

Goimmune Strong – organisma aizsargspējām pret elpceļu vīrusu un bakteriālām infekcijām

Anna Ramata-Stunda, Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes Mikrobioloģijas un biotehnoloģijas katedras pētniece

Zaiga Petriņa, Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes Mikrobioloģijas un biotehnoloģijas katedras zinātniskā asistente

Vizma Nikolajeva, Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes Mikrobioloģijas un biotehnoloģijas katedras asociētā profesore

Diāna Kulikova, *Dr. biol.*, Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskā institūta "BIOR" Mikrobioloģijas un patoloģijas laboratorijas vecākā eksperte

Elpceļu infekciju izraisītāji

Elpceļu infekcijas ir plaši izplatītas primārās aprūpes un ģimenes ārstu praksēs, jo ir visbiežāk diagnosticētās slimības. Elpceļu infekcijas izraisa dažādas baktērijas, vīrusi, retāk raugi un citas sēnes. Biežākie elpceļu infekciju izraisītāji ir *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*. Šīs baktērijas ir biežākās bakteriālās pneimonijas un bronhīta izraisītājas. *S. pyogenes* un *S. aureus* izraisa arī faringītu un laringītu. *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* un *H. influenzae* var būt iesaistīti otīta patogēnē. [1,2,3]

Bakteriāla elpceļu infekcija ir bieži sastopama komplikācija pēc primārās infekcijas ar elpceļu vīrusiem, piemēram, gripas vīrusiem, rinovīrusiem, koronavīrusiem. Jāuzsver, ka nereti smaga slimības gaita un augsta mirstība ir raksturīga tieši pēc vīrusu infekcijām sekojošajām bakteriālām saslimšanām, īpaši pneimonijai. Piemēram, 1918., 1957. un 2009. gada gripas pandēmiju laikā lielākā daļa smago saslimšanu un nāves gadījumu cēlonis bija sekundāra bakteriāla pneimonija, ko izraisīja baktērijas *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* un *H. influenzae*. Pastāv dažādi mehānismi, kā vīrusu infekcijas veicina bakteriālo infekciju attīstību elpceļos. Vīrusu izraisītie bojājumi elpceļu epitēlijā atvieglo baktēriju piesaistīšanos un audu kolonizāciju. Tajā pašā laikā vīrusa infekcijas radītās izmaiņas imūnajā atbildē, piemēram, citokīnu un citu signālmolekulu ekspresijā, alveolāro makrofāgu dzīvotspējā un funkcionalitātē, samazina organisma spējas cīnīties ar patogēnu. [4,5,6]

Antibiotikas un jaunu antimikrobiālu līdzekļu meklējumi

Bez medikamentiem, kas atvieglo slimības simptomus, piemēram, klepu, drudzi,

elpceļu infekciju, terapijā plaši izmanto antibiotikas. Dažādām antibiotikām ir atšķirīgi iedarbības mehānismi. Penicilīnu un cefalosporīnu grupas antibiotikas, kā arī vankomicīns bloķē baktēriju šūnas sienas sintēzi. Aminoglikozīdi, tetraciklīni, makrolīdi, hloramfenikols un klindamicīns iedarbojas uz baktēriju ribosomām un kavē proteīnu sintēzi. Kvinoloni un rifamicīns iedarbojas uz nukleīnskābju sintēzi. Sulfonamīdi inhibē šūnai nepieciešamās folskābes sintēzi. Elpceļu infekciju gadījumā visbiežāk izmantotās antibiotikas ir amoksicilīns, amoksiklāvs (amoksicilīna un klavulānskābes kombinācija), azitromicīns un klaritromicīns. Lai arī ir pieejamas dažādu grupu antibiotikas ar atšķirīgiem iedarbības mehānismiem, problēmas esošo antibiotiku izmantošanā rada arvien pieaugoša antibiotiku rezistence. Multirezistentu baktēriju celmu sastopamība lielā mērā ir neatbilstošas antibiotiku lietošanas rezultāts. Nepieciešamība iedarboties uz šādiem multirezistentiem infekciju izraisītājiem, kā arī jaunu patogēnu parādīšanās liek gan pārvērtēt antibiotiku izvēli un lietošanas nepieciešamību, gan veicina jaunu antimikrobiālu savienojumu meklējumus. [7]

