

Il sistema immunitario e le malattie respiratorie invernali: non solo COVID-19

Gianfranco Trapani

¹ Medico Pediatra, Sanremo (IM)

Nell'uomo sia la salute sia la malattia sono condizioni complesse e non esiste una relazione univoca tra comportamenti salutistici e salute come non esiste tra germi patogeni e malattia. La risposta immunitaria segue le leggi stocastiche, ovvero il sistema reagisce alle variabili probabilistiche esterne che lo influenzano in modo casuale e l'insieme di queste variabili provoca delle reazioni alle malattie ogni volta diverse. La diversità e la casualità della reazione allo stesso stimolo infettivo sono state dimostrate anche nei gemelli monozigoti, ovvero individui geneticamente identici. Ad aumentare questa variabilità di risposta ci sono poi le caratteristiche genetiche (geni HLA), e i geni dell'immunità innata, diversi in ogni persona ^{1,2}.

Un esempio per tutti è il modo con il quale la pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19), si è diffusa nelle popolazioni. È nozione comune come la malattia si sia manifestata in modo diverso, nelle stesse fasce di popolazione. Nelle persone anziane è una patologia devastante, eppure molti ultrasessantenni l'hanno superata. Tra i giovani è meno aggressiva, eppure non sono mancate le vittime o circostanze in cui si è prodotta di conseguenza una sindrome infiammatoria multi-sistemica, ovvero la *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C), che è una condizione in cui diverse parti del corpo possono essere coinvolte in una

reazione infiammatoria, inclusi cuore, polmoni, reni, cervello, pelle, occhi e/o organi gastrointestinali. Ancora: in alcuni casi ha colpito un solo membro della famiglia, magari il più giovane, mentre il più anziano non è stato contagiato pur vivendo nello stesso ambiente. Insomma, una malattia sconosciuta e difficile da classificare, ma che sotto un certo punto di vista non è diversa da tante altre ³.

Il sistema immunitario innato e adattativo, dal neonato all'adulto all'anziano, ha consentito alla nostra specie di evolversi nei millenni, il suo corretto funzionamento dipende dall'ambiente nel quale si nasce e si vive, dalla nutrizione, dallo stile di vita, dalla genetica e dall'espressione del fenotipo. L'essere umano vive in un ambiente sfavorevole alla sua sopravvivenza e nel corso dell'evoluzione ha progressivamente modificato le sue competenze immunitarie. Sono circa 1600 i geni coinvolti nel controllo della risposta immunitaria e, poiché ogni gene ha una espressione fenotipica diversa, i miliardi di persone che vivono sulla Terra hanno un comportamento immunologico diverso, pur con similitudini di base ¹.

Per decenni, gli *Archaea* sono stati erroneamente classificati come batteri a causa della loro morfologia procariotica. La filogenesi molecolare alla fine ha rivelato che

gli *Archaea*, come i batteri e gli eucarioti, sono un dominio fondamentalmente distinto della vita. Le analisi del genoma hanno confermato che gli *Archaea* condividono molte caratteristiche con gli eucarioti, in particolare nell'elaborazione delle informazioni ⁴. Gli *Archaea* hanno funzioni e caratteristiche uniche, come la metanogenesi e la composizione del loro involucro cellulare, mentre altre sono condivise con gli altri domini della vita, sia attraverso l'ascendenza che attraverso il trasferimento genico orizzontale, anche con i batteri e gli eucarioti. **Lo scambio di materiale genetico è una delle principali forze trainanti per l'evoluzione del genoma attraverso l'albero della vita e ha un ruolo nell'adattamento e nel mantenimento della diversità.** Probabilmente il trasferimento genico ha avuto e ha un ruolo nell'evoluzione del patrimonio della reattività immunitaria anche della specie umana per l'adattamento e la gestione della diversità ⁵. Tutta l'ansia per il trasferimento genico nella replicazione virale, anche legata all'uso dei nuovi vaccini a mRNA, dovrebbe essere confrontata con queste informazioni per avere una visione più scientifica del problema.

Il primo ambiente ostile che incontriamo è in utero, il feto deve imparare a tollerare tutte le strutture estranee, e in questo caso proprio gli antigeni materni. Per questo lo

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite: Trapani G. Il sistema immunitario e le malattie respiratorie invernali: non solo COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(4):23-27.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

definiamo a torto immaturo, cioè incapace di rispondere alla presenza di sostanze estranee. Invece è tanto sofisticato e intelligente che comprende che in quei primi momenti della sua esistenza non conviene essere troppo solerti ma tollerare la presenza di sostanze estranee.

