.org/10.3945/ajcn.115.115188)
126. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:58-65. doi:[10.1016/j.abb.2016.03.022](https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022)
127. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. doi:[10.1371/journal.ppat.1001176](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176)
128. King JC, Brown KH, Gibson RS, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND)—zinc review. *J Nutr*. 2015;146(4):858S-885S. doi:[10.3945/jn.115.220079](https://doi.org/10.3945/jn.115.220079)

## BIBLIOGRAFIA ULTERIORI RICERCHE SU AGENTI NUTRACEUTICI E BOTANICI

1. Castro E, Calder PC, Roche HM.  $\beta$ -1,3/1,6-glucans and immunity: state of the art and future directions. *Mol Nutr Food Res*. Published online March 29, 2020. doi:[1002/mnfr.201901071](https://doi.org/10.1002/mnfr.201901071)
2. Vetvicka V, Vannucci L, Sima P, Richter J. Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials. *Molecules*. 2019;24(7):E1251. doi:[3390/molecules24071251](https://doi.org/10.3390/molecules24071251)
3. Mosikanon K, Arthan D, Kettawan A, Tungtrongchitr R, Prangthip P. Yeast  $\beta$ -glucan modulates inflammation and waist circumference in overweight and obese subjects. *J Diet Suppl*. 2017;14(2):173-185. doi:[1080/19390211.2016.1207005](https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1207005)
4. Bobov $\acute{a}$ k M, Kuniaková R, Gabriš J, Majtán J. Effect of Pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(6):755-762. doi:[1139/H10-070](https://doi.org/10.1139/H10-070)
5. Gaullier JM, Sleboda J, Øfjord ES, et al. Supplementation with a soluble  $\beta$ -glucan exported from Shiitake medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Berk.) singer mycelium: a crossover, placebo-controlled study in healthy elderly. *Int J Med Mushrooms*. 2011;13(4):319-326. doi:[1615/intjmedmushr.v13.i4.10](https://doi.org/10.1615/intjmedmushr.v13.i4.10)
6. Leentjens J, Quintin J, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P, Netea MG. The effects of orally administered beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot-study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108794. doi:[1371/journal.pone.0108794](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108794)
7. Nieman DC, Henson DA, McMahon MA, et al. Beta-glucan, immune function, and upper respiratory tract infections in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(8):1463-1471. doi:[1249/MSS.0b013e31817057c2](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31817057c2)
8. Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Park BC, Laarveld B. Beta-glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(1):67-75. doi:[1016/S0928-8244\(02\)00460-1](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00460-1)
9. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol Behav*. 2008;94(2):276-284. doi:[1016/j.physbeh.2007.11.045](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.045)
10. McFarlin BK, Carpenter KC, Davidson T, McFarlin MA. Baker's yeast beta glucan supplementation increases salivary IgA and decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise. *J Diet Suppl*. 2013;10(3):171-183. doi:[3109/19390211.2013.820248](https://doi.org/10.3109/19390211.2013.820248)
11. Auinger A, Riede L, Bothe G, Busch R, Gruenwald J. Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1913-1918. doi:[1007/s00394-013-0492-z](https://doi.org/10.1007/s00394-013-0492-z)
12. Graubaum HJ, Busch R, Stier H, Gruenwald J. A double-blind, randomized, placebo-controlled nutritional study using an insoluble yeast beta-glucan to improve the immune defense system. *Food Nutr Sci*. 2012;3(6):738-746. doi:[4236/fns.2012.36100](https://doi.org/10.4236/fns.2012.36100)
13. Fuller R, Moore MV, Lewith G, et al. Yeast-derived  $\beta$ -1,3/1,6 glucan, upper respiratory tract infection and innate immunity in older adults. *Nutrition*. 2017;39-40:30-35. doi:[1016/j.nut.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.03.003)
14. Dharsono T, Rudnicka K, Wilhelm M, Schoen C. Effects of yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan on severity of upper respiratory tract infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy subjects. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(1):40-50. doi:[1080/07315724.2018.1478339](https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1478339)
15. Mah E, Kaden VN, Kelley KM, Liska DJ. Beverage containing dispersible yeast  $\beta$ -glucan decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise: a randomized controlled trial. *J Diet Suppl*. 2020;17(2):200-210. doi:[1080/19390211.2018.1495676](https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1495676)

16. Fuller R, Butt H, Noakes PS, Kenyon J, Yam TS, Calder PC. Influence of yeast-derived 1,3/1,6 glucopolysaccharide on circulating cytokines and chemokines with respect to upper respiratory tract infections. *Nutrition*. 2012;28(6):665-669. doi:[1016/j.nut.2011.11.012](https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.012)
17. Talbott SM, Talbott JA. Baker's yeast beta-glucan supplement reduces upper respiratory symptoms and improves mood state in stressed women. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(4):295-300. doi:[1080/07315724.2012.10720441](https://doi.org/10.1080/07315724.2012.10720441)
18. Talbott S, Talbott J. Beta 1,3/1,6 glucan decreases upper respiratory tract infection symptoms and improves psychological well-being in moderate to highly-stressed subjects. *Agro Food Ind Hi Tech*. 2010;21:21-24.
19. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients*. 2017;9(7):E779. doi:[3390/nu9070779](https://doi.org/10.3390/nu9070779)
20. Geller A, Shrestha R, Yan J. Yeast-derived  $\beta$ -glucan in cancer: novel uses of a traditional therapeutic. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):E3618. doi:[3390/ijms20153618](https://doi.org/10.3390/ijms20153618)
21. Dai X, Stanilka JM, Rowe CA, et al. Consuming *Lentinula edodes* (Shiitake) mushrooms daily improves human immunity: a randomized dietary intervention in healthy young adults. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(6):478-487. doi:[1080/07315724.2014.950391](https://doi.org/10.1080/07315724.2014.950391)
22. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM, Chan GC. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD007731. doi:[1002/14651858.CD007731.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007731.pub2)
23. Kim SP, Moon E, Nam SH, Friedman M. *Hericium erinaceus* mushroom extracts protect infected mice against Salmonella typhimurium-induced liver damage and mortality by stimulation of innate immune cells. *J Agric Food Chem*. 2012;60(22):5590-5596. doi:[1021/jf300897w](https://doi.org/10.1021/jf300897w)
24. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J Med Food*. 2003;6(4):371-377. doi:[1089/109662003772519949](https://doi.org/10.1089/109662003772519949)
25. Nogusa S, Gerbino J, Ritz BW. Low-dose supplementation with active hexose correlated compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. *Nutr Res*. 2009;29(2):139-143. doi:[1016/j.nutres.2009.01.005](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.01.005)
26. Fujii H, Nishioka H, Wakame K, Sun B. Nutritional food active hexose correlated compound (AHCC) enhances resistance against bird flu. *JCAM*. 2007;4(1):37-40. doi:[1625/jcam.4.37](https://doi.org/10.1625/jcam.4.37)
27. Ritz BW, Nogusa S, Ackerman EA, Gardner EM. Supplementation with active hexose correlated compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection. *J Nutr*. 2006;136(11):2868-2873. doi:[1093/jn/136.11.2868](https://doi.org/10.1093/jn/136.11.2868)
28. Wang S, Welte T, Fang H, et al. Oral administration of active hexose correlated compound enhances host resistance to West Nile encephalitis in mice. *J Nutr*. 2009;139(3):598-602. doi:[3945/jn.108.100297](https://doi.org/10.3945/jn.108.100297)
29. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1708-1717. doi:[7150/ijbs.45538](https://doi.org/10.7150/ijbs.45538)
30. Li C, Lin G, Zuo Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix Scutellariae* and its bioactive flavones. *Biopharm Drug Dispos*. 2011;32(8):427-445. doi:[1002/bdd.771](https://doi.org/10.1002/bdd.771)
31. Zhao T, Tang H, Xie L, et al. *Scutellaria baicalensis* (Lamiaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(9):1353-1369. doi:[10.1111/jphp.13129](https://doi.org/10.1111/jphp.13129)
32. Wang ZL, Wang S, Kuang Y, Hu ZM, Qiao X, Ye M. A comprehensive review on phytochemistry, pharmacology, and flavonoid biosynthesis of *Scutellaria baicalensis*. *Pharm Biol*. 2018;56(1):465-484. doi:[1080/13880209.2018.1492620](https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1492620)
33. Liu Y, Jing YY, Zeng CY, et al. Scutellarin suppresses NLRP3 inflammasome activation in macrophages and protects mice against bacterial sepsis. *Front Pharmacol*. 2018;8:975. doi:[3389/fphar.2017.00975](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00975)
34. Hu S, Chen Y, Wang ZF, et al. The analgesic and antineuroinflammatory effect of baicalin in cancer-induced bone pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:973524. doi:[1155/2015/973524](https://doi.org/10.1155/2015/973524)
35. Chu M, Xu L, Zhang MB, Chu ZY, Wang YD. Role of baicalin in anti-influenza virus A as a potent inducer of IFN-gamma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:263630. doi:[1155/2015/263630](https://doi.org/10.1155/2015/263630)
36. Zhi HJ, Zhu HY, Zhang YY, Lu Y, Li H, Chen DF. In vivo effect of quantified flavonoids-enriched extract of *Scutellaria baicalensis* root on acute lung injury induced by influenza A virus. *Phytomedicine*. 2019;57:105-116. doi:[1016/j.phymed.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.009)
37. Orzechowska B, Chaber R, Wi?niewska A, et al. Baicalin from the extract of *Scutellaria baicalensis* affects the innate immunity and apoptosis in leukocytes of children with acute lymphocytic leukemia. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(2):558-567. doi:[1016/j.intimp.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.10.005)
38. Ma Q, Yu Q, Xing X, Liu S, Shi C, Luo J. San Wu Huangqin decoction, a Chinese herbal formula, inhibits influenza a/PR/8/34 (H1N1) virus infection in vitro and in vivo. *Viruses*. 2018;10(3):E117. doi:[3390/v10030117](https://doi.org/10.3390/v10030117)
39. Ma QH, Ren MY, Luo JB. San Wu Huangqin decoction regulates inflammation and immune dysfunction induced by influenza virus by regulating the NF- $\kappa$ B signaling pathway in H1N1-infected mice. *J Ethnopharmacol*. Published online March 26, 2020. doi:[1016/j.jep.2020.112800](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112800)
40. Shi H, Ren K, Lv B, et al. Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice. *Sci Rep*. 2016;6:35851. doi:[1038/srep35851](https://doi.org/10.1038/srep35851)
41. Chu M, Chu ZY, Wang DD. The extract of compound *Radix Scutellariae* on mRNA replication and IFN expression of influenza virus in mice. *Zhong Yao Cai*. 2007;30(1):63-65.