Perspektīvs jaunu antimikrobiālu produktu avots ir augu valsts. Īpaša interese ir par augu sekundārajiem metabolītiem – specifiskiem bioloģiski aktīviem savienojumiem. Pie šādiem savienojumiem pieder galvenokārt flavonoīdi, tanīni, alkaloīdi, terpenoīdi, kvinoni. Šādi savienojumi vai nu attīrītā veidā, vai ekstraktu formā ir viegli iegūstami no ārstniecības un pārtikā izmantojamiem augiem. Katrā no šīm grupām jau šobrīd ir raksturoti pat vairāki tūkstoši augu valstī sastopamu savienojumu un pēdējās desmitgades veikts būtisks ieguldījums to bioloģiskās aktivitātes izpētē. Lielai daļai savienojumu vai to maisījumu ir pierādīta antimikrobiāla aktivitāte, nereti šādiem ekstraktiem piemīt arī spēcīga antioksidatīva un pretiekaisuma iedarbība. Augu izcelsmes izejvielu antimikrobiālā aktivitāte ir interesanta arī ar to, ka,

atšķirībā no antibiotikām, tikai retos gadījumos ir novērota rezistences veidošanās pret augu sekundārajiem metabolītiem. Dažādu augu izcelsmes antimikrobiālo savienojumu iedarbības mehānismi joprojām tiek pētīti. Zināms, ka augu sekundārie metabolīti galvenokārt iedarbojas uz šūnas membrānu, to bojājot. Taču vairāki pētījumi norāda arī uz spēju traucēt nukleīnskābju sintēzi, kavēt baktēriju pamatvielmaiņu, koagulēt citoplazmas komponentus, traucēt starpšūnu komunikāciju, īpaši – saistībā ar biofilmu veidošanu. Augu ekstraktus varētu izmantot arī atsevišķu infekciju profilaksē vai ārstēšanā, taču augstākas efektivitātes sasniegšanai nereti tiek veidotas dažādu augu izejvielu kombinācijas. Vairākiem augu izcelsmes antimikrobiālajiem savienojumiem ir raksturota sinerģija ar antibiotikām, līdz ar to tie var tikt lietoti kombinācijā ar standarta antibiotiku terapiju, nodrošinot augstāku efektivitāti. [8,9,10]

Kas ir Goimmune Strong sastāvā un kā tas iedarbojas

Goimmune Strong izstrādē tika izmantotas gan jau uzkrātās zināšanas par augu izcelsmes antimikrobiāliem un pretiekaisuma savienojumiem, gan veikta plaša testēšana, lai atrastu iedarbīgāko izejvielu kombināciju. Ņemot vērā plašo izplatību, *Goimmune Strong* ir mērķēts aizsardzībai pret elpceļu infekcijām. Šī iemesla dēļ produkta izstrādē testēšanai tika izvēlēti mikroorganismi, kas visbiežāk izraisa šīs infekcijas – *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*. Produkta kompozīcijā, atlasot un savstarpēji kombinējot efektīvākās izejvielas, ir iekļauts olīvu lapu ekstrakts, sārtās tabeubijas mizas ekstrakts, Brazīlijas zaļais propoliss, kā arī cinks un organiskais selēns.

Olīvu (*Olea europaea*) lapas ir bagātas ar bioloģiski aktīviem savienojumiem, īpaši flavonoīdiem, tanīniem. Olīvu lapu ekstrakts ir

