

## LITERATURA FACHOWA

**Sambucus nigra (czarny bez) \* Andrographis paniculata (król goryczki) \* Allium sativum (czosnek) \* Marrubium vulgare (glistnik biały) \* Curcuma longa (kurkuma) + Piperyna \* Kwasy żółciowe**

Znaczenie i działanie fizjologiczne składników aktywnych głównie w literaturze naukowej na stronie produktu:  
[www.antibacvir.eu](http://www.antibacvir.eu)

Celem niniejszego dokumentu jest dostarczenie klientom, poprzez podsumowanie zawartości odpowiedniej literatury naukowej, odpowiednich i wyczerpujących informacji przed zakupem, aby pomóc im w podjęciu świadomej decyzji. Niniejsza karta informacyjna odpowiada zatem podstawowemu wymogowi zapewnienia satysfakcji konsumenta, ze szczególnym uwzględnieniem praw klientów/konsumentów do życia i zdrowia, poprzez dostarczenie jasnych i jednoznacznych informacji na temat celów, jakim służą poszczególne składniki.

Opracowując ten dokument, w pełni przestrzegaliśmy intencji wyrażonej w odpowiednich aktach prawnych, aby zapewnić konsumentom jak najpełniejszą i najbardziej szczegółową informację na temat działania składników w kupowanym produkcie.

**Szczegóły podane w odniesieniu do substancji czynnych składników mają jedynie charakter informacyjny, nie wskazują na synergiczne działanie składników, są one wymienione w oświadczeniach o produkcie.**

Różne obszary skuteczności wniesione do poniższych składników nie gwarantują, ani indywidualnie, ani zbiorowo, że są one również skuteczne w każdym przypadku u każdej osoby.

### 1. BEZ CZARNY wspiera układ odpornościowy, który chroni organizm człowieka:

Kwiat bzu czarnego od wieków stanowi element europejskiej medycyny ludowej: stosowany jest przede wszystkim do wywoływania potów oraz w przypadku gorączki i przeziębienia. Od niedawna wyciśnięty sok i wyciąg z jego jagód stosuje się również w przeziębieniach.

Związki te wykazują działanie przeciwwirusowe wobec wirusów oddechowych (grypy, nosówki i koronawirusów). Wspomagają również układ odpornościowy, dzięki czemu przyczyniają się do ochrony przed wirusami. <sup>12</sup>.

BADANIA NA LUDZIACH: Tradycyjne badania nad ekstraktem z czarnego bzu wykazały, że czarny bez przyspiesza powrót do zdrowia i zmniejsza objawy u osób z grypą. <sup>3</sup> Podobne działanie obserwowano w przypadku przeziębienia<sup>4</sup>. Ponowna analiza (metaanaliza) wyników badań klinicznych potwierdziła powyższe ustalenia.

### 2. CZOSNEK POSPOLITY przyczynia się do utrzymania równowagi mikrobiologicznej jelit oraz ochrony przed szkodliwymi bakteriami i mikroorganizmami:

W średniowieczu czosnek był używany do zapobiegania chorobom zakaźnym. Według kilku relacji można go było z powodzeniem stosować w zapobieganiu dżumie.

*Skuteczność jego substancji aktywnych wobec patogenów<sup>5</sup> została udowodniona w wielu eksperymentach. Ze względu na udowodnione działanie antybakteryjne związków zawierających siarkę, teoretycznie mógłby być stosowany w eradykacji zakażeń *Helicobacter pylori*.<sup>67</sup>*

#### HUMAN STUDIA

Wśród sercowo-naczyniowych efektów działania czosnku poparto badaniami klinicznymi *spowolnienie miażdżycy, obniżenie poziomu cholesterolu i ciśnienia<sup>8</sup> krwi.*

Regularne, zaplanowane spożywanie czosnku *zmniejsza poziom cholesterolu LDL we krwi odpowiedzialnego za uszkodzenie ścian naczyń krwionośnych<sup>910</sup> i dzięki temu jest wykorzystywany do spowolnienia rozwoju miażdżycy.*

Przyjmowanie czosnku spowalniało również wzrost blaszek miażdżycowych typowych dla miażdżycy.

*Ryzyko rozwoju nowotworów żołądka i jelita grubego jest niższe<sup>11</sup> u osób, które spożywają dużą ilość czosnku.*

Ma również pozytywne działanie w leczeniu uzupełniającym wrzodów przewodu pokarmowego.

*Skuteczność w walce z infekcjami układu oddechowego została potwierdzona w nowoczesnym badaniu klinicznym<sup>12</sup>. Według badań, długotrwałe profilaktyczne przyjmowanie czosnku znacznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia infekcji dróg oddechowych.*

Ciężkość zakażenia wywołanego przez koronawirus 2019 (COVID-19) waha się w szerokim zakresie, od bezobjawowego przebiegu choroby do rozwoju ciężkiej ostrej infekcji układu oddechowego. Gorączka, suchy kaszel, duszność, bóle mięśni,

zmęczenie, utrata apetytu, zaburzenia węchu i smaku to najczęstsze objawy ogólne. Stan ten charakteryzuje się zmniejszeniem liczby komórek odpornościowych i wzrostem cytokin zapalnych. Związki zawarte w *Allium sativum* (czosnek) są w stanie zmniejszyć wpływ cytokin zapalnych i doprowadzić zaburzenia immunologiczne do bardziej akceptowalnego poziomu. *Allium sativum* jest korzystnym środkiem zapobiegawczym przed zakażeniem SARS-CoV-2. *Allium sativum* jest żywnością funkcjonalną, która jest dobrze znana ze swoich właściwości immunologicznych, antypatogennych, przeciwzapalnych, antymutagennych i antyneoplastycznych. Udowodniono również jego działanie przeciwwirusowe. Niektóre części tej rośliny okazały się skuteczne w walce z pasożytami jednokomórkowymi. Wydaje się, że przywraca większość dysfunkcji układu odpornościowego obserwowanych u pacjentów z infekcją COVID-19 i zatrzymuje burzę cytokinową.

Podsumowując, można stwierdzić, że *Allium sativum* może być dopuszczalnym środkiem zapobiegawczym przeciwko infekcji COVID-19 poprzez pobudzenie komórek układu odpornościowego oraz tłumienie produkcji i wydzielania cytokin zapalnych oraz zapalnego hormonu leptyny pochodzącego z tkanki tłuszczowej.<sup>13</sup>

### **3. BRODZIUSZKA WIECHOWAT wspiera naturalne mechanizmy obronne organizmu, zwłaszcza górnych dróg oddechowych:**

Doświadczalnie udowodniono skuteczność ekstraktu z rośliny wobec różnych patogenów (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. subtilis*, *Candida albicans*) oraz jego właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące<sup>14 15</sup> i przeciwskurczowe.

Udowodniono również, że wewnętrznie pełni funkcję hepatoprotekcyjną i antyoksydacyjną<sup>16</sup>, natomiast w zastosowaniu miejscowym wykazano właściwości gojące rany.

Modelowanie komputerowe wykazało, że andrografolid rośliny jest w stanie wiązać się z proteazą wirusa Sars-Cov-2, hamując w ten sposób jego wzrost<sup>17 18</sup>. Andrografolid zwiększa cytotoksyczność komórek T, funkcję komórek NK, fagocytozę i cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał<sup>19</sup>. Poprzez te bioaktywności jest w stanie hamować wzrost kilku wirusów (WZW C i B, HIV, EBV, CHIKV).<sup>20</sup>

#### **HU MAN STUDIES:**

W metaanalizie przeanalizowano skuteczność *Andrographis* w leczeniu przeziębień<sup>21</sup> na podstawie danych od ponad 7000 pacjentów. Wyniki wskazują, że łagodzi on kaszel, ból gardła, objawy przeziębienia i przyspiesza powrót do zdrowia w porównaniu z placebo.<sup>22 23</sup>

Udowodniono klinicznie, że *Andrographis* zmniejsza ból spowodowany zapaleniem stawu kolanowego<sup>24</sup> w porównaniu z placebo.