42. Liu T, Dai W, Li C, et al. Baicalin alleviates silica-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting the Th17 response in C57BL/6 mice. *J Nat Prod*. 2015;78(12):3049-3057. doi:[1021/acs.jnatprod.5b00868](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00868)
43. Ryu EK, Kim TH, Jang EJ, et al. Wogonin, a plant flavone from *Scutellariae radix*, attenuated ovalbumin-induced airway inflammation in mouse model of asthma via the suppression of IL-4/STAT6 signaling. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;57(2):105-112. doi:[3164/jcbn.15-45](https://doi.org/10.3164/jcbn.15-45)
44. Wu YH, Chuang SY, Hong WC, Lai YJ, Chang YL, Pang JH. In vivo and in vitro inhibitory effects of a traditional Chinese formulation on LPS-stimulated leukocyte-endothelial cell adhesion and VCAM-1 gene expression. *J Ethnopharmacol*. 2012;140(1):55-63. doi:[1016/j.jep.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.002)

45. Chen JJ, Huang CC, Chang HY, et al. *Scutellaria baicalensis* ameliorates acute lung injury by suppressing inflammation in vitro and in vivo. *Am J Chin Med*. 2017;45(1):137-157. doi:[1142/S0192415X17500100](https://doi.org/10.1142/S0192415X17500100)
46. Yang WK, Kim SH, Jung IC, Park YC. Effects of *Scutellaria baicalensis* extract on cigarette smoke-induced airway inflammation in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Food*. 2019;22(1):87-96. doi:[1089/jmf.2018.4200](https://doi.org/10.1089/jmf.2018.4200)
47. Liu J, Wei Y, Luo Q, et al. Baicalin attenuates inflammation in mice with OVA-induced asthma by inhibiting NF- $\kappa$ B and suppressing CCR7/CCL19/CCL21. *Int J Mol Med*. 2016;38(5):1541-1548. doi:[3892/ijmm.2016.2743](https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2743)
48. Lin H, Zhou J, Lin K, et al. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the treatment of hand, foot, and mouth disease associated with encephalitis in patients infected with EV71: a multicenter, retrospective analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5697571. doi:[1155/2016/5697571](https://doi.org/10.1155/2016/5697571)
49. Li M, Shi A, Pang H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single ascending dose of baicalein chewable tablets in healthy subjects. *J Ethnopharmacol*. 2014;156:210-215. doi:[1016/j.jep.2014.08.031](https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.031)
50. Chalasan N, Vuppalanchi R, Navarro V, et al. Acute liver injury due to flavocoxid (Limbrel), a medical food for osteoarthritis: a case series. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):857-860, W297-W300. doi:[7326/0003-4819-156-12-201206190-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00006)
51. Linnebur SA, Rapacchietta OC, Vejar M. Hepatotoxicity associated with Chinese skullcap contained in Move Free Advanced dietary supplement: two case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):750, 258e-262e. doi:[1592/phco.30.7.750](https://doi.org/10.1592/phco.30.7.750)
52. Braude MR, Bassily R. Drug-induced liver injury secondary to *Scutellaria baicalensis* (Chinese skullcap). *Intern Med J*. 2019;49(4):544-546. doi:[1111/imj.14252](https://doi.org/10.1111/imj.14252)
53. Papafragkakis C, Ona MA, Reddy M, Anand S. Acute hepatitis after ingestion of a preparation of Chinese skullcap and black catechu for joint pain. *Case Reports Hepatol*. 2016;2016:4356749. doi:[1155/2016/4356749](https://doi.org/10.1155/2016/4356749)
54. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza Phytother Res*. 2008;22(2):141-148. doi:[10.1002/ptr.2295](https://doi.org/10.1002/ptr.2295)
55. Sun ZG, Zhao TT, Lu N, Yang YA, Zhu HL. Research progress of glycyrrhizic acid on antiviral activity. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(10):826-832. doi:[2174/1389557519666190119111125](https://doi.org/10.2174/1389557519666190119111125)
56. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003;361(9374):2045-2046. doi:[1016/S0140-6736\(03\)13615-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13615-X)
57. Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection. *Preprints*. Published online March 10, 2020.
58. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(4):310-315. doi:[1016/j.apsb.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.005)
59. Jin CY, Wang DL, Fang ZD. [Effect of integrative Chinese and Western medicine in treating chronic urticaria and its impact on interleukin-10 and interleukin-8 in peripheral blood]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2008;28(4):358-360.