spēcīgs antioksidants, kam piemīt pretiekaisuma iedarbība un hipoglikēmiska aktivitāte. Dominējošie savienojumi olīvu lapās ir kvercītīns, oleuropeīns, rutīns, luteolīns un to atvasinājumi. [11,12,13] Antimikrobiālā iedarbība pret patogēniem, tajā skaitā, pret *S. aureus* un metilicīna rezistentu *S. aureus*, olīvu lapu ekstraktam aprakstīta jau iepriekš. [14,15,16] Olīvu lapu ekstrakta sastāvā esošajam oleuropeīnam piemīt arī pretvīrusu aktivitāte, tajā skaitā pret elpceļu infekcijas izraisošiem vīrusiem. [17,18] Olīvu ekstraktos sastopamajai elenolskābei raksturīga iedarbība pret rinovīrusiem, herpes vīrusiem, dažādu tipu gripas un paragripas vīrusiem. Antivīrusu aktivitāte tiek īstenota ar dažādu iedarbības mehānismu starpniecību – olīvu ekstraktu sastāvā esošās bioloģiski aktīvās vielas spēj inhibēt vīrusu replikāciju, traucēt vīrusu daļiņu veidošanos un izkļūšanu no inficētajām šūnām, neitralizēt vīrusu transkriptāzes un proteāzes. [19]

Dienvidamerikā sastopamā koka sārtās tabebujas (*Tabebuia avellanedae*) mizai dažādos pētījumos ir parādīta antifungāla, antibakteriāla, pretvīrusu un pretiekaisuma iedarbība. Bioloģiskā aktivitāte tiek pamatota ar augstu saponīnu, flavonoīdu, kumarīnu un kvinonu klātbūtni. Specifisku savienojumu, lapahola un beta-lapahola, klātbūtne tiek saistīta tieši ar augstu antimikrobiālu aktivitāti, tajā skaitā arī pret multirezistentiem *S. aureus* celmiem. [20,21] Sārtās tabebujas mizas ekstraktvielām ir aprakstīta arī vīrusus inaktivējoša iedarbība, bloķējot enzīmus, kas iesaistīti vīrusu nukleīnskābju replikācijā. [22,23]

Brazīlijas zaļais propoliss ir bišu produkts, ko bites iegūst no augu sveķiem. To iegūst tikai vienā Brazīlijas reģionā lietus sezonas laikā no lauka rozmarīna. Tieši lauka rozmarīna sveķi un hlorofilu saturošie jaunie dzinumi, kā arī pilnībā neatvērušās mazās lapiņas piešķir īpašo zaļā propolisa krāsu un smaržu, nosaka ķīmisko sastāvu un tā īpašības. Tas ir bagāts ar flavonoīdiem, fenilpropanoīdiem, fenolskābju atvasinājumiem, terpēniem, vitamīniem un aminoskābēm,

bet galvenais komponents ir fenolskābes artepilīns C. Minētā aktīvā viela nav sastopama Eiropas bišu vāktajā propolisā. Artepilīnam C pierādīta stipra antibakteriāla aktivitāte, kā arī pretiekaisuma efekts mazās koncentrācijās. Propolisam ir pierādīta iedarbība pret dažādiem baktēriju un sēņu izcelsmes infekciju izraisītājiem. Zaļajā propolisā augstās koncentrācijās sastopamie kafijskābes atvasinājumi un fenilpropanoīdi atbild par tā augsto antioksidatīvo aktivitāti. Zaļā propolisa antimikrobiālā aktivitāte ir saistīta ar spēju traucēt mikroorganismu nukleīnskābju sintēzi. Propolis pastiprina antibiotiku iedarbību. Ar vairākām antibiotikām (hloramfenikolu, tetraciklīnu, neomicīnu) tam ir novērota sinerģija. [24] Propolisam un tā ekstraktiem ir aprakstīta arī pretvīrusu iedarbība. Ekstrakti un attīrīta propolisa sastāvā esošās vielas ir aktīvas pret 1. tipa herpes vīrusu, kā arī dažādiem rinovīrusiem, adenovīrusiem, koronavīrusiem. [25,26,27] Galvenie savienojumi, kas nodrošina antivīrusu iedarbību, ir flavonoīdi. Tie gan kavē vīrusu iekļūšanu šūnā, gan inhibē replikāciju. [28]

Cinkam un organiskajam selēnam ir būtiska loma normālas imūnsistēmas funkciju nodrošināšanā, kas palīdz pasargāt organismu no patogēniem. Cinkam bez pozitīvas ietekmes uz imūnsistēmu piemīt arī tieša pretvīrusu iedarbība, piemēram, pret gripas vīrusiem. [29] Arvien vairāk tiek uzsvērta selēna loma organisma aizsargspēju stiprināšanā pret elpceļu vīrusiem. [30,31]