Jako leczenie uzupełniające łagodzi objawy *colitis ulcerosa*.<sup>25 26</sup>

Jego długotrwałe stosowanie, według badań, zmniejsza wysoki poziom tłuszczu we krwi.<sup>27</sup>

Wykazuje znaczny potencjał w leczeniu chorób dotykających ośrodkowy układ nerwowy, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, zaburzenia związane z przewlekłym stresem, lękiem i depresją.<sup>28</sup>

Działanie przeciwzapalne substancji czynnych *Andrographis* (andrografolid, diterpenoid) zostało zbadane w różnych warunkach, na przykład w przypadku niedokrwienia, pirogenyzy, zapalenia stawów, toksyczności wątroby lub nerwów, nowotworów złośliwych i stresu oksydacyjnego. Hamuje wzrost wirusów i chorób wywołanych przez wirusy.<sup>29</sup>

### **4. SZANTA ZWYCZAJNA wspiera pracę jelit, przyczynia się do zdrowego trawienia oraz do prawidłowego funkcjonowania wątroby i żółci:**

Jego działanie zwiększające apetyt i pobudzające trawienie<sup>30</sup> związane jest z zawartością substancji gorzkiej. Gorzki smak poprawia odruchowo apetyt i wspomaga trawienie poprzez zwiększenie wydzielania płynów trawiennych.

Jego działanie przeciwzapalne, przeciwskurczowe, hipotensyjne i hipoglikemiczne<sup>31 32 33 34</sup> jest poparte danymi z doświadczeń na zwierzętach.

Jego skuteczność jako środka immunomodulującego została wykazana na zwierzętach zakażonych *Salmonellą typhimurium*.<sup>35</sup>

Wykazał działanie przeciwbakteryjne wobec kilku patogenów (bakterie Gram +, grzyby, pasożyty takie jak *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis* i *Plasmodium berghei*, *E. Coli*)<sup>36 37</sup> w warunkach laboratoryjnych.

Wykazał działanie przeciwwirusowe wobec wirusa opryszczki.<sup>38 39</sup>

## STUDIA HUMANISTYCZNE

Nie przeprowadzono żadnych nowoczesnych badań klinicznych z białym horehoundem, *jego główne obszary zastosowania (łagodzenie kaszlu i dolegliwości trawiennych, poprawa apetytu) są poparte doświadczeniem zdobytym dzięki tradycyjnemu stosowaniu.*<sup>40</sup>

## 5. KURKUMA + PIPERINE wspiera układ odpornościowy, zdrowie płuc i dróg oddechowych. Zapewnia ochronę przed alergiami i ma znaczącą funkcję antyoksydacyjną.

Kurkuma ma również działanie zwiększające produkcję żółci i rozkurczające pęcherzyk żółciowy. <sup>41</sup> Działanie przeciwskurczowe jej ekstraktu przyczynia się do jej skuteczności w łagodzeniu zaburzeń trawienia. <sup>42</sup> Ekstrakt z kurkumy obniża poziom trójglicerydów, co można częściowo wyjaśnić zwiększoną produkcją żółci. <sup>43</sup>

Działanie kurkumy obniżające poziom cholesterolu zostało udowodnione w kilku badaniach klinicznych oraz w ich metaanalizie. <sup>44</sup>

Przeciwwzpalne działanie kurkuminoidów zostało potwierdzone pozytywnymi wynikami kilku badań na ludziach, ich spożywanie łagodzi bóle stawów. <sup>45</sup> Kilka badań klinicznych wskazało, że kurkumina - przypuszczalnie dzięki swojej funkcji przeciwzapalnej - łagodzi objawy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. <sup>46</sup>

*Kurkumina, substancja czynna w kurkumie, wykazywała działanie przeciwwirusowe wobec różnych wirusów (wirusy zapalenia wątroby, Zika, Chikungunya, HIV, HPV, opryszczki i grypy). W eksperymentach hamowała wzrost wirusa koronowego SARS-CoV (poprzez hamowanie polimerazy DNA i kinazy białkowej).* <sup>47,48</sup> Ponadto moduluje proces zapalny wywołany infekcją wirusową, a poprzez hamowanie ACE2 utrudnia wejście wirusów do komórek. Poprzez swoje działanie immunomodulujące i przeciwzapalne, teoretycznie może być przydatny w przypadkach burzy cytokinowej i może zmniejszać uszkodzenia komórek. Jego wpływ na krzepnięcie, teoretycznie może okazać się również przydatny, gdyż u niektórych pacjentów z Covidem występuje rozsiarne krzepnięcie. <sup>49</sup>

## 6. KWASY ŻÓLCIOWE zmniejszają dolegliwości trawienne i żółciowe spowodowane niedoborem żółci, wspomagając w ten sposób znacząco osłabiony układ odpornościowy. Neutralizują również endotoksyny uwalniane z obumarłych ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych, które są przyczyną wielu chorób. Kwasy żółciowe hamują rozprzestrzenianie się wielu szczepów wirusów (grypy, koronowych, zapalenia wątroby, opryszczki/Epsteina-Barr<sup>50</sup>, HIV, EBOLA) poprzez uniemożliwienie przylegania wirusów do błony komórkowej komórek gospodarza, utrudniając w ten sposób wytwarzanie wirusów, ale także rozbijają wiązanie wirus-komórka gospodarza w wirusach już wytworzonych:

### 6.1. ROLA KWASÓW ŻÓLCIOWYCH W TRAWIENIU I ICH BRAK PO OPERACJI WORECZKA ŻÓLCIOWEGO (stany niedoboru żółci)

Jeśli wydzielanie żółci, produkcja żółci lub krążenie jelitowo-wątrobowe są niewystarczające (co skutkuje niedoborem żółci, który występuje u 25% ludzi), wówczas rozkład i trawienie tłuszczów nie będzie prawidłowe. *Korzystny wpływ na to może mieć podawanie kwasów żółciowych w czasie posiłków.*

*Po cholecystektomii dochodzi do utraty funkcji magazynującej pęcherzyka żółciowego. Żółć stale ścieka, więc w przypadku większego zapotrzebowania na żółć (przy posiłku zawierającym większą ilość tłuszczu), nie ma jej do uwolnienia z powodu braku pęcherzyka. Tak więc tłuszcze nie są całkowicie trawione (zaburzenia metabolizmu tłuszczów), a kiedy dostają się do jelita grubego, flora jelitowa eliminuje niestrawne części wraz z tworzeniem się gazów, powodując wzdęcia brzucha, ewentualnie biegunkę. Sporadycznie występujący niedobór żółci związany z posiłkiem, spowodowany operacją woreczka żółciowego, może korzystnie wpłynąć na podawanie kwasów żółciowych.*

### 6.2. NATURALNA ODPORNOŚĆ. "Rola kwasów żółciowych w fizykochemicznej obronie gospodarza"<sup>51,52</sup>. Kwasy żółciowe regulują odporność, według najnowszych międzynarodowych badań, odporność zależy od kwasów żółciowych.

"Istotne działanie kwasów żółciowych, to co odkryliśmy (od tego czasu inni potwierdzili wyniki naszych badań) to szczególna ochrona organizmu ludzkiego, wyrażająca się w układzie jelitowym.

