

Review Article

THE EFFECTIVENESS OF THE IMMUNE-BOOSTING PREPARATIONS IN PREVENTION AND TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

Kacper Jasiński^{*1}, Paulina Oleksa², Daria Żuraw³, Mateusz Sobczyk¹, Mikołaj Porzak¹, Alicja Sodolska⁴, Bartosz Pawłowski²

¹ Stefan Kardynał Wyszyński Regional Specialist Hospital, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland.

² Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland.

³ Central Clinical Hospital, University Clinical Center of Warsaw Medical University, ul. Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland.

⁴ Lubimed Family Medical Center in Lublin, ul. Jacka Woronieckiego 11, 20-492 Lublin, Poland.

* Correspondence, e-mail: kacperjasinski433@gmail.com

Received: 18.03.2024 / Accepted: 18.09.2024 / Published: 24.09.2024

ABSTRACT

Respiratory infections are one of the most common diseases that both primary care physicians and specialists working in hospitals have to deal with. The percentage of these diseases is particularly high in children and, depending on the child's age, may range from 6% to even 25%. A major clinical problem is the recurrent nature of these infections and their complications. This results in receiving an increased number of medications that can cause numerous side effects. Overprescription of antibiotics and consequently, an increase of antibiotic resistance are also observed. Looking forward, the prevention of recurrent infections is the key problem. This study aimed to evaluate the efficacy of the most popular preparations available on the pharmaceutical market that can improve immunity and complement conventional methods of treating infections or completely replace them. These include elderberry, β-Glucans, lactoferrin, colostrum, black cumin, echinacea, propolis, *Streptococcus salivarius* K12, inosine pranobex, ginseng, and OM-85 bacterial lysate. We reviewed the literature from 2012 to 2024 using Pubmed and Google Scholar. The assessment of the effectiveness of preparations for immunity was based primarily on systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials. The above-mentioned preparations are largely characterized by a positive impact on improving the immunity of individuals supplementing them by activating non-specific immunity mechanisms. Their use in the prevention and treatment of some infections appears to be promising. However, this review does not allow us to recommend the analyzed therapies as standard methods of supporting immunity in respiratory infections.

KEYWORDS: immunity system, recurrent infections, supplements, immune-boosting preparations

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Choroby układu oddechowego są uważane za jedne z najczęściej spotykanych schorzeń w praktyce klinicznej lekarza rodzinnego i zostały uznane za globalne obciążenie zdrowia publicznego [1]. Około 70% populacji doświadcza co najmniej 1 infekcji układu oddechowego w ciągu roku [2]. Szacuje się, że nawracające infekcje dróg oddechowych (*recurrent respiratory infections*, RRI) występują łącznie u 10-15% dzieci, a w zależności od wieku można mówić o częstości rzędu 25% u dzieci do 1 roku życia oraz 6% u dzieci w ciągu pierwszych 6 lat życia [3,4].

Ważne jest, aby w diagnostyce różnicowej RRI zwracać uwagę na pierwotne niedobory odporności, które są rzadką przyczyną RRI, ale są wskazaniem do szczegółowych badań układu odpornościowego [3].

Pomimo znaczącej istoty tego zagadnienia w literaturze nie ma jednoznacznej definicji terminu RRI. Przyjmuje się, że w celu rozpoznania RRI lekarz musi stwierdzić występowanie ośmiu lub więcej udokumentowanych infekcji górnych dróg oddechowych rocznie u dzieci do trzeciego roku życia i sześciu lub więcej przypadków u dzieci powyżej trzeciego roku życia, albo więcej niż trzy infekcje dolnych dróg oddechowych

w ciągu roku niezależnie od wieku dziecka [3,5]. Genezy występowania powyższego problemu można doszukiwać się w pewnych czynnikach zwiększających ryzyko infekcji u dzieci. Wśród nich możemy wymienić zmniejszoną wielkość dróg oddechowych, słaby odruch kaszlowy oraz niedojrzałość układu odpornościowego [5].

Nawracające infekcje są obserwowane nie tylko w populacji pediatrycznej, ale również wśród osób dorosłych. W profilaktyce infekcji uznanymi metodami są szczepienia ochronne, a także zdrowy styl życia, czyli dbanie o higienę snu, odpowiednie odżywianie, regularny wysiłek fizyczny, unikanie stresu. Natomiast podstawą leczenia większości infekcji dróg oddechowych o najczęstszej etiologii wirusowej jest postępowanie objawowe.

Nawracające infekcje skłaniają pacjentów do poszukiwania innych metod wspomagania układu odpornościowego i leczenia infekcji. Na rynku farmaceutycznym istnieje wiele preparatów i suplementów, których zadaniem jest poprawa odporności i wspomaganie w leczeniu infekcji. Występują one w różnorodnej formie, między innymi jako kapsułki, tabletki, syropy, lizaki, żelki. Celem pracy jest określenie skuteczności preparatów wzmacniających odporność w profilaktyce i leczeniu infekcji układu oddechowego.

2. Materiały i metody

Wykorzystaną metodą badawczą był przegląd piśmiennictwa na platformach PubMed oraz Google Scholar w latach 2012-2024 przy wykorzystaniu słów kluczowych: „immunity system”, „recurrent infections”, „supplements”, „immune-boosting preparations”. Na tej podstawie wyodrębniono najczęstsze składniki leków i suplementów na odporność: czarny bez, β -glukany, laktoferyna, colostrum, czarnuszka siewna, jeżówka, propolis, *Streptococcus salivarius* K12, pranobeks inozyny, żeń-szeń, lizat bakeryjny OM-85.

W ocenie skuteczności preparatów na odporność opierano się przede wszystkim na przeglądach systematycznych, metaanalizach oraz randomizowanych badaniach kontrolowanych, które zgodnie z zasadami *Evidence-Based Medicine* (EBM) stanowią dowody naukowe o najwyższym stopniu jakości i wiarygodności.

3. Wyniki

3.1. Czarny bez

Rodzaj bez, czyli *Sambucus* L., składa się z wielu gatunków, z których najczęściej występującym jest europejski dziki czarny bez (*Sambucus nigra* L.) [6]. Owoc czarnego bzu jest od dawna znany ludzkości i był wykorzystywany w celach leczniczych już od wieków. Jego właściwości przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, immunostymulujące, przeciwalergiczne, przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne wynikają z obecności dużych ilości związków polifenolowych, przede wszystkim flawonoli, kwasów fenolowych i antocyjanów. Substancje te są antyoksydantami i są w stanie chronić organizm przed stresem oksydacyjnym; powstałym w wyniku działania wolnych rodników; modulują wydzielanie cytokin prozapalnych IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α oraz cytokiny przeciwzapalnej IL-10 przez makrofagi i neutrofile [7-9]. Skład fitochemiczny ekstraktu z owoców czarnego bzu

może różnić się, co wynika prawdopodobnie z czynników środowiskowych, składu gleby i warunków klimatycznych, sposobu pozyskiwania ekstraktu czy różnych odmian czarnego bzu [6,10]. Pośród flawonoli dominują zwykle kwercetyna i rutyna [11]. W grupie kwasów fenolowych przeważają kwas chlorogenowy, kwas protokatechowy [12]. Soki z owoców czarnego bzu produkowane przy użyciu obróbki enzymatycznej (pektynolizy) mają niższe stężenie związków fenolowych niż soki produkowane bez zastosowania pektynolizy. Antocyjany obecne w owocach *Sambucus nigra* to zwłaszcza cyjanidyno-3-glukozyd i cyjanidyno-3-sambubiozyd, a ich zawartość zwykle wzrasta w miarę dojrzewania jagód. Natomiast wydłużenie czasu oraz zwiększenie pH i temperatury przechowywania zmniejsza zawartość antocyjanów w koncentracie soku z owoców czarnego bzu [6].

Owoce czarnego bzu mają zwykle długi cykl dojrzewania [13]. Niedojrzałe owoce czarnego bzu zawierają glikozydy cyjanogenne (sambunigrinę, prunazyne, holokainę, zierynę), które mogą ulec hydrolizie, uwalniając toksyczny cyjanowodor. Może to spowodować zatrucie potencjalnie zagrażające życiu. Obróbka termiczna powoduje rozkład sambunigriny, zatem ważne jest odpowiednie przygotowanie preparatu z owoców czarnego bzu. Wysoka temperatura powoduje rozkład nie tylko związków trujących, ale również zmniejszenie stężenia substancji bioaktywnych. [11,14-16]. Najczęściej ekstrakty z owoców czarnego bzu spożywane są w formie płynnej, czyli w postaci syropów, herbatki do zaparzania. Rzadziej mogą też występować jako kapsułki i tabletki [17].