Ci sono ancora molti geni dei quali non conosciamo la funzione o il ruolo e che devono ancora essere classificati e studiati^{6,7}. Dopo la nascita, l'esposizione all'ambiente esterno aumenta in modo drammatico la presenza di antigeni e allora il modo di reagire cambia. Verso le malattie infettive la risposta inizia subito alla nascita (ed è più debole nei prematuri) e si attiva abbastanza rapidamente, con diversità nei vari distretti, e in base al tipo di alimentazione (latte materno o formulato) e alla biodiversità del microbiota a livello intestinale (quindi anche in base al tipo di parto, spontaneo o cesareo). Certamente in epoca neonatale le risposte alle infezioni virali e a quelle batteriche sono inferiori rispetto al resto della vita, ci sono carenze funzionali e quantitative nelle cellule presentanti l'antigene e nei fagociti. L'esposizione agli antigeni ambientali e alla colonizzazione microbica è associata alla riprogrammazione epigenetica delle cellule immunitarie e all'attivazione di meccanismi effettori e regolatori che assicurano la maturazione del sistema immunitario dipendente dall'età. Questa ritardata attivazione completa del sistema di immunità innata con i rischi connessi è il prezzo che paghiamo per riuscire a sopravvivere nell'ambiente materno e per tollerare la costruzione di un sistema immunitario maturo nei mesi e negli anni successivi alla nascita⁸. La maturazione dell'immunità innata e adattativa, associata alle vaccinazioni, ci consente di sopravvivere a molti rischi infettivi: tutti i contatti con virus, batteri, funghi e parassiti si trasformano in memoria immunologica, che migliora e aumenta nei bambini, nei giovani e negli adulti. Questa memoria adattativa persiste fino alla vecchiaia, anche se con un progressivo indebolimento¹. Il sistema immunitario quindi viene modificato e plasmato dalle successive infezioni, dalle vaccinazioni, dall'alimentazione, dall'ambiente nel quale

si vive. L'immunità innata e adattativa crescono e si sviluppano in modo adeguato in un bambino sano, ben nutrito e in un ambiente poco inquinato, sia in casa sia fuori. In particolare, la memoria immunitaria viene conservata per anni dalle cellule dei linfonodi, anche grazie all'azione delle cellule dendritiche: la mamma riesce a trasmettere al figlio la memoria immunitaria, e quindi aiutarlo a rispondere ad alcune malattie con gli anticorpi prodotti da infezioni contratte anche 30 anni prima³.

Il fenomeno “malattia” è sempre complesso, variegato e diverso. Non basta un germe a provocare un'infezione, ma ogni persona reagisce in modo diverso alle aggressioni dello stesso germe e in modo diverso manifesta la malattia. L'eziologia delle malattie è sempre multifattoriale e complessa, e allo stesso modo anche la terapia deve essere complessa. Per modulare e attivare il sistema immunitario non bastano i farmaci ma occorre un insieme di comportamenti: dalla terapia, allo stile di vita (attività fisica e nutrizione), a una reazione adeguata verso gli eventi stressanti, al riposo notturno adeguato e ristoratore, al rispetto e alla tutela dell'ambiente. **La competenza, la conoscenza e il coinvolgimento del medico non come puro prescrittore ma come educatore e come esempio possono influenzare il risultato e la salute del paziente**³.

Minerali e vitamine per la funzione immunitaria

Il sistema immunitario e la risposta infiammatoria sono essenziali nella gestione di tutte le infezioni virali e batteriche a qualunque età. Questo sistema nella forma innata e in quella adattativa risponde alla replicazione e alla diffusione delle infezioni virali e batteriche e ne controlla l'aggressione. La risposta infiammatoria, quando è esagerata, porta alla produzione massiva di citochine (“tempesta citochinica”), provoca risposte come vasculite, sindrome da distress respiratorio, shock settico e l'insufficienza multiorgano⁹. Non basta potenziare l'organismo per migliorare la sua risposta immunitaria all'infezione, ma è fondamentale che la risposta infiammatoria

dell'organismo non sia esagerata per prevenire il danno secondario. Oltre alle terapie classiche, si può pensare all'utilizzo di supplementi nutrizionali ad attività antivirale, immunostimolante e immunomodulante per migliorare la gestione dell'infezione, come avviene nelle malattie batteriche e in quelle virali, inclusa l'influenza e le malattie respiratorie invernali.