W związku z tym badaniem, w 1969 roku dowiedzieliśmy się, że wchłanianie (translokacja) endotoksyn z jelit jest spowodowane niedoborem kwasów żółciowych. Tymczasem w warunkach naturalnych kwasy żółciowe chronią organizm ludzki przed endotoksynami, które są zawsze obecne w jelitach, ponieważ rozdzielają je na części nietoksyczne. Okazało się, że obrona ta chroni przed wszystkimi czynnikami o budowie lipidowej (lipoproteidowej) (np. wirusy otoczkowe, tzw. duże wirusy). Inaktywacji ulega wirus żółtej gorączki i inne wirusy przenoszone przez stawonogi (rodzina Flaviviridae wg obecnej taksonomii).

Nazwaliśmy ten system ochrony, oparty na surfaktacyjnym (detergentowym) działaniu kwasów żółciowych "fizyko-chemiczną obroną gospodarza" (Bertók, 2002). Słabsza lub silniejsza endotoksemia spowodowana niedoborem żółci może odgrywać rolę w kilku postaciach choroby, takich jak wstrząs septyczny, niewydolność nerek u pacjentów z żółtaczką spowodowaną niedrożnością dróg żółciowych, niedokrwienie jelit, wstrząs oparzeniowy, choroba popromienna, niektóre zaburzenia endokrynologiczne, łuszczycyca lub rozwój miażdżycy. Wykazano, że wszystkie działania uszkodzające błonę śluzową jelit zmniejszają lub całkowicie uniemożliwiają wytwarzanie peptydu - cholecystokininy (CCK), przy braku której pęcherzyk żółciowy

nie może opróżnić żółci do jelita, a przy jej częściowym braku endotoksyny powstałe w wyniku rozpadu bakterii mogą zostać "wchłonięte" i dotrzeć do krążenia powodując endotoksemię lub - w cięższych przypadkach - wstrząs.

Można więc stwierdzić, że "fizykochemiczna obrona gospodarza", oparta na powierzchniowo czynnej właściwości kwasów żółciowych, jest ogólnym mechanizmem obronnym organizmu człowieka, który nie ogranicza się do endotoksyn bakteryjnych, ale dotyczy wszystkich "czynników" (np. niektórych wirusów) mających na swojej powierzchni strukturę lipidową (peplos) lub lipoproteinową. Do składu ogólnych mechanizmów obronnych organizmu ludzkiego możemy zatem dodać "fizykochemiczną obronę gospodarza", której powiernikami są kwasy żółciowe, produkowane w wątrobie i biorące udział w krążeniu entero-wątrobowym."

### 6.3. **STRES: Negatywny wpływ stresu na produkcję i wydzielanie żółci może być zmniejszony przez kwasy żółciowe**

53

"Stres to charakterystyczny zespół objawów objawiających się reakcją organizmu na wszelkie szkodliwe (fizyczne lub psychiczne) bodźce, szczególnie u kobiet o bardziej wrażliwym układzie nerwowym.

Nie można pominąć faktu, że **stres ma duży wpływ na cały układ pokarmowy, a więc także na produkcję i wydzielanie żółci (nie otwiera się mięśniowa zastawka kontrolująca przepływ żółci, tzw. zwieracz Oddiego) Zaburzenia produkcji i wydzielania żółci zmniejszają lub zawieszają jeden z ważnych mechanizmów ochronnych organizmu człowieka, "fizykochemiczną obronę gospodarza" opartą na powierzchniowo czynnym (detergentowym) działaniu kwasów żółciowych, bez której organizm stanie się narażony na atak niektórych toksyn znajdujących się w jelitach (np. np. endotoksyn) oraz na tzw. duże wirusy (np. z rodziny herpes)"**

### 6.4. **Kwas chenodeoksycholowy z żółci hamuje replikację wirusa grypy A poprzez blokowanie eksportu jądrowego wirusowych kompleksów rybonukleoproteinowych**

54

ABSTRACT: Influenza A virus (IAV) infection is still a major global threat for humans, especially for the risk groups: young children and the elderly. **Kwas chenodeoksycholowy (CDCA), jeden z głównych podstawowych kwasów żółciowych, jest syntetyzowany z cholesterolu w wątrobie i klasycznie funkcjonuje w emulgowaniu i wchłanianiu tłuszczów pokarmowych. Klinicznie, CDCA był stosowany w leczeniu pacjentów z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi przez ponad pięć dekad. W tym badaniu wykazaliśmy, że CDCA tłumiał replikację trzech podtypów wirusa grypy A, w tym wysoce patogenego szczepu H5N1. Mechanicznie, CDCA skutecznie ograniczał eksport jądrowy kompleksów wirusowej rybonukleoproteiny (vRNP). Podsumowując, jako endogenna fizjologiczna mała cząsteczka, CDCA może hamować replikację IAV in vitro, przynajmniej częściowo, poprzez blokowanie eksportu jądrowego vRNP, co daje podstawy do dalszych badań w kierunku rozwoju jako potencjalnego środka przeciwwirusowego przeciwko infekcjom IAV.**

### 6.5. **Naturalne małe cząsteczki jako inhibitory zależnego od lipidów przyłączania się koronawirusów do komórek gospodarza: możliwa strategia zmniejszenia zakaźności SARS-COV-2**

55

Zakaźność wirusa zależy od interakcji pomiędzy składnikami błony plazmatycznej komórki gospodarza a otoczką wirusa.

Metody i wyniki: Skupiamy się na roli struktur lipidowych, takich jak tratwy lipidowe i cholesterol, zaangażowanych w proces, mediowany przez endocytozę, dzięki któremu wirusy przyłączają się do komórek i je infekują. Wcześniejsze badania wykazały, że wiele substancji pochodzenia naturalnego, takich jak cyklodekstryny i sterole, może zmniejszać zakaźność wielu typów wirusów, w tym rodziny koronawirusów, poprzez zakłócanie zależnego od lipidów przyłączania się do komórek ludzkiego gospodarza.

Wnioski: Pewne cząsteczki okazują się zdolne do zmniejszenia infekcyjności niektórych koronawirusów, prawdopodobnie poprzez hamowanie zależnego od lipidów wirusowego przyłączania się do komórek gospodarza.

### 6.6. **Czy naturalne właściwości detergentowe kwasów żółciowych mogą być korzystnie wykorzystane w zwalczaniu choroby koronawirusowej-19?**

Wirus zazwyczaj atakuje drogi oddechowe, powodując chorobę, która może wahać się od łagodnych dolegliwości do ciężkich ostrych objawów oddechowych prowadzących do śmierci.

Uważa się, że warstwa lipidowa w wirusach otoczkowych nie tylko chroni ich genom, ale także pomaga w ich inwazji do komórki. Uważa się również, że wirusy te są bardziej wrażliwe na stresory środowiskowe, takie jak wysoka temperatura (>70°C), skrajne pH, itp. Ich kwas nukleinowy, białka i lipidy mają być trzymane razem przez niekowalencyjne interakcje, które są łamane przez mydło lub detergent, co niszczy wirusa.

Podczas gdy wysokie stężenia kwasów żółciowych mogą powodować lizę błony komórkowej, w niższych dawkach stwierdzono, że ułatwiają one dostarczanie leków (Amfoterycyny B i Resweratrolu) do komórek. Ze względu na ich potencjalne zastosowania farmaceutyczne, szerokie wysiłki kierowane są na syntezę kwasów żółciowych i ich pochodnych o ulepszonych właściwościach nośnikowych. Obecnie jako prekursor do ich syntezy wykorzystywany jest kwas cholowy otrzymywany ze źródła bydłęcego.

#### 6.6.1. **Następujące atrybuty mogą sprawić, że kwasy żółciowe będą odpowiednie do ukierunkowania na SARS-CoV-2<sup>56</sup> :**

Po pierwsze, zaproponowano, aby kwasy żółciowe posiadały właściwości przeciwzapalne, które mogą okazać się korzystne w ograniczaniu burzy cytokinowej, uważanej za zaangażowaną w patogenność wirusa.