Metaanaliza wykazała, że stosowanie preparatu z owoców czarnego bzu skraca czas trwania objawów infekcji dróg oddechowych [8]. Często produkty z czarnego bzu są wzbogacane o inne składniki o działaniu wspomagającym odporność takie jak beta glukan, witaminę D i cynk. Takim wieloskładnikowym preparatem jest Stimunex[®] gocce. Badanie autorstwa Giannattasio i wsp. zostało przeprowadzone na populacji liczącej 298 dzieci z RRI i miało na celu sprawdzić wpływ leczenia Stimunex[®] gocce na ilość i ciężkość infekcji dróg oddechowych (*Respiratory infections*, RI) u dzieci. Wyniki, które otrzymano świadczą o mniejszej ilości RI u dzieci leczonych preparatem Stimunex[®] gocce (grupa badana) w stosunku do dzieci leczonych standardową terapią RI (grupa kontrolna). Co więcej, czas trwania RI u dzieci z grupy badanej był krótszy w stosunku do grupy kontrolnej, a rodzice dzieci stosujących Stimunex[®] gocce zauważyli mniej nasilone objawy i lepszą skuteczność leczenia. Suplement diety był dobrze tolerowany i nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Badanie to zostało przeprowadzone w czasie pandemii Covid-19, co mogło skutkować znacznym zmniejszeniem RI w okresie izolacji społeczeństwa [18].

Kolejne randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo wykazało, że u osób podróżujących samolotami czas trwania przebiegów był mniejszy wśród pasażerów przyjmujących ekstrakt z owoców czarnego bzu o około 2 dni i również mniejsze było nasilenie objawów. Był to opatentowany ekstrakt z owoców bzu czarnego (*Sambucus nigra* L., odmiana Haschberg, region Steiermark w Austrii) uzyskany metodą filtracji membranowej. Podróżni przyjmowali 600-900 mg ekstraktu z czarnego bzu z 90-135 mg antocyjanów

dziennie w formie kapsulek. Lot samolotem często zwiększa podatność na choroby układu oddechowego, co wynika z warunków panujących w kabinie, większego ryzyka rozprzestrzeniania się infekcji w zamkniętej przestrzeni oraz stresu w związku z podróżą. Efekt ten zaobserwowano również w powyższym badaniu [19].

Wiele badań potwierdza skuteczność preparatów z owoców czarnego bzu [8,18,19]. Natomiast w randomizowanym badaniu kontrolowanym Michael Macknin wraz z zespołem skonkludowali, że ekstrakt wodny z owoców czarnego bzu Sambucol® nie wpływa korzystnie na czas trwania lub ciężkość grypy. Analiza post hoc wykazała, że objawy ustępowały o 2 dni dłużej podczas przyjmowania samego preparatu Sambucol® niż w przypadku samego placebo. Dawka ekstraktu wynosiła 15 ml (5,7 g) 2 razy dziennie, a u osób powyżej 12 roku życia przyjmowano ją 4 razy dziennie. Ograniczeniem tego badania mogła być mała liczebność próby, którą stanowili pacjenci w wieku od 5 do 12 lat z dodatnim wynikiem testu łańcuchowej polimerazy na grypę [20].

Wydaje się zatem, że owoc czarnego bzu wykazuje skuteczność w łagodzeniu objawów wielu infekcji układu oddechowego. Komitet do spraw ziołowych produktów leczniczych zaleca stosowanie owocu czarnego bzu wyłącznie u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. W przytoczonych randomizowanych badaniach kontrolowanych oceniano również bezpieczeństwo stosowania owocu czarnego bzu u młodszych dzieci, nie obserwując poważnych działań niepożądanych. Ze względu na brak wystarczających danych oficjalnie nie zaleca się stosowania leku u dzieci poniżej 12 roku życia.

3.2. β -glukany

β -glukany są to organiczne związki chemiczne z grupy polisacharydów, będące jednymi ze składników błonnika pokarmowego. Stanowią składnik budulcowy ścian komórkowych drożdży, grzybów i zbóż. Niektóre z nich znane są ze swojego działania immunomodulującego, a wynika ono ze struktury chemicznej tych substancji. β -glukan może dostawać się do macierzy kępek Peyera w świetle jelita cienkiego przez komórki mikrofałdów i oddziaływać z makrofagami i komórkami dendrytycznymi, które aktywują odpowiedź przeciwdrobnoustrojową i zapalną [21]. Głównym receptorem β -glukanu jest dektyna-1, która może wiązać zarówno rozpuszczalny jak i nierozpuszczalny β -glukan. Natomiast wyłącznie β -glukan nierozpuszczalny wydaje się być zdolny do aktywacji dektyny-1 oraz zainicjowania reakcji immunologicznej [2].

Wielu autorów w swoich badaniach porusza tematykę wpływu β -glukanów na infekcje górnych dróg oddechowych (*upper respiratory tract infections*, URTI). Wyniki otrzymane przez badaczy są zgodne: pacjenci suplementujący β -glukan drożdżowy odnoszą korzyści w postaci zmniejszonego nasilenia objawów fizycznych, takich jak ból gardła czy ilość wydzieliny z nosa w porównaniu do grupy kontrolnej [21-24]. Nie można jednoznacznie określić wpływu suplementacji β -glukanem na czas infekcji oraz częstość występowania URTI. W części badań zaobserwowano skrócenie okresu choroby [22,24,25] oraz zmniejszenie częstości występowania URTI [22,25], w innych natomiast nie stwierdzono istotnych różnic [21,23]. Ponadto w jednym z badań zidentyfikowano towarzyszące korzyści w zakresie regulacji ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, które uległy obniżeniu

[23]. β -glukan pochodzący z drożdży był dobrze tolerowany i ogólnie bezpieczny [22,25]. β -glukan wytwarzany przez gatunek *Euglena gracilis* (G.A. Klebs) z alg również był dobrze tolerowany, zmniejszając czas trwania, nasilenie i całkowitą liczbę objawów URTI [2].

Przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane, w którym zaobserwowano, że atopia może być ważnym czynnikiem powodującym zwiększoną zachorowalność na choroby układu oddechowego u dzieci z RRI. U dzieci stosujących β -glukan doszło do istotnego zmniejszenia eozynofilii i stabilizacji poziomu całkowitego IgE. Immunomodulujące działanie β -glukanu wydaje się być obiecujące w zakresie profilaktyki RRI [26].

Ponadto, stres jest istotnym czynnikiem osłabiającym funkcjonowanie układu odpornościowego. Przeprowadzono badanie, w którym oceniono stan nastroju i występowanie objawów ze strony dróg oddechowych po codziennej suplementacji β -glukanu u kobiet z umiarkowanym poziomem stresu psychicznego. β -glukan poprawia funkcjonowanie układu odpornościowego poprzez zmniejszenie liczby objawów ze strony dróg oddechowych. Dzięki temu lepsze samopoczucie fizyczne ma ważny wpływ na pozytywne nastawienie psychiczne u kobiet zestresowanych [27].

3.3. Colostrum i laktoferyna

Colostrum, czyli inaczej siara, jest pierwszym mlekiem wytwarzanym przez ssaki po porodzie, które różni się składem od mleka właściwego. Jest to mieszanina wielu składników o zróżnicowanych właściwościach. Wśród nich można wymienić: białka, tłuszcze, glikany, minerały (wapń, fosfor, potas, sód, magnez, cynk), witaminy (B_1 , B_2 , B_3 , B_{12} , A, D, E), immunoglobuliny (IgG_1 , IgG_2 , IgA, IgM) oraz środki przeciwdrobnoustrojowe (laktoferyna, laktoperoksydaza, lizozym). Substancje te sprawiają, że colostrum jest ważne dla wsparcia żywieniowego i immunologicznego oraz wzrostu i rozwoju nowo narodzonego dziecka. Dla wspomagania układu immunologicznego największe znaczenie mają immunoglobuliny, które neutralizują patogeny chorobotwórcze i mają działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. Laktoperoksydaza z kolei wytwarza toksyczne produkty utleniania, które hamują metabolizm bakterii oraz niektórych wirusów, takich jak polio i HIV [28,29].