Nella complessità della risposta e quindi della terapia alle malattie dell'apparato respiratorio e non solo al COVID-19, ogni fase della risposta immunitaria è in stretta relazione con la presenza di alcuni micronutrienti, che hanno ruoli sinergici in base alla loro modalità d'azione. In particolare, le vitamine A, D, C, E e lo zinco, che sono necessarie per garantire l'integrità strutturale e funzionale della pelle e delle mucose, e formano la prima barriera chimica e fisica di difesa contro i patogeni invasori¹⁰. Inoltre, elementi come acido folico, ferro, rame selenio e magnesio in quantità adeguate migliorano processi di immunità innata e acquisita.

Un articolo a cura dell'Istituto Superiore di Sanità afferma che “non esistono evidenze scientifiche che dimostrino che assumere integratori alimentari prevenga l'insorgenza di malattie”, ma anche che “vi sono alcune prove che varie deficienze di micronutrienti – ad esempio, carenze di zinco, selenio, ferro, rame, acido folico e vitamine A, B6, C ed E – alterano le risposte immunitarie”¹¹. Infatti, **le persone con carenza di zinco hanno una maggiore suscettibilità a virus (compreso il SARS-CoV-2) e batteri**. I meccanismi immunologici attraverso i quali lo zinco modula una maggiore suscettibilità alle infezioni sono molteplici e tra questi la regolazione della barriera della pelle e la regolazione genica all'interno dei linfociti. Lo zinco è cruciale per lo sviluppo e la funzione normale delle cellule che mediano l'immunità aspecifica come i globuli bianchi neutrofilo e le cellule *natural killer*. La carenza di zinco influisce anche sullo sviluppo dell'immunità acquisita. Viene compromessa la crescita delle funzioni dei linfociti T e dei linfociti B per la produzione di citochine e di anticorpi e dell'attività fagocitaria dei macrofagi¹².

Il selenio, oligoelemento fonamen-

tale per il sistema immunitario, per la tiroide, per la sua azione antiossidante e antiinvecchiamento, protegge il sistema cardio-circolatorio e il sistema nervoso centrale. Si trova nei cibi di origine animale, in carne, pesce e molluschi, nelle uova, nei formaggi a pasta dura, nella frutta e nella verdura ma la quantità è correlata al contenuto di selenio presente nel terreno. **Il supplemento di selenio può essere utile nelle infezioni virali, nell'influenza, nell'infezione da SARS-CoV-2** e in tutte le malattie anche batteriche. Durante le infezioni sono state consigliate introduzioni di selenio fino a 200 µg/die (cioè, superiore alla RDA di 55 µg/die negli adulti. Mentre come prevenzione la supplementazione di selenio negli adulti di 50 o 100 µg al giorno per 15 settimane aumenta la produzione di IFN γ migliorando la reattività immunitaria. Il selenio anche associato a quantità adeguate di vitamine migliora i processi di attivazione dell'immunità innata e dell'immunità umorale e cellulare come la proliferazione, differenziazione e funzione dei linfociti¹³. L'azione della vitamina D sul sistema immunitario è estremamente complessa, è mediata da un recettore (recettore della vitamina D o VDR) che è espresso su numerose cellule coinvolte nella risposta immunitaria. **La vitamina D modula e controlla la risposta immunitaria, influenzando la secrezione di citochine e la funzionalità delle sottopopolazioni linfocitarie, sia direttamente che attraverso la modulazione della funzionalità delle cellule che devono riconoscere e presentare l'antigene, responsabile dell'espressione delle molecole necessarie per l'attivazione della risposta immunitaria stessa.** La vitamina D aumenta l'immunità innata contro i patogeni di origine batterica e virale. Inoltre svolge un ruolo importante nel sopprimere le risposte immunitarie infiammatorie esagerate o sbagliate che sono alla base delle malattie autoimmuni e che regolano le risposte allergiche. Ci sono molti studi clinici che collegano la carenza di vitamina D all'aumento dei tassi di infezioni, di malattie autoimmuni e di allergie. I numerosi studi clinici per cercare di determinare se l'efficacia della somministrazione della vitamina D sia reale hanno dato

risultati variabili. Esiste un'ampia differenza interindividuale che dipende dall'espressione genica ed epigenetica. Quindi non essendo chiaro il livello di 25-idrossivitamina D sierica ottimale, è consigliabile integrare l'assunzione di vitamina D anche come complemento alimentare e avere una esposizione ragionevole alla luce solare. I livelli minimi per ottenere i benefici per la salute di vitamina D nel sangue sono di 30-40 ng/mL (75 nmol/L)¹³⁻¹⁵.