Wcześniejsze badania wykazały, że kwasy żółciowe mogą wbudowywać się pomiędzy lipidy błonowe, zmieniając ich rozmieszczenie, a także funkcję przyłączonych do nich białek. W naszej wstępnej pracy nad kwasem chenodeoksycholowym i ursodeoksycholowym stwierdzono, że powyższe kwasy żółciowe wiążą się z domeną wiążącą receptora S-glikoproteiny SARS-CoV-2. To pokazuje, że kwasy żółciowe mają potencjał do wiązania się z SARS-CoV-2.

Czy kwasy żółciowe mogą pozbawić SARS-CoV-2 jego otoczki poprzez ukierunkowanie na składniki lipoproteinowe, niszcząc go w ten sposób całkowicie, pozostaje interesującą (choć na razie życzeniową) areną do zbadania. Możliwym, choć słabym tropem przemawiającym za ich ochronną rolę w infekcji SARS-CoV-2 może być fakt, że w jelicie wirus jest mniej aktywny dzięki obecności kwasów żółciowych.

Tak więc, czy naturalnie działające detergenty, takie jak kwasy żółciowe/sól, mogą pomóc w oderwaniu otoczki SARS-CoV-2, zakłócając w ten sposób jego montaż, jest pytaniem za milion dolarów.

#### 6.7. **Wirusowe wejście wirusów zapalenia wątroby typu B i D oraz transport soli żółciowych mają wspólne determinanty molekularne na polipeptydzie kotransportującym taurocholan sodu<sup>57</sup>**

**ABSTRACT:** Wątrobowy transporter kwasów żółciowych, polipeptyd transportujący taurocholan sodu (NTCP), jest odpowiedzialny za większość zależnego od sodu wychwytu soli żółciowych przez hepatocyty. NTCP funkcjonuje również jako receptor komórkowy dla wirusowego wnikania wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusa zapalenia wątroby typu D (HDV) poprzez specyficzną interakcję pomiędzy NTCP a domeną pre-S1 białka dużej otoczki HBV. **Mutacje reszt NTCP krytycznych dla wiązania soli żółciowych poważnie upośledzają infekcję wirusową przez HDV i HBV; w mniejszym stopniu reszty ważne dla wiązania sodu również hamują infekcję wirusową.** Wyniki te pokazują, że determinanty molekularne krytyczne dla wnikania HBV i HDV pokrywają się z tymi dla wychwytu soli żółciowych przez NTCP, wskazując, że infekcja wirusowa może zakłócać normalną funkcję NTCP, a **kwasy żółciowe i ich pochodne mają potencjał do dalszego rozwoju w leki przeciwwirusowe.**

#### 6.8. **Duże, wieloośrodkowe, podwójnie ślepe badanie kwasu ursodeoksycholowego u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C<sup>58</sup>**

**Wprowadzenie:** Oceniliśmy doustny kwas ursodeoksycholowy (UDCA) na biomarkery surowicy jako możliwą terapię dla osób niereagujących na interferon.

**Metody:** Pacjentów CH-C z podwyższoną aminotransferazą alaninową (ALT) przydzielono losowo do przyjmowania UDCA w dawce 150 (n = 199), 600 (n = 200) lub 900 mg/dzień (n = 197) przez 24 tygodnie.

**Wnioski:** **Chociaż zmiany ALT i AST nie różniły się między grupami 600 i 900 mg/dobę, GGT było istotnie niższe w grupie 900 mg/dobę.**

#### 6.9. **Hamujący wpływ kwasów żółciowych i syntetycznych agonistów receptora Farnesoid X na replikację rotawirusa<sup>59</sup>**

**ABSTRACT:** Rotawirusy (rotawirusy grupy A) są najważniejszą przyczyną ciężkich zapaleń jelit u niemowląt i dzieci na całym świecie. Obecnie nie jest dostępny lek przeciwwirusowy, a informacje na temat celów terapeutycznych dla rozwoju przeciwwirusów są ograniczone dla zakażeń rotawirusowych. **Wcześniej wykazano, że homeostaza lipidów jest ważna w replikacji rotawirusów. Receptor farnesoidu X (FXR) i jego naturalne ligandy kwasy żółciowe (takie jak kwas chenodeoksycholowy [CDCA]) odgrywają główną rolę w homeostazie cholesterolu i lipidów. Wyniki pokazują, co następuje.** Po pierwsze, wewnątrzkomórkowa zawartość triglicerydów była znacząco zwiększona przez zakażenie rotawirusem. **Po drugie, CDCA, kwas deoksycholowy (DCA) znacznie zmniejszyły replikację rotawirusa w hodowli komórkowej w sposób zależny od dawki. Wnioskujemy, że kwasy żółciowe odgrywają ważną rolę w supresji replikacji rotawirusa.** Mechanizm hamowania jest proponowany jako downregulacja syntezy lipidów indukowana przez infekcję rotawirusową.

#### 6.10. Kwasy żółciowe działają jako rozpuszczalne czynniki ograniczające gospodarza, ograniczając replikację wirusa cytomegalii w hepatocytach<sup>60</sup>

**ABSTRACT:** Wątroba jest głównym miejscem replikacji i latencji wirusa cytomegalii (CMV). Hepatocyty produkują, wydzielają i utylizują chemicznie zróżnicowany zestaw kwasów żółciowych, co powoduje, że interakcje między kwasami żółciowymi a cytomegalowirusem są nieuniknione.

**WSKAZANIA:** Cytomegalowirusy należą do podrodziny Betaherpesvirinae. Pierwotne zakażenie prowadzi do latencji, z której cytomegalowirusy mogą się reaktywować w warunkach obniżonej odporności i wywołać ciężkie objawy chorobowe, w tym zapalenie wątroby. **W niniejszej pracy opisano niespodziewaną aktywność przeciwwirusową sprzężonych kwasów żółciowych na replikację MCMV w hepatocytach. Kwasy żółciowe wpływają negatywnie na transkrypcję wirusa i wykazują globalny wpływ na translację. Nasze dane identyfikują kwasy żółciowe jako rozpuszczalne, specyficzne dla gospodarza czynniki restrykcyjne wobec MCMV**, co może pozwolić na racjonalne zaprojektowanie leków przeciwcytomegalowirusowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych jako związków wiodących.

#### 6.11. Metabolizm i sygnalizacja kwasów żółciowych<sup>61</sup>

**ABSTRACT:** Kwasy żółciowe są ważnymi czynnikami fizjologicznymi w jelitowym wchłanianiu składników odżywczych i wydzielaniu przez drogi żółciowe lipidów, toksycznych metabolitów i ksenobiotyków. Wewnątrzwątrobowe krążenie kwasów żółciowych z wątroby do jelita i z powrotem do wątroby odgrywa główną rolę we wchłanianiu i dystrybucji składników odżywczych oraz regulacji i homeostazie metabolicznej. **Zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych powodują cholestazyjne choroby wątroby, dyslipidemię, stłuszczenie wątroby, choroby układu krążenia i cukrzycę. Kwasy żółciowe, pochodne kwasów żółciowych i sekwestranty kwasów żółciowych są środkami terapeutycznymi w leczeniu przewlekłych chorób wątroby, otyłości i cukrzycy u ludzi.**

6.12. **Nowe kierunki w leczeniu zaburzeń wydzielania kwasów żółciowych: Nowe kierunki w leczeniu zaburzeń wydzielania kwasów żółciowych, w tym ostrego zapalenia trzustki, przełyku Barretta i raka jelita grubego, przedstawił dr hab. prof. Péter Hegyi, który niedawno wraz z kolegami naukowcami zrelacjonował to w czasopiśmie *Physiological Reviews*.**<sup>62</sup>

**Jeśli skład, mikrobiologia lub droga żółci ulegnie zmianie, może to prowadzić do rozwoju poważnych chorób.**

W artykule naukowym zidentyfikowano również około dziesięciu narkotykowych "punktów ataku", do których rozwój leków może przywrócić normalny obieg i skład kwasów żółciowych. Może to zmniejszyć szanse na rozwój choroby i nasilenie istniejącego wcześniej stanu.