W przemyśle farmaceutycznym stosuje się siarę pochodzenia bydłowego. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że może ona być przydatna w leczeniu różnych schorzeń u dzieci i dorosłych. Przeanalizowane w przeglądzie randomizowane badania kontrolowane pokazują, że zarówno u dzieci z objawami URTI, jak i dorosłych stosujących colostrum zaobserwowano skrócenie czasu choroby, mniejszą liczbę epizodów URTI oraz zmniejszoną ciężkość infekcji w porównaniu do grupy placebo. Badania te były prowadzone na różnych grupach badawczych: dzieciach z niedoborem IgA, studentach kierunku lekarskiego, narażonych na infekcje, dzieciach w wieku przedszkolnym oraz dorosłych trenujących fizycznie [30-34]. Dokładne mechanizmy działania poprawiającego funkcjonowanie układu odpornościowego nie są znane. Wyniki pokazują, że suplementacja colostrum nie wpływa na poziom immunoglobuliny IgA w ślinie oraz IgA i IgG w surowicy

krwi. Również nie ma wpływu lub ma niewielki i nieistotny wpływ na poprawę stężenia limfocytów i neutrofilów we krwi [31,35].

W leczeniu RI można stosować również laktoferynę, która jest wielofunkcyjną glikoproteiną należącą do rodziny transferyn. Jest ona jednym ze składników siary i wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe oraz immunomodulujące. Laktoferyna wiąże wolne jony żelaza, zapobiegając nadmiernym procesom zapalnym w tkankach, ponieważ żelazo hamuje rozwój mikroorganizmów [36]. Działanie przeciwbakteryjne laktoferyny wynika również z bezpośredniego wiązania lipopolisacharydu, przez co zapobiega adhezji bakterii gram ujemnych i ich przedostawaniu się do komórek gospodarza. Nowe badania dowodzą, że laktoferyna zwiększa wytwarzanie interferonu typu 1, pobudza aktywność komórek NK i odpowiedź Th1 - zależną, dzięki czemu ma działanie przeciwwirusowe. Zmniejsza również poziom Il-6, będącej cytokiną zapalną [37].

Wyniki badań dotyczące skuteczności działania laktoferyny są niespójne. W swojej metaanalizie Berthon wraz z zespołem stwierdzili, że częstość występowania RI zmniejszyła się u niemowląt i dzieci, natomiast takiej samej zależności nie zaobserwowano u dorosłych. Może to wynikać z wyższego pH w żołądku u dzieci, co umożliwia większe wchłanianie laktoferyny [37]. Do nieco innych wniosków doszedł zespół Hirotsugu Ody, który zaobserwował, iż preparat ten łagodzi choroby zakaźne, w tym przeziębienia, w populacji dorosłych pacjentów [38]. Wśród niemowląt, ze stosowania laktoferyny odnoszą szczególne korzyści dzieci wcześniej karmione mlekiem matki, a następnie odstawione od piersi. W wyniku stosowania mleka modyfikowanego wzbogaconego laktoferyną zaobserwowano mniejszą częstość chorób układu oddechowego i biegunek u tych dzieci [39].

Rozbieżności odnośnie do skuteczności laktoferyny mogą również wynikać z różnych rodzajów patogenów chorobowych wywołujących infekcje. Laktoferyna nie wykazała działania przeciwwirusowego i nie wpłynęła istotnie na przebieg choroby w mysim modelu zakażenia wirusem RSV [40].

Oceniono również skuteczność laktoferyny w połączeniu z frakcją bogatą w immunoglobuliny białka serwatkowego. Na podstawie randomizowanego badania klinicznego skraca ona długość trwania przeziębienia, zmniejsza liczbę objawów związaną z przeziębieniem, a także zmniejsza częstość występowania przeziębienia [41].

3.4. Czarnuszka siewna

Czarnuszka siewna (*Nigella sativa* L., NS), należąca do rodziny Ranunculaceae, jest rośliną od lat cenioną za swoje właściwości medyczne, które zostały odkryte już w starożytności. Wytwarzany z jej nasion olej stosowany jest w krajach islamskich do leczenia wielu chorób przewodu pokarmowego oraz dróg oddechowych [42]. Skład fitochemiczny nasion czarnuszki siewnej różni się w zależności od regionu uprawy, etapu dojrzałości, metod przetwarzania i technik izolacji [43]. Badania nad tą rośliną dostarczyły informacji, że nasiona NS są źródłem naturalnych metabolitów, takich jak terpeny i terpenoidy, związki fenolowe i alkaloidy [44]. Tymochinon, pochodzący z rodziny terpenów i terpenoidów, odpowiada w znacznej mierze za właściwości przeciwzapalne czarnuszki siewnej

i jest jej głównym składnikiem aktywnym [43]. Dodatkowo istnieją liczne badania na temat właściwości przeciwzapalnych i immunomodulujących w odniesieniu do mediatorów zapalnych i immunologicznych, takich jak: czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α) [44-47], interferon gamma (IFN- γ) [44,47], dialdehyd malonowy (MDA) [45,46], czynnik jądrowy kappa B (NF-kB) [44,47], białko C-reaktywne (CRP) [45,46], całkowita zdolność antyoksydacyjna (TAC), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) [45,46], interleukiny oraz limfocyty [44,47]. Preparaty NS działają modulująco na wyżej wymienione mediatory.

Wykorzystano ten fakt, aby sprawdzić skuteczność preparatów NS w leczeniu zakażeń COVID-19. Abdulrahman E. Koshak oraz Sohaib Ashraf wraz ze swoimi zespołami zaobserwowali w randomizowanych badaniach kontrolowanych, że suplementacja preparatu NS wiązała się z większym odsetkiem wyzdrowień oraz szybszym powrotem do zdrowia po objawach COVID-19, jednocześnie z niską ilością lub nawet brakiem działań niepożądanych wśród badanych [48,49].

W innym randomizowanym badaniu kontrolowanym, którego autorem jest Khalid A. Bin Abdulrahman, uzyskano odmienne wyniki. Badanie to nie wykazało istotnego wpływu dziesięciodniowego leczenia różnymi dawkami NS na objawy oraz aktywność markerów stanu zapalnego u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19. Taki wynik powiązano prawdopodobnie z za krótkim czasem trwania leczenia [50].

Kolejne randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone wśród pacjentów z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem COVID-19 leczonych preparatem NS i miodu, potwierdziło poprawę objawów, szybszą eliminację wirusa i mniejszą śmiertelność w przebiegu choroby [49]. Zatem nie można jednoznacznie określić skuteczności NS w leczeniu COVID-19.

Kolejne badanie dotyczące wzmacniania odporności wykazało, że podczas suplementacji 1 grama NS dochodzi do wzrostu całkowitej liczby limfocytów oraz liczby CD3+ i CD4+ u zdrowych osób w wieku 18-25 lat. Dawka ta wydaje się zatem optymalna u młodych osób dorosłych [47].

3.5. Jeżówka

Jeżówka (*Echinacea*) należy do rodziny astrowatych i naturalnie występuje na terenach Ameryki Północnej. Najważniejszymi gatunkami *Echinacea* są *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea pallida* (Nutt.) i *Echinacea angustifolia* DC., ponieważ to one stanowią składowe preparatów handlowych jeżówki stosowanych w zapobieganiu i łagodzeniu infekcji. Do produkcji preparatu stosuje się zarówno wyciągi wodne, jak i alkoholowe, korzystając zarówno z korzeni, jak i nadziemnych części rośliny [51]. Szerokie zastosowanie jeżówki w ziołolecznictwie wynika z faktu, iż zawiera takie substancje chemiczne jak: związki polarne (pochodne kwasu kawowego), związki niepolarne (alkilamidy i metabolity wtórne acetylenowe; olejki eteryczne) oraz składniki o dużej masie cząsteczkowej (polisacharydy i glikoproteiny), które wspierają działanie immunomodulujące, przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Nadziemne części rośliny zawierają mniejsze ilości olejków lotnych i alkaloidów pirolizydowych niż korzeń. Natomiast korzenie zawierają glikoproteiny, alkilamidy

i polisacharydy. W korzeniu i ogonku liściowym występuje w największej ilości kwas cykoriowy, będący pochodną kwasu kawowego, zwiększający aktywność fagocytów i wychwytyjący wolne rodniki. Kolejną pochodną kwasu kawowego jest echinakozyd, który ma immunostymulujące i antyoksydacyjne właściwości [52-54]. Alkiloamidy zwiększają skuteczność niektórych antybiotyków, stymulują IL-10 i czynnik martwicy nowotworów TNF- α . Spośród flawonoidów wyróżnia się dwa główne związki: kwercetynę i kemferol, działające przeciwzapalnie i występujące w większości gatunków jeżówki [53]. Fruktań, do których należą inulina, lewan i graminan, działają jako cząsteczki sygnałowe, neutralizują reaktywne formy tlenu, a także stymulują wzrost i proliferację bakterii prebiotycznych [51]. Związki bioaktywne występują w różnej ilości w zależności od części rośliny i gatunku *Echinacea*. Zestawienie związków bioaktywnych, w zależności od gatunku jeżówki oraz części rośliny, przedstawiono w Tabeli 1 [53].