Produkta izstrādes laikā veiktie antimikrobiālās iedarbības pētījumi, kas veikti Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskajā institūtā „BIOR” [32] un Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes Mikrobioloģijas un biotehnoloģijas katedrā [33], parāda, ka tieši ekstraktu, minerālvielu un Brazīlijas zaļā propolisa kombinācijai piemīt augstākā aktivitāte, nevis atsevišķi kādam no kompozīcijas komponentiem. Kombinācijai ir pierādīta spēja inhibēt *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* un *H. influenzae* – baktericīdu iedarbību *in vitro* tā uzrāda jau pie koncentrācijas, kas ir vairākas

1. tabula | **Goimmune Strong sastāvā esošās aktīvo vielu kombinācijas antimikrobiālā aktivitāte**

Mikroorganismu kultūra									
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
0,78 mg/ml	1,56 mg/ml	12,5 mg/ml	12,5 mg/ml	>50 mg/ml	>50 mg/ml	3,13 mg/ml	12,5 mg/ml	1,56 mg/ml	1,56 mg/ml

MIC – minimālā inhibējošā koncentrācija, MBC – minimālā baktericīdā koncentrācija



silvanols

UNIKĀLA KOMPOZĪCIJA
PIEAUGUŠO
IMUNITĀTEI



ZINĀTNISKI PAMATOTA
IEDARBĪBA

ANTIBAKTERIĀLĀ

PRETVĪRUSU

PRETIEKAISUMA

ANTIOKSIDATĪVĀ

Sastāvā zaļais propoliss, tabebujas mizas un olīvu lapu ekstrakti, cinks, selēns. Cinks un selēns veicina normālu imūnsistēmas darbību.



www.silvanols.lv

UZTURA BAGĀTINĀTĀJS.
UZTURA BAGĀTINĀTĀJS NEAIZSTĀJ
PILNVĒRTĪGU UN SABALANSĒTU UZTURU

reizes zemāka nekā vienā kapsulā iekļautai devai (kompozīcijas antimikrobiālo aktivitāti raksturojoši dati apkopoti 1. tabulā).

Visaugstākā aktivitāte kombinācijai ir pret *S. aureus* un *S. pneumoniae*. Tas pierāda dažādo izejvielu sinerģisko un iedarbību pastiprinošo efektu. Svarīgi, ka produkta kompozīcijai ir novērtēta arī sinerģija ar elpceļu infekciju gadījumos plaši izmantotajām antibiotikām – klaritromicīnu, amoksiklāvu un azitromicīnu. Visu trīs antibiotiku gadījumā sinerģisks efekts novērots pret *H. influenzae*. Pret *S. aureus* sinerģija konstatēta ar

klaritromicīnu un azitromicīnu. Sinerģiju raksturojošie frakcionēto inhibējošo koncentrāciju indeksi (*FICI* – *fractional inhibitory concentration index*) un to vērtību interpretācija norādīta 2. tabulā.

Pētījumu rezultāti apliecina *Goimmune Strong* augsto antimikrobiālo aktivitāti pret elpceļu infekcijas izraisošām baktērijām, turklāt iedarbība pret diviem no biežākajiem infekciju izraisītājiem ir sinerģiska ar šo infekciju gadījumos izmantotajām antibiotikām. Jāuzsver, ka produkta kompozīcijā izmantotajām izejvielām ir zinātniskajos pēti-

jumos pierādīta spēcīga antioksidatīva, pretvīrusu un pretiekaisuma iedarbība.

Rezumējot, *Goimmune Strong* kompozīcijai piemīt četri būtiski efekti, lai novērstu elpceļu vīrusu infekcijas, to bakteriālas komplikācijas un mazinātu izpausmes infekcijas laikā: imūnstimulējošs, pretvīrusu, antibakteriāls efekts un sinerģija ar antibiotikām, ko lieto elpceļu bakteriālo infekciju ārstēšanai.