#### 6.13. Odporność przeciwwirusowa: związek z kwasami żółciowymi<sup>63</sup>

Ostatnie badania opisują nową funkcję wewnątrzkomórkowych kwasów żółciowych (BA), klasy metabolitów pochodzących z cholesterolu, które aktywują kilka kluczowych wrodzonych przeciwwirusowych komponentów sygnalizacyjnych poprzez ścieżkę TGR5- $\beta$ -arrestin-SRC, aby wzmocnić odporność przeciwwirusową. Odkrycie to dodaje nowy wymiar regulacji metabolicznej wrodzonej odpowiedzi przeciwwirusowej i zapewnia nową strategię przeciwwirusową poprzez uzupełnienie BAs.

#### 6.14. Immunomodulacyjna rola kwasów żółciowych<sup>64</sup>

**ABSTRACT:** Enzymatyczne utlenianie cholesterolu generuje wiele różnych kwasów żółciowych, które funkcjonują zarówno jako detergenty, które ułatwiają trawienie i wchłanianie lipidów z diety, jak i jako hormony, które aktywują pięć różnych receptorów. Aktywacja tych receptorów zmienia ekspresję genów w wielu tkankach, co prowadzi do zmian nie tylko w metabolizmie kwasów żółciowych, ale także w homeostazie glukozy, metabolizmie lipidów i lipoprotein, wydatku energetycznym, ruchliwości jelit, wzrostu bakterii, zapalenia i w osi wątroba-jelito. W niniejszym przeglądzie skupiono się na aktualnej wiedzy dotyczącej fizjologicznej i patologicznej roli kwasów żółciowych oraz ich roli immunomodulacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem lipopolisacharydów bakteryjnych (endotoksyn) oraz kwasów żółciowych i zaburzeń immunologicznych. Omówiona zostanie specyficzna rola, jaką kwasy żółciowe odgrywają w regulacji odporności wrodzonej, różnych ogólnoustrojowych stanów zapalnych, nieswoistych zapaleń jelit, alergii, łuszczycy, cholestazy, otyłości, zespołu metabolicznego, alkoholowej choroby wątroby i raka jelita grubego.

#### 6.15. Kwasy żółciowe przeciwko wirusowi Herpes/Epstein-Barr (EBV)<sup>65</sup>

W Stanach Zjednoczonych około połowa wszystkich pięcioletnich dzieci i około 90% dorosłych ma dowody na wcześniejsze zakażenie.<sup>66</sup> Jest on również związany z różnymi niezłośliwymi, przedzłośliwymi i złośliwymi chorobami limfoproliferacyjnymi. EBV otacza się otoczką zawierającą lipidy i powierzchniowe występy glikoprotein. Detergentowe działanie kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym i krwiobiegu pomaga w odrywaniu otoczki, zapobiegając przyleganiu wirusów do błony komórek gospodarza, utrudniając w ten sposób wytwarzanie wirusów, ale także rozbijają one wiązanie wirus-komórka gospodarza w wirusach już wytworzonych<sup>67, 68</sup>.

#### 6.16. Gram ujemna sepsa i wstrząs<sup>69</sup>

We współczesnym szpitalu bakteria gram ujemna i związany z nią stan wstrząsu septycznego są zjawiskiem powszechnym. W Stanach Zjednoczonych szacowana częstość występowania bakterii Gram-ujemnych wynosi od 71 000 do 330 000 przypadków rocznie. Śmiertelność przypisywana tej chorobie wynosi od 18 000 do 132 000 każdego roku. Sepsa definiowana jest jako choroba ogólnoustrojowa wywołana przez drobnoustroje lub ich produkty znajdujące się we krwi. Synonimem sepsy jest bakteriemia Gram ujemna u krytycznie chorego. Wstrząs septyczny to zespół kliniczny charakteryzujący się niewydolnością krążenia i nieodpowiednią perfuzją tkanek. **Wstrząs septyczny jest związany przede wszystkim, choć nie wyłącznie, z bakteriami gram ujemnymi. Choroba podstawowa pacjenta jest podstawowym czynnikiem decydującym o wyniku epizodu bakteriemii gram ujemnej.** Pacjenci z chorobą zagrażającą życiu mają bardzo złe rokowanie, natomiast sepsa u osoby wcześniej zdrowej niesie ze sobą dobre rokowanie. **Ogólna śmiertelność w bakteriemii gram ujemnej wynosi 25%. Gdy rozwinie się wstrząs septyczny, śmiertelność wzrasta do 50-60%.**

Ponadto autorzy stwierdzili, że śmiertelność wieloopornych Gram-ujemnych zakażeń krwi była wyższa w porównaniu z zakażeniami wywołanymi przez bakterie nie wielooporne. Substancje czynne zawarte w czosnku, szanta zwyczajna i kwasach żółciowych, ze względu na swoje działanie przeciwbakteryjne, mogą być skutecznie stosowane przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, które powodują większość zakażeń szpitalnych!

#### 6.17. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?<sup>70</sup>

**Wprowadzenie:** Obecne zalecenia dotyczące samodzielnego leczenia choroby SARS-Cov-2 (COVID-19) obejmują samoizolację, odpoczynek, nawodnienie i stosowanie NLPZ tylko w przypadku wysokiej gorączki. Oczekuje się, że wielu pacjentów doda inne leczenie objawowe/adiuwantowe, takie jak leki ziołowe.

**Cele:** Przedstawienie oceny korzyści/ryzyka wybranych leków ziołowych tradycyjnie wskazanych na "choroby układu oddechowego" w obecnych ramach pandemii COVID-19 jako leczenia adiuwantowego.

**Metody:** Wybór roślin opierał się przede wszystkim na gatunkach wymienionych przez WHO i EMA, ale uwzględniono także niektóre inne leki ziołowe ze względu na ich powszechne zastosowanie w schorzeniach układu oddechowego. Oceniano je według zmodyfikowanej metody PROACT-URL z paracetamolem, ibuprofenem i kodeiną jako lekami referencyjnymi. Bilans korzyści/ryzyka zabiegów sklasyfikowano jako pozytywny, obiecujący, negatywny i nieznany.

**Wyniki:** Łącznie zidentyfikowano 39 leków ziołowych, które z dużym prawdopodobieństwem mogą przemawiać do pacjenta COVID-19. Zgodnie z naszą metodą, ocena korzyści/ryzyka leków ziołowych okazała się pozytywna w 5 przypadkach (*Althaea officinalis*, *Commiphora molmol*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hedera helix* i *Sambucus nigra*), obiecująca w 12 przypadkach (*Allium sativum*, *Andrographis paniculata*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Eucalyptus globulus essential oil*, *Justicia pectoralis*, *Magnolia officinalis*, *Mikania glomerata*, *Pelargonium sidoides*, *Pimpinella anisum*, *Salix sp*, *Zingiber officinale*), a w pozostałych przypadkach nieznane.