60. Dimmito MP, Stefanucci A, Pieretti S, et al. Discovery of orexant and anorexant agents with indazole scaffold endowed with peripheral antiedema activity. *Biomolecules*. 2019;9(9):E492. doi:[3390/biom9090492](https://doi.org/10.3390/biom9090492)
61. Schleimer RP. Potential regulation of inflammation in the lung by local metabolism of hydrocortisone. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;4(2):166-173. doi:[1165/aircmb/4.2.166](https://doi.org/10.1165/aircmb/4.2.166)
62. Luo H, Tang QL, Shang YX, et al. Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin J Integr Med*. 2020;26(4):243-250. doi:[1007/s11655-020-3192-6](https://doi.org/10.1007/s11655-020-3192-6)
63. Lau JT, Leung PC, Wong EL, et al. The use of an herbal formula by hospital care workers during the severe acute respiratory syndrome epidemic in Hong Kong to prevent severe acute respiratory syndrome transmission, relieve influenza-related symptoms, and improve quality of life: a prospective cohort study. *J Alternat Complement Med*. 2005;11(1):49-55. doi:[1089/acm.2005.11.49](https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.49)
64. Zhang L, Chen B, Zeng H. Analysis of fangdu decoction on SARS and zero infection in hospital. *Chin J Hosp Pharm (Chin)*. 2005;25:59-60.
65. Michaelis M, Geiler J, Naczek P, et al. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. *PLoS One*. 2011;6(5):e19705. doi:[1371/journal.pone.0019705](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019705)
66. Tong T, Hu H, Zhou J, et al. Glycyrrhizic-acid-based carbon dots with high antiviral activity by multisite inhibition mechanisms. *Small*. 2020;16(13):e1906206. doi:[1002/smll.201906206](https://doi.org/10.1002/smll.201906206)
67. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepat*. 2012;19(8):537-546. doi:[1111/j.1365-2893.2011.01579.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x)
68. Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. *J Hepatol*. 2006;45(4):539-546. doi:[1016/j.jhep.2006.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.015)
69. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(4):125-138. doi:[1177/2042018812454322](https://doi.org/10.1177/2042018812454322)
70. Russo S, Mastropasqua M, Mosetti MA, Persegani C, Paggi A. Low doses of liquorice can induce hypertension encephalopathy. *Am J Nephrol*. 2000;20(2):145-148. doi:[1159/000013572](https://doi.org/10.1159/000013572)
71. Dellow EL, Unwin RJ, Honour JW. Pontefract cakes can be bad for you: refractory hypertension and liquorice excess. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(1):218-220. doi:[1093/ndt/14.1.218](https://doi.org/10.1093/ndt/14.1.218)
72. de Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ*. 1997;314(7082):731-732. doi:[1136/bmj.314.7082.731](https://doi.org/10.1136/bmj.314.7082.731)
73. Kligler B, Ulbricht C, Basch E, et al. *Andrographis paniculata* for the treatment of upper respiratory infection: a systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *Explore (NY)*. 2006;2(1):25-29. doi:[1016/j.explore.2005.08.008](https://doi.org/10.1016/j.explore.2005.08.008)

74. Hu XY, Wu RH, Logue M, et al. *Andrographis paniculata* (Chu?n X?n Lián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181780. doi:[1371/journal.pone.0181780](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181780)
75. Melchior J, Spasov AA, Ostrovskij OV, Bulanov AE, Wikman G. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardized *Andrographis paniculata* Herba Nees extract fixed combination (Kan Jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. *Phytomedicine*. 2000;7(5):341-350. doi:[1016/S0944-7113\(00\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80053-7)
76. Kulichenko LL, Kireyeva LV, Malyskhina EN, Wikman G. A randomized, controlled study of Kan Jang versus amantadine in the treatment of influenza in Volgograd. *J Herb Pharmacother*. 2003;3(1):77-93.
77. Gupta S, Mishra KP, Ganju L. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide. *Arch Virol*. 2017;162(3):611-623. doi:[1007/s00705-016-3166-3](https://doi.org/10.1007/s00705-016-3166-3)
78. Mussard E, Cesaro A, Lespessailles E, Legrain B, Berteina-Raboin S, Toumi H. Andrographolide, a natural antioxidant: an update. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(12):E571. doi:[3390/antiox8120571](https://doi.org/10.3390/antiox8120571)
79. Suebsasana S, Pongnaratorn P, Sattayasai J, Arkaravichien T, Tiamkao S, Aromdee C. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals. *Arch Pharm Res*. 2009;32(9):1191-1200. doi:[1007/s12272-009-1902-x](https://doi.org/10.1007/s12272-009-1902-x)
80. Shen YC, Chen CF, Chiou WF. Andrographolide prevents oxygen radical production by human neutrophils: possible mechanism(s) involved in its anti-inflammatory effect. *Br J Pharmacol*. 2002;135(2):399-406. doi:[1038/sj.bjp.0704493](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704493)
81. Puri A, Saxena R, Saxena RP, Saxena KC, Srivastava V, Tandon JS. Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata*. *J Nat Prod*. 1993;56(7):995-999. doi:[1021/np50097a002](https://doi.org/10.1021/np50097a002)
82. Wiart C, Kumar K, Yusof MY, Hamimah H, Fauzi ZM, Sulaiman M. Antiviral properties of ent-labdene diterpenes of *Andrographis paniculata* nees, inhibitors of herpes simplex virus type 1. *Phytother Res*. 2005;19(12):1069-1070. doi:[1002/ptr.1765](https://doi.org/10.1002/ptr.1765)
83. Ji LL, Wang Z, Dong F, Zhang WB, Wang ZT. Andrograpanin, a compound isolated from anti-inflammatory traditional Chinese medicine *Andrographis paniculata*, enhances chemokine SDF-1 $\alpha$ -induced leukocytes chemotaxis. *J Cell Biochem*. 2005;95(5):970-978. doi:[1002/jcb.20464](https://doi.org/10.1002/jcb.20464)
84. Kumar RA, Sridevi K, Kumar NV, Nanduri S, Rajagopal S. Anticancer and immunostimulatory compounds from *Andrographis paniculata*. *J Ethnopharmacol*. 2004;92(2-3):291-295. doi:[1016/j.jep.2004.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.004)
85. Rajagopal S, Kumar RA, Deevi DS, Satyanarayana C, Rajagopalan R. Andrographolide, a potential cancer therapeutic agent isolated from *Andrographis paniculata*. *J Exp Ther Oncol*. 2003;3(3):147-158. doi:[1046/j.1359-4117.2003.01090.x](https://doi.org/10.1046/j.1359-4117.2003.01090.x)
86. Basak A, Cooper S, Roberge AG, Banik UK, Chrétien M, Seidah NG. Inhibition of proprotein convertases-1, -7 and furin by diterpenes of *Andrographis paniculata* and their succinoyl esters. *Biochem J*. 1999;338(Pt 1):107-113.
87. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Sandberg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double-blind placebo study. *Phytomedicine*. 1999;6(4):217-223. doi:[1016/S0944-7113\(99\)80012-9](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80012-9)
88. Saxena RC, Singh R, Kumar P, et al. A randomized double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold™) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. *Phytomedicine*. 2010;17(3-4):178-185. doi:[1016/j.phymed.2009.12.001](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.001)
89. Melchior J, Spasov AA, Ostrovskij OV, Bulanov AE, Wikman G. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardized *Andrographis paniculata* Herba Nees extract fixed combination (Kan Jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. *Phytomedicine*. 2000;7(5):341-350. doi:[1016/S0944-7113\(00\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80053-7)
90. Poolsup N, Suthisang C, Prathanturug S, et al. *Andrographis paniculata* in the symptomatic treatment of uncomplicated upper respiratory tract infection: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(1):37-45. doi:[1046/j.1365-2710.2003.00534.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2003.00534.x)
91. Suwankesawong W, Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N. Characterization of hypersensitivity reactions reported among *Andrographis paniculata* users in Thailand using Health Product Vigilance Center (HPVC) database. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:515. doi:[1186/1472-6882-14-515](https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-515)
92. Suebsasana S, Pongnaratorn P, Sattayasai J, Arkaravichien T, Tiamkao S, Aromdee C. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals. *Arch Pharm Res*. 2009;32(9):1191-1200. doi:[1007/s12272-009-1902-x](https://doi.org/10.1007/s12272-009-1902-x)
93. Zheng Y, Ren W, Zhang L, Zhang Y, Liu D, Liu Y. A review of the pharmacological action of Astragalus polysaccharide. *Front Pharmacol*. 2020;11:349. doi:[3389/fphar.2020.00349](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00349)
94. Guo Q, Sun X, Zhang Z, et al. The effect of Astragalus polysaccharide on the Epstein-Barr virus lytic cycle. *Acta Virol*. 2014;58(1):76-80. doi:[4149/av\\_2014\\_01\\_76](https://doi.org/10.4149/av_2014_01_76)
95. Shang L, Qu Z, Sun L, et al. Astragaloside IV inhibits adenovirus replication and apoptosis in A549 cells in vitro. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63(5):688-694. doi:[1111/j.2042-7158.2011.01258.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01258.x)
96. Ye G, Tang YH, Xia GX, Sun ZL, Li ZX, Huang CG. Characterization of anti-coxsackie virus B3 constituents of Radix Astragali by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2010;24(11):1147-1151. doi:[1002/bmc.1400](https://doi.org/10.1002/bmc.1400)
97. Wang Y, Ren T, Zheng L, Chen H, Ko JK, Auyeung KK. *Astragalus saponins* inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse macrophages. *Am J Chin Med*. 2016;44(3):579-593. doi:[1142/S0192415X16500324](https://doi.org/10.1142/S0192415X16500324)
98. Auyeung KK, Han QB, Ko JK. *Astragalus membranaceus*: a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers. *Am J Chin Med*. 2016;44(1):1-22. doi:[1142/S0192415X16500014](https://doi.org/10.1142/S0192415X16500014)
99. Dong N, Li X, Xue C, et al. *Astragalus polysaccharides* alleviates LPS-induced inflammation via the NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2020;235(7-8):5525-5540. doi:[1002/jcp.29452](https://doi.org/10.1002/jcp.29452)
100. Chen SM, Tsai YS, Lee SW, et al. *Astragalus membranaceus* modulates Th1/2 immune balance and activates PPAR $\gamma$  in a murine asthma model. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(5):397-405. doi:[1139/bcb-2014-0008](https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0008)

101. Qiu YY, Zhu JX, Bian T, et al. Protective effects of astragaloside IV against ovalbumin-induced lung inflammation are regulated/mediated by T-bet/GATA-3. *Pharmacology*. 2014;94(1-2):51-59. doi:[1159/000362843](https://doi.org/10.1159/000362843)
102. Han R, Wu WQ, Wu XP, Liu CY. Effect of total flavonoids from the seeds of *Astragali complanati* on natural killer cell function. *J Ethnopharmacol*. 2015;173:157-165. doi:[1016/j.jep.2015.07.017](https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.017)
103. Zhao XZ. Effects of *Astragalus membranaceus* and *Tripterygium hypoglancum* on natural killer cell activity of peripheral blood mononuclear in systemic lupus erythematosus. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1992;12(11):669-671,645.