Pētījumu rezultātu pielietojums praksē:

- *Goimmune Strong* var lietot elpceļu vīrusu infekciju profilaksei un ātrākai veselības atgūšanai saslimšanas gadījumā;
- bakteriālo komplikāciju gadījumā, lietojot antibiotikas un *Goimmune Strong*, kompozīcija var sniegt papildus antibakteriālo iedarbību, pateicoties tās sinerģiskajam efektam. Tā ir *Goimmune Strong* pievienotā vērtība ātrākam atveseļošanās procesam;
- dabas antibakteriālo vielu lietošana ir viena no iespējamajām stratēģijām, lai mazinātu pārmērīgu antibiotiku lietošanu un mikroorganismu rezistences attīstību populācijā.

Goimmune Strong sastāvā esošās aktīvo vielu kombinācijas sinerģijas ar antibiotikām novērtējums. *FICI* – frakcionētais inhibējošās koncentrācijas indekss; rezultāti interpretēti, izmantojot trīs atšķirīgas metodes.

2. tabula

Antibiotika	Mikroorganismu kultūra					
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Haemophilus influenzae</i>	
	FICI	Interpretācija	FICI	Interpretācija	FICI	Interpretācija
Azitromicīns	0,28	Sinerģija ^{a,b,c}	1,50	Nav mijiedarbības ^{a,b,c}	0,37	Sinerģija ^{a,b,c}
Klaritromicīns	0,09	Sinerģija ^{a,b,c}	0,53	Aditīvs efekts ^a ; nav mijiedarbības ^b ; sinerģija ^c	0,38	Sinerģija ^{a,b,c}
Amoksiklāvs	1,00	Aditīvs ^a , komutatīvs efekts ^c ; nav mijiedarbības ^b	1,00	Aditīvs ^a , komutatīvs efekts ^c ; nav mijiedarbības ^b	0,38	Sinerģija ^{a,b,c}

^a EUCAST, 2000 [34]; ^b Odds FC, 2003 [35]; ^c Fratini F. et al. 2017 [36].