Dzięki swoim właściwościom przeciwdrobnoustrojowym jeżówka jest często badana pod kątem wykorzystywania jej do prewencji, leczenia oraz wspomaganie innych preparatów, w tym antybiotyków w leczeniu URTI. Mercedes Ogal z zespołem w randomizowanym badaniu kontrolowanym zbadała wpływ alkoholowego ekstraktu *Echinacea purpurea* ze świeżo zebranych nadziemnych części rośliny i korzeni na profilaktykę RI u dzieci w wieku od 4 do 12 lat. Tabletki zawierały 400 mg ekstraktu etanolowego z *Echinacea purpurea* składającego się z 380 mg ekstraktu z części naziemnych i 20 mg ekstraktu z korzeni (stosunek leku do rozpuszczalnika ekstrakcyjnego 1:12 i 1:11, ekstrahent 65% etanol). Zastosowanie tabletek Echinaforce® Junior zmniejszyło ilość epizodów RI w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej witaminą C. Dodatkowo ilość powikłań RI: zapalenie ucha środkowego, zatok czy płuc, wymagających antybiotykoterapii, była istotnie niższa w grupie badanej. Echinaforce® Junior był bezpieczny, zaobserwowano bardzo niską liczbę zdarzeń niepożądanych [55]. Preparaty z *Echinacea purpurea* mogą sprawdzić się również do łagodzenia różnych objawów chorobowych, np. kaszlu [56], duszności oraz bólu mięśni, zwłaszcza przy infekcji COVID-19 [57]. Istnieją dowody na potencjalny skutek wspomaganie antybiotykoterapii preparatami jeżówki u dzieci z nawracającym zapaleniem migdałków. Osama G. Abdel-Naby Awad w randomizowanym badaniu kontrolowanym zastosował połączenie doustnej azytromycyny z 5 ml zawiesiny zawierającej 250 mg ekstraktu z proszku korzenia *Echinacea* i zaobserwował u tych dzieci mniejszą ilość zapaleń gardła oraz ciężkość objawów w porównaniu do grupy leczonej samym antybiotykiem [58].

Część badań dotyczących tych preparatów pokazuje, że znaczenie kliniczne takiej kuracji może być dyskusyjne. Potencjalne korzyści wynikające z przyjmowania produktów zawierających jeżówkę mogą mieć nieznaczący wpływ na długość trwania infekcji dróg oddechowych i skracać ją o nieistotny w porównaniu do grupy kontrolnej czas, co potwierdzono w przeglądzie systematycznym Cochrane oraz metaanalizie. Należy zaznaczyć, że w przeglądzie ocena skuteczności ekstraktów jeżówki była utrudniona ze względu na ograniczoną ich porównywalność. Preparaty pochodziły z różnych części roślin, wykorzystywano 3 różne gatunki *Echinacea*, różne metody ekstrakcji, a także do niektórych ekstraktów dodawano

inne ekstrakty roślinne [59,60]. Nie da się zatem jednoznacznie określić skuteczności preparatów jeżówki w leczeniu infekcji dróg oddechowych.

Należy zwrócić uwagę, że *Echinacea* może wchodzić w interakcje z niektórymi lekami, ponieważ może indukować metabolizm leków pośredniczony przez CYP3A4, który hamuje. Zaleca się również ostrożne przyjmowanie jednocześnie preparatów jeżówki z lekami będącymi substratami CYP1A2 [58,61,62].

Tabela 1. Związki bioaktywne w różnych gatunkach jeżówki w zależności od części rośliny [53].

	<i>E.purpurea</i>	<i>E.angustifolia</i>	<i>E.pallida</i>
Kwiat	Pochodne kwasu kawowego <i>Alkiloamidy</i>	Pochodne kwasu kawowego Alkiloamidy Echinakozyd	Pochodne kwasu kawowego Alkiloamidy <i>Echinakozyd</i>
Lodyga	Alkiloamidy <i>Kwas cykoriowy</i>	Alkiloamidy Kwas cykoriowy	Alkiloamidy <i>Kwas kaftarowy</i>
Liście	Kwas cykoriowy Kwas kaftarowy Cynaryna	Kwas cykoriowy <i>Kwas kaftarowy</i> Cynaryna	Kwas cykoriowy <i>Alkoholamidy</i>
Korzenie	Pochodne kwasu kawowego Cynaryna Echinakozyd	Pochodne kwasu kawowego Cynaryna	<i>Echinakozyd</i> Alkiloamidy

Pogrubione zostały związki obecne w dużej ilości, a kursywa zostały oznaczone związki obecne w niewielkiej ilości.

3.6. Propolis

Propolis, czyli inaczej kit pszczeli, jest to naturalna mieszanina wydzielin pszczoł oraz substancji żywicznych. Jego właściwości medyczne znane są już od starożytności i wynikają z zawartości w nim roślinnych metabolitów wtórnych, czyli fenoli i terpenoidów [63]. Mechanizm działania propolisu polega na hamowaniu i regulacji inflamasomów oraz cytokin prozapalnych. Dodatkowo kit pszczeli zmniejsza migrację komórek odpornościowych, takich jak neutrofile i makrofagi [64]. Z uwagi na naturalne pochodzenie propolis jest chętnie wykorzystywany w łagodzeniu objawów związanych z RI, tj. ból gardła, obrzęk i zaczerwienienie gardła czy dysfonia. Cristina Esposito przeprowadziła badanie, w którym udowodniła, że stosowanie propolisu w formie spreju może powodować szybsze ustąpienie ww. objawów w przebiegu RTI w porównaniu do placebo [65]. Zbadano również wpływ propolisu na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Okazuje się, że stosowanie go może łagodzić objawy chorobowe, np. kaszel, skracać czas pobytu w szpitalu oraz zmniejszać wiremę i śmiertelność wśród osób chorych [49,66-68]. Pomimo obiecujących wyników wielu autorów podkreśla potrzebę dalszych badań nad

możliwościami stosowania preparatów propolisu w leczeniu COVID-19.

3.7. *Streptococcus Salivarius* K12

Streptococcus salivarius K12 to doustny bakteryjny szczep probiotyczny uwalniający saliwarycyne A2 oraz B. Związki te hamują wzrost bakterii *Streptococcus pyogenes*, która jest najczęstszą przyczyną bakteryjnej infekcji gardła u ludzi [69]. Za mechanizmy odporności w jamie ustnej odpowiada między innymi immunoglobulina A (IgA) obecna w ślinie. Jej niski poziom może zwiększać ilość epizodów URTI. Z tego powodu został zbadany wpływ suplementacji probiotyku zawierającego szczep *Streptococcus salivarius* K12 na poziom IgA w ludzkiej ślinie. Otrzymane wyniki są niejednoznaczne, ponieważ Alexander ertucioli i wsp. donosi o wzroście wydzielania IgA pod wpływem tego probiotyku [70], a Ksenia Babina i wsp. nie potwierdza takiego efektu [71]. W przypadku ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej indukowanej tym preparatem, badaczom udało się zaobserwować wzrost stężenia IL- 8, 10 i 12, bez istotnych różnic w aktywacji limfocytów T CD4+, limfocytów T CD8+, komórek B i komórek NK [72]. Przeprowadzono badania oceniające wpływ *Streptococcus salivarius* K12 na zapalenia migdałków, gardła oraz ucha środkowego. Zaobserwowano, że preparat ten pozwala na znaczną redukcję epizodów infekcji zarówno paciorkowcowych, jak i wirusowych [69,73] oraz ostrych zapaleń ucha środkowego [73] i zaostrzeń przewlekłych zapaleń migdałków łącznie z potencjalnymi powikłaniami [74]. Preparat ten był dobrze tolerowany przez dzieci i nie obserwowano występowania działań niepożądanych [69,73].

Pomimo obiecujących wyników części badań nad tym preparatem niektórzy autorzy w swoich pracach podkreślają, że stosowanie produktów zawierających *Streptococcus salivarius* K12 wywiera jedynie umiarkowany, nieistotny wpływ na łagodzenie bólu gardła związanego z infekcją paciorkowcem z grupy A [75].