104. Li K, Chen Y, Jiang R, et al. Protective effects of astragaloside IV against ovalbumin-induced allergic rhinitis are mediated by T-box protein expressed in T cells/GATA-3 and forkhead box protein 3/retinoic acid-related orphan nuclear receptor  $\gamma$ . *Mol Med Rep*. 2017;16(2):1207-1215. doi:[3892/mmr.2017.6685](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6685)
105. Tian Z, Liu Y, Yang B, et al. Astragalus polysaccharide attenuates murine colitis through inhibition of the NLRP3 inflammasome. *Planta Med*. 2017;83(1-02):70-77. doi:[1055/s-0042-108589](https://doi.org/10.1055/s-0042-108589)
106. Esko JD, Bertozzi C, Schnaar RL. Chapter 55: chemical tools for inhibiting glycosylation. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al, eds. *Essentials of Glycobiology*. 3<sup>rd</sup> Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. doi:[10.1101/glycobiology.3e.055](https://doi.org/10.1101/glycobiology.3e.055)
107. McCulloch M, Broffman M, Gao J, Colford JM Jr. Chinese herbal medicine and interferon in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Public Health*. 2002;92(10):1619-1628. doi:[2105/ajph.92.10.1619](https://doi.org/10.2195/ajph.92.10.1619)
108. Sun Y, Yang J. [Experimental study of the effect of *Astragalus membranaceus* against herpes simplex virus type 1]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004;24(1):57-58.
109. Peng TQ, Yang YZ, Kandolf R. [Effect and mechanism of *Astragalus membranaceus* on coxsackie B3 virus RNA in mice]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1994;14(11):664-666.
110. Peng T, Yang Y, Riesemann H, Kandolf R. The inhibitory effect of *Astragalus membranaceus* on coxsackie B-3 virus RNA replication. *Chin Med Sci J*. 1995;10(3):146-150.
111. Wang S, Li J, Huang H, et al. Anti-hepatitis B virus activities of astragaloside IV isolated from Radix Astragali. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(1):132-135. doi:[1248/bpb.32.132](https://doi.org/10.1248/bpb.32.132)
112. Zhang ZX, Wu LL, Chen M. [Effect of lixu jieyu recipe in treating 75 patients with chronic fatigue syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2009;29(6):501-505.
113. Lu ZM, Qian XH, Chen ZW, Zhang CH, Guo LS, Chen J. [Prospective clinical study of Radix Astragali and its compound prescription for treatment of beta-thalassemia in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012;14(5):344-349.
114. Tian H, Lu J, He H, et al. The effect of Astragalus as an adjuvant treatment in type 2 diabetes mellitus: a (preliminary) meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2016;191:206-215. doi:[1016/j.jep.2016.05.062](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.062)
115. Varghese FS, Thaa B, Amrun SN, et al. The antiviral alkaloid berberine reduces chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. *J Virol*. 2016;90(21):9743-9757. doi:[1128/JVI.01382-16](https://doi.org/10.1128/JVI.01382-16)
116. Wang J, Wang L, Lou GH, et al. Coptidis rhizoma: a comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Pharm Biol*. 2019;57(1):193-225. doi:[1080/13880209.2019.1577466](https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1577466)
117. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Res*. 2016;126:117-124. doi:[1016/j.antiviral.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.012)
118. Shin HB, Choi MS, Yi CM, Lee J, Kim NJ, Inn KS. Inhibition of respiratory syncytial virus replication and virus-induced p38 kinase activity by berberine. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(1):65-68. doi:[1016/j.intimp.2015.04.045](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.045)
119. Dai Q, Zhang D, Yu H, et al. Berberine restricts coxsackievirus B type 3 replication via inhibition of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 MAPK activation in vitro. *Med Sci Monit*. 2017;23:1448-1455. doi:[12659/msm.899804](https://doi.org/10.12659/msm.899804)
120. Wang YX, Yang L, Wang HQ, et al. Synthesis and evolution of berberine derivatives as a new class of antiviral agents against enterovirus 71 through the MEK/ERK pathway and autophagy. *Molecules*. 2018;23(8):E2084. doi:[3390/molecules23082084](https://doi.org/10.3390/molecules23082084)
121. Nerstedt A, Johansson A, Andersson CX, Cansby E, Smith U, Mahlapuu M. AMP-activated protein kinase inhibits IL-6-stimulated inflammatory response in human liver cells by suppressing phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Diabetologia*. 2010;53(11):2406-2416. doi:[1007/s00125-010-1856-z](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1856-z)
122. Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(4):E955-E964. doi:[1152/ajpendo.90599.2008](https://doi.org/10.1152/ajpendo.90599.2008)
123. Lee CH, Chen JC, Hsiang CY, Wu SL, Wu HC, Ho TY. Berberine suppresses inflammatory agents-induced interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  productions via the inhibition of I $\kappa$ B degradation in human lung cells. *Pharmacol Res*. 2007;56(3):193-201. doi:[1016/j.phrs.2007.06.003](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.06.003)
124. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(5):712- doi:[10.1016/j.metabol.2008.01.013](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.01.013)
125. Kang BY, Chung SW, Cho D, Kim TS. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in the induction of interleukin-12 p40 production in mouse macrophages by berberine, a benzodioxoloquinolizine alkaloid. *Biochem Pharmacol*. 2002;63(10):1901-1910. doi:[1016/s0006-2952\(02\)00982-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)00982-6)
126. Kim TS, Kang BY, Cho D, Kim SH. Induction of interleukin-12 production in mouse macrophages by berberine, a benzodioxoloquinolizine alkaloid, deviates CD4<sup>+</sup> T cells from a Th2 to a Th1 response. *Immunology*. 2003;109(3):407-414. doi:[1046/j.1365-2567.2003.01673.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01673.x)
127. Ivanovska N, Philipov S. Study on the anti-inflammatory action of Berberis vulgaris root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *Int J Immunopharmacol*. 1996;18(10):553-561. doi:[1016/s0192-0561\(96\)00047-1](https://doi.org/10.1016/s0192-0561(96)00047-1)
128. Liu W, Liu P, Tao S, et al. Berberine inhibits aldose reductase and oxidative stress in rat mesangial cells cultured under high glucose. *Arch Biochem Biophys*. 2008;475(2):128-134. doi:[1016/j.abb.2008.04.022](https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.04.022)

129. Wu Y, Li JQ, Kim YJ, Wu J, Wang Q, Hao Y. In vivo and in vitro antiviral effects of berberine on influenza virus. *Chin J Integr Med.* 2011;17(6):444-452. doi:[1007/s11655-011-0640-3](https://doi.org/10.1007/s11655-011-0640-3)
130. Enkhtaivan G, Kim DH, Park GS, et al. Berberine-piperazine conjugates as potent influenza neuraminidase blocker. *Int J Biol Macromol.* 2018;119:1204-1210. doi:[1016/j.ijbiomac.2018.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.047)
131. Saha P, Bhattacharjee S, Sarkar A, Manna A, Majumder S, Chatterjee M. Berberine chloride mediates its anti-leishmanial activity via differential regulation of the mitogen activated protein kinase pathway in macrophages. *PLoS One.* 2011;6(4):e18467. doi:[1371/journal.pone.0018467](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018467)
132. Lee BH, Chathuranga K, Uddin MB, et al. Coptidis rhizoma extract inhibits replication of respiratory syncytial virus in vitro and in vivo by inducing antiviral state. *J Microbiol.* 2017;55(6):488-498. doi:[1007/s12275-017-7088-x](https://doi.org/10.1007/s12275-017-7088-x)
133. Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2559-2565. doi:[1210/jc.2007-2404](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2404)
134. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008;57(5):712-717. doi:[1016/j.metabol.2008.01.013](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.01.013)
135. Meng S, Wang LS, Huang ZQ, et al. Berberine ameliorates inflammation in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(5):406-411. doi:[1111/j.1440-1681.2012.05670.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05670.x)
136. Li G, Zhao M, Qiu F, Sun Y, Zhao L. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2018;13:129-139. doi:[2147/DDDT.S185487](https://doi.org/10.2147/DDDT.S185487)
137. Ju J, Li J, Lin Q, Xu H. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytomedicine.* 2018;50:25-34. doi:[1016/j.phymed.2018.09.212](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.212)
138. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(8):929-954. doi:[1211/0022357056127](https://doi.org/10.1211/0022357056127)
139. Gan XH, Zhang L, Heber D, Bonavida B. Mechanism of activation of human peripheral blood NK cells at the single cell level by echinacea water soluble extracts: recruitment of lymphocyte-target conjugates and killer cells and activation of programming for lysis. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(6):811-824. doi:[1016/S1567-5769\(02\)00298-9](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00298-9)
140. Sun LZ, Currier NL, Miller SC. The American coneflower: a prophylactic role involving nonspecific immunity. *J Altern Complement Med.* 1999;5(5):437-446. doi:[1089/acm.1999.5.437](https://doi.org/10.1089/acm.1999.5.437)
141. Rininger JA, Kickner S, Chigurupati P, McLean A, Franck Z. Immunopharmacological activity of echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):503-510.
142. Steinmüller C, Roesler J, Gröttrup E, Franke G, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*. *Int J Immunopharmacol.* 1993;15(5):605-614. doi:[1016/0192-0561\(93\)90078-d](https://doi.org/10.1016/0192-0561(93)90078-d)
143. Groom SN, Johns T, Oldfield PR. The potency of immunomodulatory herbs may be primarily dependent upon macrophage activation. *J Med Food.* 2007;10(1):73-79. doi:[1089/jmf.2006.233](https://doi.org/10.1089/jmf.2006.233)
144. Woelkart K, Marth E, Suter A, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of *Echinacea purpurea* preparations and their interaction with the immune system. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(9):401-408. doi:[5414/cpp44401](https://doi.org/10.5414/cpp44401)