**Wnioski:** Nasza praca sugeruje, że kilka leków ziołowych ma marginesy bezpieczeństwa przewyższające marginesy bezpieczeństwa leków referencyjnych i wystarczający poziom dowodów, aby rozpocząć kliniczną dyskusję na temat ich potencjalnego zastosowania jako adiuwantów w leczeniu wczesnej/łagodnej grypy pospolitej u skądinąd zdrowych dorosłych w kontekście COVID-19. Chociaż te leki ziołowe nie wyleczą ani nie zapobiegą grypie, mogą zarówno poprawić ogólne samopoczucie pacjentów, jak i zaferować im możliwość personalizacji podejścia terapeutycznego.

**Dokument ten można również znaleźć pod kolejnym linkiem dostępnym na stronie internetowej produktu, gdzie znajduje się blisko 70 referencji: [www.professional-literature.antibacvir.eu](http://www.professional-literature.antibacvir.eu)**



- <sup>1</sup> **Hamowanie kilku szczepów wirusa grypy in vitro i zmniejszenie objawów przez ekstrakt z czarnego bzu (*Sambucus nigra* L.) podczas epidemii grypy B/Panama** - Z Zakay-Rones, N Varsano, M Zlotnik, O Manor, L Regev, M Schlesinger, M Mumcuoglu <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395631/>
- <sup>2</sup> **Randomizowane badanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnego ekstraktu z owoców czarnego bzu w leczeniu zakażeń wirusem grypy A i B** - Z Zakay-Rones, E Thom, T Wollan, J Wadstein <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000403200205>
- <sup>3</sup> **Randomizowane badanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnego ekstraktu z owoców czarnego bzu w leczeniu zakażeń wirusem grypy A i B** - Z Zakay-Rones, E Thom, T Wollan, J Wadstein <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000403200205>
- <sup>4</sup> **Suplementacja bzu czarnego zmniejsza czas trwania i objawy przeziębienia u osób podróżujących samolotem: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial** - Evelin Tiralongo, Shirley S. Wee, Rodney A. Lea <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848651/>
- <sup>5</sup> **Potencjał przeciwwirusowy czosnku (*Allium sativum*) i jego związków organosiarkowych: Systematyczna aktualizacja danych przedklinicznych i klinicznych** - Razina Rouf, Shaikh Jamal Uddin, Dipto Kumer Sarker, Muhammad Torequl Islam, Eunus S. Ali, Jamil A. Shilpi, Lutfun Nahar, Evelin Tiralongo, and Satyajit D. Sarkerf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434784/>
- <sup>6</sup> **Allicyna jako terapia dodatkowa w zakażeniu *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis** - Xiao-Bei Si, Xu-Min Zhang, Shuai Wang, Yu Lan, Shuo Zhang, and Lin-Yu Huo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6815797/>
- <sup>7</sup> **Związek czosnku z zakażeniem *Helicobacter pylori* i ryzykiem raka żołądka: A systematic review and meta-analysis** - Ziyu Li, Xiangji Ying, Fei Shan, Jiafu Ji <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155945/>
- <sup>8</sup> **Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials** - X J Xiong, P Q Wang, S J Li, X K Li, Y Q Zhang, J Wang <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837272/>
- <sup>9</sup> **Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review** - Karin Ried <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764326/>
- <sup>10</sup> **Antyhiperlipidemia czosnku poprzez zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego i lipoproteiny o niskiej gęstości A metaanaliza** - Yue-E Sun PhD, Weidong Wang PhD, Jie Qin MS <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392629/>
- <sup>11</sup> **Spożycie czosnku i ryzyko raka jelita grubego u człowieka: przegląd systematyczny i metaanaliza** - Manuela Chiavarini, Liliana Minelli, Roberto Fabiani <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945653/>
- <sup>12</sup> **Zapobieganie przeziębieniom poprzez suplementację czosnkiem: badanie z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo** - P Josling <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697022/>
- <sup>13</sup> **Wpływ *Allium sativum* na odporność w zakresie infekcji COVID-19** - Mustafa Metin Donmaa, Orkide Donmab : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987720313487?via%3Dihub>
- <sup>14</sup> **Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology** - Md. Sanower Hossain, Zannat Urbi, Abubakar Sule, and K. M. Hafizur Rahman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408759/>
- <sup>15</sup> **Harnessing the medicinal properties of *Andrographis paniculata* for diseases and beyond: a review of its phytochemistry and pharmacology** - Agbonlahor Okhwarobo, Joyce Ehizogie Falodun, Osayemwenre Erharuyi, Vincent Imieje, Abiodun Falodun and Peter Langer <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032030/>
- <sup>16</sup> **Przegląd dotyczący zapalenia wątroby i aktywności przeciwzapalnej *Andrographis paniculata* dla hepatoprotekcji** - Lee Suan Chua <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043965/>
- <sup>17</sup> **Aktywność fitochemicznych składników *Curcuma longa* (kurkumy) i *Andrographis paniculata* wobec koronawirusa (COVID-19): podejście in silico** - Kalirajan Rajagopal, Potlapati Varakumar, Aparma Baliwada, and Gowamma Byran <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7562761/>
- <sup>18</sup> **Andrografolid i jego fluorescencyjna pochodna hamują główne proteazy 2019-nCoV i SARS-CoV poprzez kowalencyjne połączenie** - Tzu-Hau Shi, Yi-Long Huang, Chiao-Che Chen, Wen-Chieh Pi, Yu-Ling Hsu, Lee-Chiang Lo, Wei-Yi Chen, Shu-Ling Fu, Chao-Hsiung Lina <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447262/>
- <sup>19</sup> **Szerokie spektrum właściwości przeciwwirusowych andrografolidu** - Swati Gupta , K P Mishra , Lilly Ganju <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896563/>
- <sup>20</sup> **Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology** - Md. Sanower Hossain, Zannat Urbi, Abubakar Sule, and K. M. Hafizur Rahman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408759/>
- <sup>21</sup> **Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology** - Md. Sanower Hossain, Zannat Urbi, Abubakar Sule, and K. M. Hafizur Rahman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408759/>
- <sup>22</sup> **Andrographis paniculata (Chuān Xīn Lián) w objawowym łagodzeniu ostrych infekcji dróg oddechowych u dorosłych i dzieci: A systematic review and meta-analysis** - Xiao-Yang Hu, Ruo-Han Wu, Martin Logue, Clara Blondel, Lily Yuen Wan Lai, Beth Stuart, Andrew Flower, Yu-Tong Fei, Michael Moore, Jonathan Shepherd, Jian-Ping Liu, and George Lewith <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544222/>
- <sup>23</sup> **Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology** - Md. Sanower Hossain, Zannat Urbi, Abubakar Sule, and K. M. Hafizur Rahman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408759/>
- <sup>24</sup> **Podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność standaryzowanego ekstraktu z *Andrographis paniculata* (ParActin®) na zmniejszenie bólu u osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego** - Juan L Hancke, Shalini Srivastav, Dante D Cáceres, Rafael A Burgos <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968986/>
- <sup>25</sup> **Ekstrakt z *Andrographis paniculata* (HMPL-004) w aktywnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego** - William J Sandborn, Stephan R Targan, Vera S Byers, Dean A Rutty, Hua Mu, Xun Zhang, Tom Tang <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538174/>
- <sup>26</sup> **Randomizowane badanie kliniczne: ekstrakt ziołowy HMPL-004 w aktywnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego - podwójnie ślepe porównanie z mesalazyną o przedłużonym uwalnianiu** - T Tang, S R Targan, Z-S Li, C Xu, V S Byers, W J Sandborn <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21114791/>
- <sup>27</sup> **Effect of *Andrographis paniculata* Extract on Triglyceride Levels of the Patients with Hypertriglyceridemia: A Randomized Controlled Trial** - Kutcharin Phunikhom, Kovit Khampitak, Chantana Aromdee, Tarinee Arkaravichien, Jintana Sattayasai <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434249/>
- <sup>28</sup> **Przegląd dotyczący neuroprotektynowego działania andrografolidu w ośrodkowym układzie nerwowym** - Jiashu Lu, Yaoying Ma, Jingjing Wu, Huaxing Huang, Xiaohua Wang, Zhuo Chen, Jinliang Chen, Haiyan He, Chao Huang <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219315239?via%3Dihub>