Literatūra

- Barker B.L., Brightling C. Pharmacological treatment of bacterial infections of the respiratory tract. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 19.2 (2018): 72-75.
- Man W.H., van Houten M.A., Mérelle M.E., et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):417-426. doi:10.1016/S2213-2600(18)30449-1
- Bruyndonckx R, Stuart B, Little P, et al. Amoxicillin for acute lower respiratory tract infection in primary care: subgroup analysis by bacterial and viral aetiology. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(8):871-876. doi:10.1016/j.cmi.2017.10.032
- Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:30-35. doi:10.1016/j.mib.2016.11.003
- Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front Immunol.* 2018; 9:2640. doi:10.3389/fimmu.2018.02640
- Manna S., Baidara P., Mandal S.M. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.003>
- Barker B.L., Brightling C. Pharmacological treatment of bacterial infections of the respiratory tract. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 19.2 (2018): 72-75.
- Radulović N.S., Blagojević .PD, Stojanović-Radić ZZ, Stojanović NM. Antimicrobial plant metabolites: structural diversity and mechanism of action. *Curr Med Chem.* 2013; 20(7): 932-952.
- Daglija M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol.* 2012; 23(2):174-181. doi:10.1016/j.copbio.2011.08.007
- Compean K.L., Ynalvez A.R. Antimicrobial activity of plant secondary metabolites: A review. *Research Journal of Medicinal Plant*, 2014; 8(5): 204-213
- Kirtsakis K, Kontominas MG, Kontogiorgis C, et al. Composition and antioxidant activity of olive leaf extracts from greek olive cultivars. *J Am Oil Chem Soc* 2010; 87, 369-376.
- Pereira AP, Ferreira IC, Marcelino F, et al. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules* 2007; 12(5):1153-1162. doi:10.3390/12051153
- Kontogianni VG, Charisiadis P, Margianni E, Lamari FN, Gerothanassis IP, Tzakos AG. Olive leaf extracts are a natural source of advanced glycation end product inhibitors. *J Med Food.* 2013; 16(9):817-822. doi:10.1089/jmf.2013.0016
- Liu Y, McKeever LC, Malik NS. Assessment of the antimicrobial activity of olive leaf extract against foodborne bacterial pathogens. *Front Microbiol.* 2017; 8:113. doi:10.3389/fmicb.2017.00113
- Markin D, Duek L, Berdicevsky I. In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses* 2003; 46(3-4):132-136.
- Sudjana AN, D'Orazio C, Ryan V, et al. Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(5):461-463
- Ma SC, He ZD, Deng XL, But PP, Ooi VE, Xu HX, Lee SH, Lee SF. In vitro evaluation of secoiridoid glucosides from the fruits of *Ligustrum lucidum* as antiviral agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001; 49(11):1471-1473.
- Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Sci Pharm.* 2010; 78(2):133-154. doi:10.3797/scipharm.0912-18
- Khan Y, et al. *Olea europaea*: a phyto-pharmacological review. *Pharmacognosy Reviews* 1.1 (2007): 114-118.
- Pereira EM, Machado Tde B, Leal IC, et al. *Tabebuia avellanaeae* naphthoquinones: activity against methicillin-resistant staphylococcal strains, cytotoxic activity and in vivo dermal irritability analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006; 5:5. doi:10.1186/1476-0711-5-5
- Neto JAR, et al. Using the plants of Brazilian Cerrado for wound healing: From traditional use to scientific approach. *Journal of Ethnopharmacology* 2020; 112547.
- Brandão GC, et al. Antiviral activities of plants occurring in the state of Minas Gerais, Brazil: Part 2. Screening *Bignoniaceae* species. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 20.5 (2010): 742-750.
- Sun Z, Ostrikov K. Future antiviral surfaces: Lessons from COVID-19 pandemic. *Sustainable Materials and Technology.* 2020; 25:e00203. doi:10.1016/j.susmat.2020.e00203
- Oryan AEA, Moshiri A. Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 98 (2018): 469-483.
- Schnitzler P, Neuner A., Nolkemper S., et al. Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds [published correction appears in *Phytother Res.* 2010; 24(4):632]. *Phytother Res.* 2010; 24 Suppl 1:S20-S28. doi:10.1002/ptr.2868
- Kwon M.J., Shin H.M., Perumalsamy H., Wang X., Ahn Y.-J. Antiviral effects and possible mechanisms of action of constituents from Brazilian propolis and related compounds. *Journal of Apicultural Research* 2020, 59:4, 413-425. doi:10.1080/00218839.2019.1695715
- Huleihel M., Isanu V. Anti-herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis. *The Israel Medical Association Journal* 2002; 4(11 Suppl):923-927.
- Siheri W., Alenezi S., Tusiimire J., Watson D.G. The chemical and biological properties of propolis. *Bee Products - Chemical and Biological Properties* 2017; 137-178. doi:10.1007/978-3-319-59689-1_7
- Read S.A., Obeid S., Ahlenstiel C., Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019; 10(4):696-710. doi:10.1093/advances/nmz013
- Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhal MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015; 6(1):73-82. doi:10.3945/an.114.007575
- de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutrition Reviews* 2020 Jul. doi:10.1093/nutri/nuaa067
- Pētījums "Augu ekstraktu antimikrobiālās aktivitātes izpēte", izpildītājs: D.Kulikovska, Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskais institūts "BIOR" Mikrobioloģijas un patoloģijas laboratorija, 09.12.2019.
- Pētījums "Augu ekstraktu kompozīcijas antibakteriāla efekta sinerģijas ar antibiotikām novērtējums", izpildītāji: V. Nikolajeva, Z.Petriņa, Latvijas Universitāte, Bioloģijas fakultāte, Mikrobioloģijas un biotehnoloģijas katedra, 18.09.2020.
- EUCAST. Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6, 503-508.
- Odds F.C. Synergy, antagonism and what the checkerboard puts between them. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52, 1.
- Fratini F., Mancini S., Turchi B., Friscia E., Pistelli L., Giusti G., Cerri D. A novel interpretation of the Fractional Inhibitory Concentration Index: the case *Origanum vulgare* L. and *Leptospermum scoparium* J. R. et G. Forst essential oils against *Staphylococcus aureus* strains. *Microbiol Res.* 2017; 195, 11-17.