145. Spelman K, Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev.* 2006;11(2):128-150.
146. Binns SE, Hudson J, Merali S, Arnason JT. Antiviral activity of characterized extracts from *Echinacea* spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-1). *Planta Med.* 2002;68(9):780-783. doi:[1055/s-2002-34397](https://doi.org/10.1055/s-2002-34397)
147. Wacker A, Hilbig W. [Virus-inhibition by *Echinacea purpurea* (author's transl)]. *Planta Med.* 1978;33(1):89-102. doi:[1055/s-0028-1097364](https://doi.org/10.1055/s-0028-1097364)
148. Thompson KD. Antiviral activity of *Viracea* against acyclovir susceptible and acyclovir resistant strains of herpes simplex virus. *Antiviral Res.* 1998;39(1):55-61. doi:[1016/s0166-3542\(98\)00027-8](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(98)00027-8)
149. Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):473-480. doi:[1016/S1473-3099\(07\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70160-3)
150. Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2006;28(2):174-183. doi:[1016/j.clinthera.2006.02.001](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.02.001)
151. Linde K, Barrett B, Wölkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD000530. doi:[1002/14651858.CD000530.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000530.pub2)
152. Naser B, Lund B, Henneicke-von Zepelin HH, Köhler G, Lehmacher W, Scaglione F. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose-response trial of an extract of baptisia, echinacea and thuja for the treatment of patients with common cold. *Phytomedicine.* 2005;12(10):715-722. doi:[1016/j.phymed.2005.03.002](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.03.002)
153. Narimanian M, Badalyan M, Panosyan V, et al. Randomized trial of a fixed combination (KanJang) of herbal extracts containing *Adhatoda vasica*, *Echinacea purpurea* and *Eleutherococcus senticosus* in patients with upper respiratory tract infections. *Phytomedicine.* 2005;12(8):539-547. doi:[1016/j.phymed.2004.10.001](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.10.001)
154. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(3):217-221. doi:[1001/archpedi.158.3.217](https://doi.org/10.1001/archpedi.158.3.217)
155. Rauš K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an echinacea-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015;77:66-72. doi:[1016/j.curtheres.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2015.04.001)

156. Weber W, Taylor JA, Stoep AV, Weiss NS, Standish LJ, Calabrese C. *Echinacea purpurea* for prevention of upper respiratory tract infections in children. *J Altern Complement Med.* 2005;11(6):1021-1026. doi:[1089/acm.2005.11.1021](https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.1021)
  157. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:841315. doi:[1155/2012/841315](https://doi.org/10.1155/2012/841315)
  158. Di Pierro F, Rapacioli G, Ferrara T, Togni S. Use of a standardized extract from *Echinacea angustifolia* (Polinacea) for the prevention of respiratory tract infections. *Altern Med Rev.* 2012;17(1):36-41.
  159. Braunig B, Knick E. Therapeutic experiences with *Echinacea pallida* in influenzal infections [Therapeutische Erfahrungen mit *Echinacea pallida* bei grippalen Infekten]. *Naturheilpraxis mit Naturmedizin.* 1993;1:72-75.
  160. Melchart D, Walther E, Linde K, Brandmaier R, Lersch C. *Echinacea* root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Arch Fam Med.* 1998;7(6):541-545. doi:[1001/archfami.7.6.541](https://doi.org/10.1001/archfami.7.6.541)
  161. Perri D, Dugoua JJ, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2006;13(3):e262-e267.
  162. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(1):42-51. doi:[1016/S1081-1206\(10\)63591-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63591-0)
  163. Huntley AL, Thompson Coon J, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from echinacea species: a systematic review. *Drug Saf.* 2005;28(5):387-400. doi:[2165/00002018-200528050-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200528050-00003)
  164. Lin Y, Shi R, Wang X, Shen HM. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(7):634-646. doi:[2174/156800908786241050](https://doi.org/10.2174/156800908786241050)
  165. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Published online March 13, 2020. doi:[10.20944/preprints202003.0226.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1)
  166. Ton AT, Gentile F, Hsing M, Ban F, Cherkasov A. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Mol Inform.* Published online March 11, 2020. doi:[1002/minf.202000028](https://doi.org/10.1002/minf.202000028)
  167. Yi L, Li Z, Yuan K, et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol.* 2004;78(20):11334-11339. doi:[1128/JVI.78.20.11334-11339.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004)
  168. Smith M, Smith JC. Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv (Preprint).* Published online February 26, 2020. doi:[26434/chemrxiv.11871402.v3](https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v3)
  169. Peng M, Watanabe S, Chan KWK, et al. Luteolin restricts dengue virus replication through inhibition of the proprotein convertase furin. *Antiviral Res.* 2017;143:176-185. doi:[1016/j.antiviral.2017.03.026](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.026)
  170. Fan W, Qian S, Qian P, Li X. Antiviral activity of luteolin against Japanese encephalitis virus. *Virus Res.* 2016;220:112-116. doi:[1016/j.virusres.2016.04.021](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.04.021)
  171. Xu L, Su W, Jin J, et al. Identification of luteolin as enterovirus 71 and coxsackievirus A16 inhibitors through reporter viruses and cell viability-based screening. *Viruses.* 2014;6(7):2778-2795. doi:[3390/v6072778](https://doi.org/10.3390/v6072778)
  172. Seelinger G, Merfort I, Schempp CM. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Med.* 2008;74(14):1667-1677. doi:[1055/s-0028-1088314](https://doi.org/10.1055/s-0028-1088314)
-