3.8. Pranobeks inozyny

Pranobeks inozyny jest preparatem immunomodulującym zatwierdzonym w niektórych krajach do leczenia infekcji wirusowych. Stanowi połączenie soli 4-acetamidobenzoesanu N,N-dimetyloamino-2-propanolu i inozyny w stosunku molowym 3:1. Stymuluje odpowiedź komórkową T-1 zależną, inicjując dojrzewanie i różnicowanie limfocytów T. Zwiększa liczbę immunoglobulin G, a także IL-1 i 2. Szybszą poprawę objawów grypopodobnych zanotowano w grupie osób otrzymujących inozynę według randomizowanego badania klinicznego. Preparat ten był dobrze tolerowany [76]. Pranobeks inozyny obniżał parametry zapalne i poprawiał czynność narządów u pacjentów z ciężką sepsą, nie wpływając z kolei na długość pobytu na OIT i zmniejszenie śmiertelności [77].

3.9. Żeń-szeń

Żeń-szeń ma szereg leczniczych właściwości i zastosowań. Na świecie znanych jest 13 gatunków żeń-szenia, które różnią się między sobą profilem działania i bezpieczeństwa. Najczęściej stosowanym gatunkiem żeń-szenia jest *Panax ginseng* C.A. Meyer, czyli żeń-szeń właściwy (prawdziwy), pochodzący z Chin i Korei. Spośród form żeń-szenia właściwego wyróżnia się żeń-szeń biały, czarny i czerwony, które różnią się między sobą sposobem

preparowania korzenia. Najpopularniejszy, czerwony żeń-szeń, uzyskiwany poprzez gotowanie na parze, ma szerszy zakres działań farmakologicznych w porównaniu do białego żeń-szenia. Wynika to ze znacznych różnic w składnikach chemicznych oraz proporcjach związków biologicznie czynnych. Czarny żeń-szeń powstaje w wyniku poddania białego żeń-szenia specjalnej obróbce, która polega na 9 cyklach gotowania na parze. Badania wykazują, że ma on podobne efekty farmakologiczne do czerwonego żeń-szenia. W niniejszym przeglądzie oceniono właściwości *Panax ginseng*, najlepiej zbadanego gatunku żeń-szenia [78].

Wiąże się on z takimi efektami jak: modulacja odpowiedzi immunologicznej, działanie antyoksydacyjne, kardioprotekcyjne, poprawa pamięci, łagodzenie zmęczenia i objawów menopauzy. Prawdopodobnie może mieć również korzystny wpływ na zapobieganie infekcjom bakteryjnym, wirusowym, stanom zapalnym oraz ochronę przed niektórymi chorobami nowotworowymi [78,79]. Wśród związków aktywnych *P. ginseng* wymienia się: ginsenozydy (glikozydy triterpenowe), związki fenolowe, alkaloidy, peptydy, polisacharydy, poliacetylen, fitosterole (stigmasterol i β -sitosterol), seskwiterpeny, flawonoidy (kemferol). Większość ginsenozydów występujących w żeń-szeniu właściwym to Rb1, Rg1 i Rb2. Głównym metabolitem wtórnym żeń-szenia jest związek K, który powstaje w wyniku deglikozylacji ginsenozydów [80,81]. Liście żeń-szenia zawierają więcej flawonoidów i fenoli niż korzeń główny i włoski korzeniowe. Kwas ferulowy i kwas *m*-kumarowy są głównymi kwasami fenolowymi w korzeniach głównych i włoskich korzeniowych, podczas gdy kwas *p*-kumarowy i kwas *m*-kumarowy są głównymi kwasami fenolowymi w liściach. Z kolei zawartość witamin rozpuszczalnych w wodzie jest wyższa we włoskach korzeniowych niż pozostałych częściach rośliny. Średnia całkowita zawartość witamin rozpuszczalnych w tłuszczach była znacznie niższa w porównaniu z zawartością witamin rozpuszczalnych w wodzie [82].

Działania niepożądane żeń-szenia są rzadkie i obejmują bóle głowy, bezsenność, nadciśnienie, nerwowość oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Jednakże wykazuje on szereg interakcji z innymi lekami. Połączenie żeń-szenia i inhibitorów monoaminooksydazy może powodować zaburzenia maniakalne. Należy unikać stosowania żeń-szenia przy przyjmowaniu progestagenów, leków przeciwwzakrzepowych, kortykosteroidów [80].

Powszechnie uważa się, że żeń-szeń moduluje układ odpornościowy między innymi poprzez hamowanie indukowanych przez lipopolisacharydy TNF- α i interleukiny (IL)-6 czy hamowanie kinazy p38 MAP oraz szlaku czynnika jądrowego-kappa B (NF- κ B) [79]. *P. ginseng* stymuluje proliferację limfocytów B i zwiększa produkcję IL-2 i interferonu- γ .

W badaniu autorstwa Young-Jin Cho wykazano, że kwaśny polisacharyd Y-75 (Ginsan) z korzenia żeń-szenia właściwego *Panax ginseng* działa jako cząsteczka immunomodulująca. Y-75 znacząco zwiększał aktywność cytotoksyczną komórek NK i aktywność fagocytarną komórek krwi obwodowej. Preparat był dobrze tolerowany przez osoby biorące udział w badaniu oraz nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych [83].

Ekstrakty z *Panax ginseng* mogą być również

stosowane jako uzupełnienie szczepień na grypę oraz COVID-19. W metaanalizie autorstwa Michelego Antonellego zaobserwowano potencjalne korzyści płynące z połączenia żeń-szenia ze szczepieniem na grypę pod postacią skrócenia czasu trwania objawów URTI [84]. W przypadku szczepionek przeciwko COVID-19 badano wpływ czerwonego żeń-szenia *Panax ginseng* na przeciwciała neutralizujące (anty-N-Ab). Szybkość tworzenia przeciwciał w grupie suplementującej żeń-szeń utrzymywała się na wyższym poziomie niż w grupie kontrolnej. Preparaty czerwonego żeń-szenia mogą być zatem potencjalnie stosowane jako immunomodulatory w szczepionkach przeciwko COVID-19 [85]. Czerwony żeń-szeń zwiększa również skuteczność szczepionek przeciwko pneumokokom poprzez hamowanie produkcji reaktywnych form tlenu czy zmniejszenie stanu zapalnego. Zakażenia pneumokokowe stanowią problem zdrowia publicznego o globalnym znaczeniu, dlatego jest to ważna obserwacja [86].

3.10. Broncho-Vaxom (lizat bakteryjny OM-85®)

Broncho-Vaxom® to doustny immunomodulator, w którego skład wchodzi liofilizowany lizat bakteryjny ośmiu bakterii chorobotwórczych dróg oddechowych. Preparat ten działa poprzez stymulację wytwarzania ślinowych, oskrzelowo-pęcherzykowych i surowiczych IgA oraz surowiczych IgG. Dodatkowo wykazuje on również wpływ na dojrzewanie komórek dendrytycznych, zwiększenie ekspresji cytokiny specyficznej dla Th1 IFN- γ oraz regulację w dół specyficznej dla Th2 cytokiny IL-4 [87,88].

Badania przeprowadzone z wykorzystaniem tego produktu pokazały, że jego stosowanie może w istotny sposób zmniejszać częstość występowania RI [87-91], łagodzić objawy chorobowe, takie jak: gorączka, kaszel czy świszczący oddech [87] oraz zmniejszać zapotrzebowanie na dodatkową antybiotykoterapię związaną z potencjalnymi powikłaniami [88,89].

Pomimo że większość badaczy zaleca stosowanie tego immunomodulatora, potrzebne są dalsze badania nad jego skutecznością. Fátima Cleonice de Souza w swoim badaniu nie obserwuje istotnej różnicy w liczbie RI pomiędzy grupą badaną i kontrolną [92]. Te rozbieżności w otrzymanych wynikach nie pozwalają jednoznacznie określić na chwilę obecną jak silna jest przydatność OM-85 w pierwotnej profilaktyce RI. Na podstawie dostępnych badań wydaje się jednak, że warto zalecać OM-85 u pacjentów z wysokim ryzykiem RRI [93].

4. Dyskusja i wnioski

Podsumowując, choroby układu oddechowego są częstą przyczyną hospitalizacji oraz wizyt zarówno u lekarzy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jak i podstawowej opieki zdrowotnej. Wydaje się zatem, że profilaktyka tych schorzeń oraz ich leczenie są istotnym problemem klinicznym. Zwłaszcza w populacji pediatrycznej, charakteryzującej się niepełną dojrzałością układu odpornościowego, ważnym aspektem wydaje się analiza metod wzmacniających odporność. Dużym problemem klinicznym jest nawrotowy charakter tych infekcji oraz ich powikłania. Skutkuje to zwiększoną ilością leków przyjmowanych przez osoby chore, a zwłaszcza koniecznością dołączania do farmakoterapii antybiotyków, które nie są wolne od licznych działań niepożądanych.