- <sup>29</sup> Szerokie spektrum właściwości przeciwwirusowych andrografolidu - Swati Gupta, K. P. Mishra & Lilly Ganju [https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-016-3166-3?fbclid=IwAR2pQr6JA7qDzXg8y1IALEQL3ICqaswmwSvLe1fMk-MqrplbaUxEHQ\\_U-8](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-016-3166-3?fbclid=IwAR2pQr6JA7qDzXg8y1IALEQL3ICqaswmwSvLe1fMk-MqrplbaUxEHQ_U-8)
- <sup>30</sup> **An Insight into a Blockbuster Phytomedicine; Marrubium vulgare L. Herb. Więcej mitu niż rzeczywistości?** - Javier Rodríguez Villanueva, Jorge Martín Esteban <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271209/>
- <sup>31</sup> **An Insight into a Blockbuster Phytomedicine; Marrubium vulgare L. Herb. Więcej mitu niż rzeczywistości?** - Javier Rodríguez Villanueva, Jorge Martín Esteban <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271209/>
- <sup>32</sup> **Marrubium vulgare L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview** - Milica Aćimović, Katarina Jeremić, Nebojša Salaj, Neda Gavarić, Biljana Kiprovska, Vladimir Sikora, Tijana Zeremski <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355696/>
- <sup>33</sup> **Ocena potencjału antyoksydacyjnego in vitro i przeciwzapalnego in vivo liści świeżego ziela (Marrubium vulgare)** - N. Ghedadba, Leila Hambaba, Haoues Bousselsela, M. Hachemi [https://www.researchgate.net/publication/311206266\\_Evaluation\\_of\\_in\\_vitro\\_antioxidant\\_and\\_in\\_vivo\\_anti-inflammatory\\_potential\\_of\\_white\\_Horehound\\_Marrubium\\_vulgare\\_Leaves](https://www.researchgate.net/publication/311206266_Evaluation_of_in_vitro_antioxidant_and_in_vivo_anti-inflammatory_potential_of_white_Horehound_Marrubium_vulgare_Leaves)
- <sup>34</sup> **Metanolowy ekstrakt z Marrubium vulgare L. hamuje reakcje zapalne w zawale serca wywołanym izoproterenolem u szczurów** - M. Rameshrad, K. Yousefi, F. Fathiazad, H. Soraya, S. Hamedeyazdan, A. Khorrami, N. Maleki-Dizaji, A. Garjani <http://www.rps.mui.ac.ir/index.php/jrps/article/view/977/961>
- <sup>35</sup> **Marrubium vulgare L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview** - Milica Aćimović, Katarina Jeremić, Nebojša Salaj, Neda Gavarić, Biljana Kiprovska, Vladimir Sikora, Tijana Zeremski <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355696/>
- <sup>36</sup> **Marrubium vulgare L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview** - Milica Aćimović, Katarina Jeremić, Nebojša Salaj, Neda Gavarić, Biljana Kiprovska, Vladimir Sikora, Tijana Zeremski <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355696/>
- <sup>37</sup> **Charakterystyka chemiczna i aktywność antybakteryjna faz uzyskanych z ekstraktów z Artemisia herba alba, Marrubium vulgare i Pinus pinaster** - Zouhir Djerrou [https://www.researchgate.net/publication/273371357\\_Chemical\\_Characterization\\_and\\_Antibacterial\\_Activity\\_of\\_Phases\\_Obtained\\_from\\_Extracts\\_of\\_Artemisia\\_herba\\_alba\\_Marrubium\\_vulgare\\_and\\_Pinus\\_pinaster](https://www.researchgate.net/publication/273371357_Chemical_Characterization_and_Antibacterial_Activity_of_Phases_Obtained_from_Extracts_of_Artemisia_herba_alba_Marrubium_vulgare_and_Pinus_pinaster)
- <sup>38</sup> **Marrubium vulgare L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview** - Milica Aćimović, Katarina Jeremić, Nebojša Salaj, Neda Gavarić, Biljana Kiprovska, Vladimir Sikora, Tijana Zeremski <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355696/>
- <sup>39</sup> **Badania fitochemiczne i aktywność przeciwwirusowa Marrubium vulgare** - Amal Gaber Salman Fayyad, Nazlina Ibrahim i Wan Ahmad Yaakob <https://mjm.usm.my/uploads/issues/351/5%20Corrected%20proof%20MJM%20580-13.pdf>
- <sup>40</sup> **An Insight into a Blockbuster Phytomedicine; Marrubium vulgare L. Herb. Więcej mitu niż rzeczywistości?** - Javier Rodríguez Villanueva, Jorge Martín Esteban <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271209/>
- <sup>41</sup> **Poposiłkowa odpowiedź kwasów żółciowych w surowicy u zdrowych ludzi po spożyciu kurkumy przed śniadaniem o średniej/wysokiej zawartości tłuszczu** - Tannaz Ghaffarzagdegan, Yoghatama Cindya Zanser Elin Östman Frida Hällenius, Sofia Essén, Margareta Sandahl, Margareta Nyman <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411373/>
- <sup>42</sup> **Aktywność wazodylatacyjna, spazmolityczna, inotropowa i chronotropowa kurkuminoidów z Curcuma longa w preparatach z izolowanych organów świnek morskich** - Q U A Jamil, S M Iqbal, W Jaeger, C Studenik <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30279307/>
- <sup>43</sup> **Wpływ ekstraktu z kurkumy (Curcuma longa) na model cukrzycowy indukowany streptozocyną** - Rana Essa, Ahmed M El Sadek, Marine E Baset, Mohamed A Rawash, Diana G Sami, Marwa T Badawy, Maha E Mansour, Hamdino Attia, Mona K Saadeldin, Ahmed Abdellatif <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489664/>
- <sup>44</sup> **Skuteczność i bezpieczeństwo kurkumy i kurkuminy w obniżaniu poziomu lipidów we krwi u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego: metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych** - Si Qin, Lifan Huang, Jiaojiao Gong, Shasha Shen, Juan Huang, Hong Ren, and Huaidong Hu <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5637251/>
- <sup>45</sup> **Skuteczność ekstraktów z kurkumy i kurkuminy w łagodzeniu objawów zapalenia stawów: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials** - James W. Daily, Mini Yang, and Sunmin Park <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003001/>
- <sup>46</sup> **Efficacy of Curcumin as Adjuvant Therapy to Induce or Maintain Remission in Ulcerative Colitis Patients: an Evidence-based Clinical Review** - Marcellus Simadibrata, Christopher Christian Halimkesuma, Benedicta Mutiara Suwita <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/520/pdf>
- <sup>47</sup> **Kurkumina, tradycyjny składnik przyprawy, może trzymać obietnicę przeciwko COVID-19?** - Vivek Kumar Sonia, Arundhati Mehta, Yashwant Kumar Ratre, Atul Kumar Tiwari, Ajay Amit, Rajat Pratap Singh, Subash Chandra Sonkar, Navaneet Chaturvedi, Dhananjay Shukla, Naveen Kumar Vishvakarma <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299920306439>
- <sup>48</sup> **Leki botaniczne i suplementy wpływające na odpowiedź immunologiczną w czasie COVID-19: implikacje dla badań i praktyki klinicznej** - Thomas Brendler, Ahmed Al-Harrasi, Rudolf Bauer, Stefan Gafner, Mary L. Hardy, Michael Heinrich, Hossein Hosseinzadeh, Angelo A. Izzo, Martin Michaelis, Marjan Nassiri-Asl, Alexander Panossian, Solomon P. Wasser, Elizabeth M. Williamson <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.7008>
- <sup>49</sup> **Leki botaniczne i suplementy wpływające na odpowiedź immunologiczną w czasie COVID-19: implikacje dla badań i praktyki klinicznej** - Thomas Brendler, Ahmed Al-Harrasi, Rudolf Bauer, Stefan Gafner, Mary L. Hardy, Michael Heinrich, Hossein Hosseinzadeh, Angelo A. Izzo, Martin Michaelis, Marjan Nassiri-Asl, Alexander Panossian, Solomon P. Wasser, Elizabeth M. Williamson <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.7008>
- <sup>50</sup> **Wirus Epsteina-Barr**, Wikipedia, [https://en.wikipedia.org/wiki/Epstein%E2%80%9393Barr\\_virus](https://en.wikipedia.org/wiki/Epstein%E2%80%9393Barr_virus)
- <sup>51</sup> Lorand Bertok (doktor medycyny (MTA), profesor honorowy, He is in 500 Greatest Geniuses Of the 21st Century - American Biographical Institute): **The Role of Bile Acids in Natural Resistance: Physico-Chemical Host Defence**, Hungarian Science, 2008/07, 844. strona
- <sup>52</sup> Lorand Bertok (He is in 500 Greatest Geniuses Of the 21st Century - American Biographical Institute), Istvan Berczi: **Natural Immune Mechanisms and of Species Specific Resistance**, Advances in Neuroimmune Biology 1 (2011) 11-24, DOI 10.3233/NIB-2011-002, IOS Press
- <sup>53</sup> Lorand Bertok (doktor medycyny (MTA), profesor honorowy, Jest w 500 Greatest Geniuses Of the 21st Century - American Biographical Institute): **New Prospect for the Enhancement of Natural Immunity** - Hungarian Science 2007/05, 607. strona
- <sup>54</sup> Luo L, Han W, Du J, Yang X, Duan M, Xu C, Zeng Z, Chen W, Chen J: **Chenodeoxycholic Acid from Bile Inhibits Influenza A Virus Replication via Blocking Nuclear Export of Viral Ribonucleoprotein Complexes**. Molecules. 2018 Dec 14;23(12). E3315.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321071/>
- <sup>55</sup> Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, Petralia PP, Michelini S, Fiorentini G, Miggiano GA, Morresi A, Tonini G, Bertelli M: **Naturalne małe cząsteczki jako inhibitory zależnego od lipidów przyłączania się koronawirusa do komórek gospodarza: możliwa strategia zmniejszenia zakaźności SARS-COV-2?** Acta Biomed. 2020 Mar 19;91(1):161-164.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569585/>
- <sup>56</sup> **Czy naturalne właściwości detergentowe kwasów żółciowych mogą być korzystnie wykorzystane w zwalczaniu koronawirusowej choroby-19?** - Yashwant Kumar, Reena Yadav & Alka Bhatia: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl-2020-0210?fbclid=IwAR2oi8q6zFhKLCxub7C-rEs7iLXjEjMsk7JCB5GYPbJYzBVzDpLgJG1dv40>