W przeciwieństwie do różnych farmaceutyków stosowanych w leczeniu URTI, których profil działania może wiązać się z występowaniem potencjalnych działań niepożądanych, przemysł farmaceutyczny pokłada dużą nadzieję w preparatach pochodzenia naturalnego, czyli ekstraktach z roślin i substancjach produkowanych przez zwierzęta. Dyskusyjnym pozostaje temat czy takie preparaty mogą być skutecznie stosowane w profilaktyce, leczeniu oraz zmniejszaniu ilości powikłań infekcji dróg oddechowych.

Przeprowadzony przegląd piśmiennictwa nie pozwala na jednoznaczne określenie skuteczności analizowanych terapii jako metod wzmacniania odporności w profilaktyce i leczeniu infekcji.

Warto byłoby w kolejnych badaniach w przyszłości przeprowadzić analizy skuteczności preparatów w odniesieniu do konkretnych patogenów chorobowych, ponieważ obecnie wiele badań odnosi się ogólnie do infekcji układu oddechowego bez wyszczególnienia ich czynników etiologicznych. Brakuje również jednoznacznych wyników dotyczących optymalnych dawek różnych preparatów na odporność dla pacjentów w zależności od wieku. Ważna wydaje się być standaryzacja preparatów pod kątem zawartości konkretnych substancji bioaktywnych. W niektórych badaniach brakowało informacji dotyczących rodzaju wyciągu czy jego dokładnego pochodzenia.

Natomiast w świetle dalszego pogłębiania wiedzy, obiecująca wydaje się być możliwość wspomagania dotychczasowych metod farmakoterapii nowymi substancjami, które mogą z dobrą tolerancją wśród pacjentów łagodzić objawy chorobowe, zmniejszać częstość nawrotów infekcji oraz zapobiegać ich występowaniu.

Wkład autorów: Opracowanie koncepcji: K.J., P.O.; metodologia: K.J.; weryfikacja: K.J., P.O., D.Ż., M.S., M.P., B.P.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej: K.J., P.O., D.Ż., M.S., M.P., B.P.; recenzja i edycja: K.J., D.Ż.; nadzór: K.J. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Shokri-Mashhadi, N.; Kazemi, M.; Saadat, S.; Moradi, S. Effects of select dietary supplements on the prevention and treatment of viral respiratory tract infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert. Rev. Respir. Med.* **2021**, *15*(6), 805-21. doi:10.1080/17476348.2021.1918546
2. Evans, M.; Falcone, P.H.; Crowley, D.C.; et al. Effect of a *Euglena gracilis* Fermentate on Immune Function in Healthy, Active Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* **2019**,

- 11(12), Art. No: 2926. doi:10.3390/nu11122926
3. Pasternak, G.; Lewandowicz-Uszyńska, A.; Królak-Olejnik, B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol. Merkur. Lek. Organ. Pol. Tow. Lek.* **2020**, *49(286)*, 260-266.
 4. Chiappini, E.; Santamaria, F.; Marseglia, G.L.; et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital. J. Pediatr.* **2021**, *47(1)*, Art. No:211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0
 5. Cuppari, C.; Colavita, L.; Miraglia Del Giudice, M.; Chimenz, R.; Salpietro, C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatr. Allergy Immunol. Off Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* **2020**, Suppl 24, 19-21. doi: 10.1111/pai.13160
 6. Młynarczyk, K.; Walkowiak-Tomczak, D.; Łysiak GP. Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. *J. Funct. Foods* **2018**, *40*, 377-390. doi: 10.1016/j.jff.2017.11.025
 7. Domínguez, R.; Zhang, L.; Rocchetti, G.; et al. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) as potential source of antioxidants. Characterization, optimization of extraction parameters and bioactive properties. *Food Chem.* **2020**, *330*, Art. No: 127266. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127266
 8. 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
 9. Stępień, AE.; Trojniak, J.; Tabarkiewicz J. Health-Promoting Properties: Anti-Inflammatory and Anticancer Properties of *Sambucus nigra* L. Flowers and Fruits. *Molecules* **2023**, *28(17)*, Art. No: 6235. doi: 10.3390/molecules28176235
 10. Vujanović, M.; Majkić, T.; Zengin, G.; Beara, I.; Tomović, V.; Šojić, B.; Đurović, S.; Radojković, M. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) juice as a novel functional product rich in health-promoting compounds. *RSC Adv.* **2020**, *10(73)*, 44805-44814. doi: 10.1039/d0ra09129d
 11. Sidor, A.; Gramza-Michałowska, A. Advanced research on the antioxidant and health benefit of elderberry (*Sambucus nigra*) in food - a review. *J. Funct. Foods* **2015**, *18*, 941-958. doi: 10.1016/j.jff.2014.07.012
 12. Przybylska-Balcerek, A.; Szablewski, T.; Szwajkowska-Michatek, L.; Świerk, D.; Cegielska-Radziejewska R.; Krejpcio Z.; Suchowilska, E.; Tomczyk, Ł.; *Sambucus Nigra* Extracts-Natural Antioxidants and Antimicrobial Compounds. *Molecules* **2021**, *26(10)*, Art. No: 2910. doi: 10.3390/molecules26102910
 13. Marțiș Petruț, GS.; Mureșan, V.; Marc Vlaic, RM.; et al. The Physicochemical and Antioxidant Properties of *Sambucus nigra* L. and *Sambucus nigra* Haschberg during Growth Phases: From Buds to Ripening. *Antioxidants (Basel)*. **2021**, *10(7)*, Art. No: 1093. doi: 10.3390/antiox10071093
 14. Elderberry. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. National Institute of Child Health and Human Development.. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501835/> (accessed on day 18th June, 2024).
 15. Viapiana, A.; Wesolowski, M. The Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Infusions of *Sambucus nigra* L. *Plant Foods Hum. Nutr.* **2017**, *72(1)*, 82-87. doi: 10.1007/s11130-016-0594-x
 16. Senica, M.; Stampar, F.; Veberic, R.; Mikulic-Petkovsek, M. Processed elderberry (*Sambucus nigra* L.) products: A beneficial or harmful food alternative? *LWT - Food Sci. Technol.* **2016**, *72*, 182-188. doi: 10.1016/j.lwt.2016.04.056
 17. Sambuci flos - herbal medicinal product | European Medicines Agency. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/sambuci-flos> (accessed on day 18th June, 2024).
 18. Giannattasio, A.; Poggi, E.; Trapani, G.; et al. Primary care experience on Stimunex® gocce in children with recurrent respiratory infections: a real-world study during the COVID-19 pandemic era. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. **2022**, *50(3)*, 8-14. doi: 10.15586/aei.v50i3.562
 19. Tiralongo, E.; Wee, S.S.; Lea, R.A. Elderberry Supplementation Reduces Cold Duration and Symptoms in Air-Travellers: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients* **2016**, *8(4)*, Art. No: 182. doi: 10.3390/nu8040182
 20. Macknin, M.; Wolski, K.; Negrey, J.; Mace, S. Elderberry Extract Outpatient Influenza Treatment for Emergency Room Patients Ages 5 and Above: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Gen. Intern. Med.* **2020**, *35(11)*, 3271-3277. doi: 10.1007/s11606-020-06170-w
 21. Mah, E.; Kaden, V.N.; Kelley, K.M.; Liska, D.J. Beverage Containing Dispersible Yeast β -Glucan Decreases Cold/Flu Symptomatic Days After Intense Exercise: A Randomized Controlled Trial. *J. Diet. Suppl.* **2020**, *17(2)*, 200-210. doi: 10.1080/19390211.2018.1495676
 22. Zhong, K.; Liu, Z.; Lu, Y.; Xu, X. Effects of yeast β -glucans for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* **2021**, *60(8)*, 4175-4187. doi: 10.1007/s00394-021-02566-4
 23. 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: 10.1080/07315724.2018.1478339
 24. McFarlin, B.K.; Carpenter, K.C.; Davidson, T.; McFarlin, M.A. 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: 10.3109/19390211.2013.820248
 25. Vlassopoulou, M.; Yannakoulia, M.; Pletsas, V.; Zervakis, G.I.; Kyriacou, A. Effects of fungal beta-glucans on health - a systematic review of randomized

- controlled trials. *Food Funct.* **2021**, *12*(8), 3366-3380. doi:10.1039/D1FO00122A
26. Jesenak, M.; Hrubisko, M.; Majtan, J.; Rennerova, Z.; Banovcin, P. Anti-allergic effect of Pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Phytother. Res. PTR.* **2014**, *28*(3), 471-474. doi: 10.1002/ptr.5020
 27. Talbott, S.M.; Talbott, J.A. 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: 10.1080/07315724.2012.10720441
 28. Arslan, A.; Kaplan, M.; Duman, H.; et al. Bovine Colostrum and Its Potential for Human Health and Nutrition. *Front. Nutr.* **2021**, *8*, Art. No: 651721. doi: 10.3389/fnut.2021.651721
 29. Playford, R.J.; Weiser, M.J. Bovine Colostrum: Its Constituents and Uses. *Nutrients* **2021**, *13*(1), Art. No: 265. doi: 10.3390/nu13010265
 30. Baśkiewicz-Hałas, M.; Stachowska, E.; Grochans, E.; et al. Moderate Dose Bovine Colostrum Supplementation in Prevention of Upper Respiratory Tract Infections in Medical University Students: A Randomized, Triple Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* **2023**, *15*(8), Art. No: 1925. doi: 10.3390/nu15081925
 31. Patiroğlu, T.; Kondolot, M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency. *Clin. Respir. J.* **2013**, *7*(1), 21-26. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00268.x
 32. Hałas, M.; Skonieczna-Żydecka, K.; Machaliński, B.; Bühner, L.; Baśkiewicz-Hałas, M. Six Weeks of Supplementation with Bovine Colostrum Effectively Reduces URTIs Symptoms Frequency and Gravity for Up to 20 Weeks in Pre-School Children. *Nutrients* **2023**, *15*(16), Art. No: 3626. doi: 10.3390/nu15163626
 33. Jones, A.W.; Cameron, S.J.S.; Thatcher, R.; Beecroft, M.S.; Mur, L.A.J.; Davison, G. Effects of bovine colostrum supplementation on upper respiratory illness in active males. *Brain Behav. Immun.* **2014**, *39*, 194-203. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.032
 34. Jones, A.W.; March, D.S.; Curtis, F.; Bridle, C. Bovine colostrum supplementation and upper respiratory symptoms during exercise training: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC. Sports Sci. Med. Rehabil.* **2016**, *8*, Art. No: 21. doi: 10.1186/s13102-016-0047-8
 35. Główska, N.; Durkalec-Michalski, K.; Woźniewicz, M. Immunological Outcomes of Bovine Colostrum Supplementation in Trained and Physically Active People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2020**, *12*(4), Art. No: 1023. doi: 10.3390/nu12041023
 36. Sinopoli, A.; Isonne, C.; Santoro, M.M.; Baccolini, V. The effects of orally administered lactoferrin in the prevention and management of viral infections: A systematic review. *Rev. Med. Virol.* **2022**, *32*(1), Art. No: e2261. doi: 10.1002/rmv.2261
 37. Berthon, B.S.; Williams, L.M.; Williams, E.J.; Wood, L.G. Effect of Lactoferrin Supplementation on Inflammation, Immune Function, and Prevention of Respiratory Tract Infections in Humans: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv. Nutr. Bethesda. Md.* **2022**, *13*(5), 1799-1819. doi: 10.1093/advances/nmac047
 38. Oda, H.; Wakabayashi, H.; Tanaka, M.; et al. Effects of lactoferrin on infectious diseases in Japanese summer: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Microbiol. Immunol. Infect. Wei. Mian. Yu. Gan. Ran. Za. Zhi.* **2021**, *54*(4), 566-574. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.010
 39. Chen, K.; Chai, L.; Li, H.; et al. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial. *Nutr. Burbank. Los Angel. Cty. Calif.* **2016**, *32*(2), 222-227. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.010
 40. Gualdi, L.; Mertz, S.; Gomez, A.M.; Ramilo, O.; Wittke, A.; Mejias, A. Lack of effect of bovine lactoferrin in respiratory syncytial virus replication and clinical disease severity in the mouse model. *Antiviral. Res.* **2013**, *99*(2), 188-195. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.013
 41. Vitetta, L.; Coulson, S.; Beck, S.L.; Gramotnev, H.; Du, S.; Lewis, S. The clinical efficacy of a bovine lactoferrin/whey protein Ig-rich fraction (Lf/IgF) for the common cold: a double blind randomized study. *Complement. Ther. Med.* **2013**, *21*(3), 164-171. doi: 10.1016/j.ctim.2012.12.006
 42. Ciesielska-Figlon, K.; Wojciechowicz, K.; Wardowska, A.; Lisowska, K.A. The Immunomodulatory Effect of *Nigella sativa*. *Antioxid. Basel. Switz.* **2023**, *12*(7), Art. No: 1340. doi: 10.3390/antiox12071340
 43. Hannan, MdA.; Rahman, MdA.; Sohag, AAM. et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients* **2021**, *13*(6), Art. No: 1784. doi: 10.3390/nu13061784
 44. Ojueromi, O.O.; Oboh, G.; Ademosun, A.O. Black Seed (*Nigella sativa*): A Favourable Alternative Therapy for Inflammatory and Immune System Disorders. *Inflammopharmacol.* **2022**, *30*(5), 1623-1643. doi: 10.1007/s10787-022-01035-6
 45. Montazeri, R.S.; Fatahi, S.; Sohoul, M.H.; et al. The effect of nigella sativa on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Food Biochem.* **2021**, *45*(4), Art. No: e13625. doi: 10.1111/jfbc.13625
 46. Kavyani, Z.; Musazadeh, V.; Golpour-Hamedani, S.; Moridpour, A.H.; Vajdi, M.; Askari, G. The effect of *Nigella sativa* (black seed) on biomarkers of inflammation and oxidative stress: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacol.* **2023**, *31*(3), 1149-1165. doi: 10.1007/s10787-023-01213-0
 47. Salem, A.; Bamosa, A.; Alam, M.; et al. Effect of *Nigella sativa* on general health and immune system in young healthy volunteers; a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial.

- F1000Research* 2021, 10, Art. No: 1199. doi: 10.12688/f1000research.73524.2
48. Koshak, A.E.; Koshak, E.A.; Mobeireek, A.F.; et al. Nigella sativa for the treatment of COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.* 2021, 61, Art. No: 102769. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102769
 49. Ashraf, S.; Ashraf, S.; Ashraf, M.; et al. Honey and Nigella sativa against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multicenter placebo-controlled randomized clinical trial. *Phytother. Res. PTR.* 2023, 37(2), 627-644. doi: 10.1002/ptr.7640
 50. Bin Abdulrahman, K.A.; Bamosa, A.O.; Bukhari, A.I.; et al. The Effect of Short Treatment with Nigella Sativa on Symptoms, the Cluster of Differentiation (CD) Profile, and Inflammatory Markers in Mild COVID-19 Patients: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19(18), Art. No: 11798. doi: 10.3390/ijerph191811798
 51. Dibrange, E.; Peshev, D.; Loedolff, B.; Van den Ende, W. Fructans as Immunomodulatory and Antiviral Agents: The Case of Echinacea. *Biomolecules.* 2019, 9(10), Art. No: 615. doi: 10.3390/biom9100615
 52. Burlou-Nagy, C.; Bănică, F.; Jurca, T.; et al. Echinacea purpurea (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review. *Plants Basel Switz.* 2022, 11(9), Art. No: 1244. doi:10.3390/plants11091244
 53. Ahmadi, F.; Kariman, K.; Mousavi, M.; Rengel, Z. Echinacea: Bioactive Compounds and Agronomy. *Plants (Basel).* 2024, 13(9), Art. No: 1235. doi: 10.3390/plants13091235
 54. Bruni, R.; Brighenti, V.; Caesar, L.K.; Bertelli, D.; Cech, N.B.; Pellati, F. Analytical methods for the study of bioactive compounds from medicinally used Echinacea species. *J Pharm Biomed Anal.* 2018, 160, 443-477. doi: 10.1016/j.jpba.2018.07.044
 55. Ogal, M.; Johnston, S.L.; Klein, P.; Schoop, R. Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *Eur. J. Med. Res.* 2021, 26(1), Art. No: 33. doi: 10.1186/s40001-021-00499-6
 56. Barth, A.; Hovhannisyanyan, A.; Jamalyan, K.; Narimanyan, M. Antitussive effect of a fixed combination of Justicia adhatoda, Echinacea purpurea and Eleutherococcus senticosus extracts in patients with acute upper respiratory tract infection: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2015, 22(13), 1195-1200. doi: 10.1016/j.phymed.2015.10.001
 57. Mesri, M.; Esmaeili, Saber, S.S.; Godazi, M.; et al. The effects of combination of Zingiber officinale and Echinacea on alleviation of clinical symptoms and hospitalization rate of suspected COVID-19 outpatients: a randomized controlled trial. *J. Complement. Integr. Med.* 2021, 18(4), 775-781. doi: 10.1515/jcim-2020-0283
 58. Abdel-Naby, Awad, O.G. Echinacea can help with Azithromycin in prevention of recurrent tonsillitis in children. *Am. J. Otolaryngol.* 2020, 41(4), Art. No: 102344. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102344
 59. David, S.; Cunningham, R. Echinacea for the prevention and treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Med.* 2019, 44, 18-26. doi: 10.1016/j.ctim.2019.03.011
 60. Karsch-Völk, M.; Barrett, B.; Kiefer, D.; Baue, R.; Ardjomand-Woelkart, K.; Linde, K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, 2014(2), Art. No: 000530. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3
 61. Haefeli, W.E.; Carls, A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2014, 10(3), 359-377. doi: 10.1517/17425255.2014.873786
 62. Rombolà, L.; Scuteri, D.; Marilisa, S.; et al. Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs: Their Mechanisms and Clinical Relevance. *Life* 2020, 10(7), Art. No: 106. doi: 10.3390/life10070106
 63. Zuhendri, F.; Perera, C.O.; Tandean, S.; et al. The Potential Use of Propolis as a Primary or an Adjunctive Therapy in Respiratory Tract-Related Diseases and Disorders: A Systematic Scoping Review. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* 2022, 146, Art. No: 112595. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112595
 64. Zuhendri, F.; Lesmana, R.; Tandean, S.; et al. Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis. *Mol. Basel. Switz.* 2022, 27(23), Art. No: 8473. doi: 10.3390/molecules27238473
 65. Esposito, C.; Garzarella, E.U.; Bocchino, B.; et al. A standardized polyphenol mixture extracted from poplar-type propolis for remission of symptoms of uncomplicated upper respiratory tract infection (URTI): A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2021, 80, Art. No: 153368. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153368
 66. Dilokthornsakul, W.; Kosiyaporn, R.; Wuttipongwaragon, R.; Dilokthornsakul, P. Potential effects of propolis and honey in COVID-19 prevention and treatment: A systematic review of in silico and clinical studies. *J. Integr. Med.* 2022, 20(2), 114-125. doi: 10.1016/j.joim.2022.01.008
 67. Arentz, S.; Hunter, J.; Khamba, B.; et al. Honeybee products for the treatment and recovery from viral respiratory infections including SARS-COV-2: A rapid systematic review. *Integr. Med. Res.* 2021, 10, Art. No: 100779. doi: 10.1016/j.imr.2021.100779
 68. Silveira, M.A.D.; De Jong, D.; Berretta, A.A.; et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* 2021, 138, Art. No: 111526. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111526
 69. Di Pierro, F.; Colombo, M.; Zanvit, A.; Risso, P.; Rottoli, A.S. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc. Patient*