- <sup>57</sup> Huan Yan, Bo Peng, Yang Liu, Guangwei Xu, Wenhui He, Bijie Ren, Zhiyi Jing, Jianhua Sui, Wenhui Licorresponding: **Viral Entry of Hepatitis B and D Viruses and Bile Salts Transportation Share Common Molecular Determinants on Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide**. Journal of Virology 2014 Mar; 88(6): 3273-3284.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3957944/>
- <sup>58</sup> Omata M, Yoshida H, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, Iino S, Makino I, Okita K, Toda G, Tanikawa K, Kumada H; Japanese C-Viral Hepatitis Network: **A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C**. Gut. 2007 Dec;56(12):1747-53. Epub 2007 Jun 15.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095694/>
- <sup>59</sup> Yunjeong Kim, Kyeong-Ok Chang: **Inhibitory Effects of Bile Acids and Synthetic Farnesoid X Receptor Agonists on Rotavirus Replication**. Journal of Virology. 2011 Dec; 85(23): 12570-12577.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209393/>
- <sup>60</sup> Schupp AK, Trilling M, Rattay S, Le-Trilling VTK, Haselow K, Stindt J, Zimmermann A, Häussinger D, Hengel H, Graf D: **Bile Acids Act as Soluble Host Restriction Factors Limiting Cytomegalovirus Replication in Hepatocytes**. Journal of Virology. 2016 Jul 11;90(15):6686-6698.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944301/>
- <sup>61</sup> John Y. L. Chiang: **Metabolizm i sygnalizacja kwasów żółciowych**. Compr Physiol. 2013 July ; 3(3): 1191-1212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4422175/>
- <sup>62</sup> Peter Hegyi, Jozsef Maléth, Julian R. Walters, Alan F. Hofmann, Stephen J. Keely: Guts and Gall: **Bile Acids in Regulation of Intestinal Epithelial Function in Health and Disease**. Physiological Reviews: Volume 98Issue 4October 2018Pages 1983-2023 <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00054.2017>
- <sup>63</sup> Jing Wang, Richard A. Flavell & Hua-Bing Li: **Viral immunity: a link to bile acids**. Cell Research tom 29, strony177-178(2019) 18 lutego 2019: <https://www.nature.com/articles/s41422-019-0148-5>
- <sup>64</sup> Sándor Sipka, Geza Bruckner: **The Immunomodulatory Role of Bile Acids**. International Archives of Allergy and Immunology September 2014 165(1):1-8: [https://www.researchgate.net/publication/266582501\\_The\\_Immunomodulatory\\_Role\\_of\\_Bile\\_Acids](https://www.researchgate.net/publication/266582501_The_Immunomodulatory_Role_of_Bile_Acids)
- <sup>65</sup> **Wirus Epsteina-Barr**, Wikipedia-EN: [https://en.wikipedia.org/wiki/Epstein%E2%80%93Barr\\_virus](https://en.wikipedia.org/wiki/Epstein%E2%80%93Barr_virus)
- <sup>66</sup> **Okolo 90% dorosłych ma przeciwciała świadczące o obecnym lub przeszłym zakażeniu EBV** - National Center for Immunization and Respiratory Diseases <https://www.cdc.gov/epstein-barr/about-ebv.html>
- <sup>67</sup> **Wirusy**, Wikipedia: <https://en.wikipedia.org/wiki/Virus>
- <sup>68</sup> **Kapsyd i koperta wirusowa: struktura i funkcja** - William Lucas, David M Knipe <https://www.semanticscholar.org/paper/Viral-Capsids-and-Envelopes%3A-Structure-and-Function-Lucas/91357e1357c82c7527a0dc99057e7a843407d2ea>
- <sup>69</sup> Landesman SH, Gorbach SL: **Gram ujemna sepsa i wstrząs**. Orthop Clin North Am. 1978 Jul;9(3):611-25.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/358039>
- <sup>70</sup> **COVID-19: Czy istnieją dowody na stosowanie leków ziołowych jako adiuwantowej terapii objawowej?** - Dâmaris Silveira,1,\*† Jose Maria Prieto-Garcia,2,\*† Fabio Boylan,3 Omar Estrada,4 Yris Maria Fonseca-Bazzo,1 Claudia Masrouah Jamal,5 Pérola Oliveira Magalhães,1 Edson Oliveira Pereira,1 Michał Tomczyk,6 i Michael Heinrich7,\*†: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7542597/>