- Saf. 2014, 6, 15-20. doi: 10.2147/DHPS.S59665
70. Bertuccioli, A.; Gervasi, M.; Annibalini, G.; et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in supporting the mucosal immune function of active young subjects: A randomised double-blind study. *Front. Immunol.* **2023**, *14*, Art. No: 1129060. doi: 10.3389/fimmu.2023.1129060
 71. Babina, K.; Salikhova, D.; Polyakova, M.; et al. The Effect of Oral Probiotics (*Streptococcus Salivarius* k12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients* **2022**, *14*(5), Art. No: 1124. doi: 10.3390/nu14051124
 72. Laws, G.L.; Hale, J.D.F.; Kemp, R.A. Human Systemic Immune Response to Ingestion of the Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12. *Probiotics Antimicrob. Proteins* **2021**, *13*(6), 1521-1529. doi: 10.1007/s12602-021-09822-3
 73. Di Pierro, F.; Colombo, M.; Giuliani, M.G.; et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2016**, *20*(21), 4601-4606.
 74. Karpova, E.P.; Karpycheva, I.E.; Tulupov, D.A. Prophylaxis of chronic adenoiditis in the children. *Vestn. Otorinolaringol.* **2015**, *80*(6), 43-45. doi: 10.17116/otorino201580643-45
 75. Doyle, H.; Pierse, N.; Tiatia, R.; Williamson, D.; Baker, M.; Crane, J. Effect of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Group A *Streptococcus* Pharyngitis: A Pragmatic Trial in Schools. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2018**, *37*(7), 619-623. doi: 10.1097/INF.00000000000001847
 76. Beran, J.; Šalapová, E.; Špajdel, M. Isopranosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC. Infect. Dis.* **2016**, *16*(1), Art. No: 648. doi: 10.1186/s12879-016-1965-5
 77. Lao, Z gang.; Wu, H.; Wang, S ning.; Song, F.; Ru, H yao.; Dai, L cheng. Amelioration of inflammatory reaction in patients with severe sepsis with inosine. *Zhonghua. Wei. Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. Xue.* **2013**, *25*(4), 204-206. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.006
 78. Lee, D.K.; Park, S.; Long, N.P.; et al. Research Quality-Based Multivariate Modeling for Comparison of the Pharmacological Effects of Black and Red Ginseng. *Nutrients* **2020**, *12*(9), Art. No: 2590. doi: 10.3390/nu12092590
 79. Ratan, Z.A.; Youn, S.H.; Kwak, Y.S.; et al. Adaptogenic effects of *Panax ginseng* on modulation of immune functions. *J. Ginseng Res.* **2021**, *45*(1), 32-40. doi: 10.1016/j.jgr.2020.09.004
 80. Mancuso, C.; Santangelo, R. *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius*: From pharmacology to toxicology. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *107*, 362-372. doi:10.1016/j.fct.2017.07.019
 81. Park, S.Y.; Park, J.H.; Kim, H.S.; et al. Systems-level mechanisms of action of *Panax ginseng*: a network pharmacological approach. *J. Ginseng Res.* **2018**, *42*(1), 98-106. doi: 10.1016/j.jgr.2017.09.001
 82. Kim, J.S. Investigation of Phenolic, Flavonoid, and Vitamin Contents in Different Parts of Korean Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *Prev. Nutr. Food Sci.* **2016**, *21*(3), 263-270. doi: 10.3746/pnf.2016.21.3.263
 83. Cho, Y.J.; Son, H.J.; Kim, K.S. A 14-week randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ginseng polysaccharide (Y-75). *J. Transl. Med.* **2014**, *12*, Art. No: 283. doi: 10.1186/s12967-014-0283-1
 84. Antonelli, M.; Donelli, D.; Firenzuoli, F. Ginseng integrative supplementation for seasonal acute upper respiratory infections: A systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Med.* **2020**, *52*, Art. No: 102457. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102457
 85. Yoon, J.; Park, B.; Kim, H.; Choi, S.; Jung, D. Korean Red Ginseng Potentially Improves Maintaining Antibodies after COVID-19 Vaccination: A 24-Week Longitudinal Study. *Nutrients* **2023**, *15*(7), Art. No: 1584. doi: 10.3390/nu15071584
 86. Lee, S.O.; Lee, S.; Kim, S.J.; Rhee, D.K. Korean Red Ginseng enhances pneumococcal Δpep27 vaccine efficacy by inhibiting reactive oxygen species production. *J. Ginseng Res.* **2019**, *43*(2), 218-225. doi: 10.1016/j.jgr.2017.11.007
 87. Yin, J.; Xu, B.; Zeng, X.; Shen, K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* **2018**, *54*, 198-209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
 88. Cao, C.; Wang, J.; Li, Y.; et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*(5), Art. No: 13981. doi: 10.1111/ijcp.13981
 89. Troiano, G.; Messina, G.; Nante, N. Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev. Med. Hyg.* **2021**, *62*(2), E564-E573. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1734
 90. Zhang, W.; Huang, J.; Liu, H.; Wen, X.; Zheng, Q.; Li, L. Whether Immunostimulants Are Effective in Susceptible Children Suffering From Recurrent Respiratory Tract Infections: A Modeling Analysis Based on Literature Aggregate Data. *J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *62*(2), 245-253. doi: 10.1002/jcph.1969
 91. Esposito, S.; Bianchini, S.; Bosis, S.; et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J. Transl. Med.* **2019**, *17*(1), Art. No: 284. doi: 10.1186/s12967-019-2040-y
 92. Souza, F.C.; de Mocellin, M.; Ongaratto, R.; et al. OM-85 BV for primary prevention of recurrent airway infections: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Einstein. Sao. Paulo. Braz.* **2020**,

18, Art. No: eAO5262. doi: 10.31744/einstein_journal/2020AO5262

93. Esposito, S.; Marchisio, P.; Prada, E.; et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine* 2014, 32(22), 2546-2552. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055