Immuno-modulazione con betaglucani e probiotici

Un'ulteriore categoria di sostanze immunomodulanti sono i beta-glucani, polisaccaridi (polimeri del glucosio) presenti in natura costituenti della parete cellulare di alcuni batteri e funghi, dei lieviti, delle alghe, della crusca e dell'avena. I beta-glucani appartengono anche al gruppo dei prebiotici che stimolano la crescita e l'attività del microbiota intestinale sano, inibendo la crescita dei patogeni. **Le attività immunomodulanti dei beta-glucani sono principalmente incentrate sui loro effetti, sulla produzione di citochine, sull'attività dei macrofagi, sulle funzioni immunitarie cellulo-mediate e sul bilancio Th1/Th2**¹⁶. In questo modo si riesce ad avere una protezione attraverso risposte immunitarie contro una serie di infezioni virali. Un altro uso "di frontiera" del beta-glucano è come adiuvante vaccinale, e tra quelli recentemente studiati sembra essere il più promettente, poiché stimola l'immunità innata e adattativa per migliorare l'immunogenicità dei vaccini, inclusa la produzione di anticorpi senza effetti collaterali negativi¹⁷. Il beta-glucano glucopolisaccaride 1,3/1,6, derivato dalle pareti cellulari del lievito *Saccharomyces cerevisiae* ha dimostrato di potenziare l'attività anti-infettiva dei leucociti in vitro e in vivo senza l'induzione di citochine proinfiammatorie¹⁸. Quindi riesce a modulare in modo fisiologico il sistema immunitario. Nella complessità della terapia per migliorare l'attività del sistema immunitario non si deve dimenticare il microbiota e il suo rapporto con l'alimentazione ricca di fibre come la Dieta Mediterranea tradizionale

che aumenta a livello intestinale il contenuto di *Bacteroides* e *Actinobacteria*, mentre riduce i *Firmicutes* e i *Proteobacteria*. La corretta biodiversità del microbiota intestinale favorisce la produzione di acidi grassi a corta catena (acetato, propionato e butirato) che modulano la risposta immunitaria a livello polmonare, con riduzione dei TH-2 e degli eosinofili^{18,19}. **Introducendo in un ambiente (intestino) adeguatamente preparato dalla dieta batteri che hanno dimostrato un'azione di modulazione del sistema immunitario come il *Lactobacillus rhamnosus* CRL 1505 20, per i bambini, e il *Bifidobacterium animalis subs. lactis* BI 04 21 per gli adulti, si possono affrontare in modo più deciso le malattie respiratorie invernali.**

Viviamo in una società complessa, dove lo stress, in particolare il distress, è alla base di tanti nostri problemi e anche di tante malattie, quindi una strategia per la salute deve per forza comprendere un tentativo di modulare la reazione allo stress e rendere ottimali le reazioni del nostro organismo alle infezioni. La pandemia di SARS-CoV-2 conferma che i fattori legati allo stress, come lo stato socio-economico, svolgono un ruolo fondamentale. I meccanismi neuroendocrini collegati all'attività del sistema immunitario e scatenati da eventi stressanti possono contribuire a un aumento delle infezioni virali anche da SARS-CoV-2 e influenzare il decorso della malattia COVID-19. Le risposte neuroendocrino-immunitarie contro le infezioni virali respiratorie sono influenzate in modo positivo (eustress) e negativo (distress) dal modo con il quale lo stress e i suoi mediatori cortisolo, noradrenalina, neuropeptidi e neurotrofine modellano le difese immunitarie contro le malattie virali²².

Farmaci vegetali ad azione adattogena

Non solo il COVID-19 ma anche il conseguente lock-down ha avuto un forte impatto sulla salute mentale degli adolescenti²³ e ha contribuito a un generale aggravamento delle loro condizioni sia fisiche sia psichiche. **Un uso corretto degli adattogeni che permettono al fisico di contrastare gli**

eventi avversi sia fisici che chimici che biologici, aumentando le resistenze non specifiche e l'adattamento agli stressor ambientali, può essere di aiuto per gli anziani, per gli adulti e per i giovani²⁴.

La *Rhodiola rosea* è il principale adattamento approvato dal *Committee on Herbal Medicinal Products comitato dell'European Medicines Agency's* (HMPC/EMA) per l'indicazione "stress" ed è in grado di influenzare il rilascio di ormoni dello stress mentre stimola il metabolismo energetico; come rivelato nella letteratura medica è stata approvata per il trattamento completo dei sintomi dello stress e dimostrata in grado di prevenire lo stress cronico e le complicanze legate allo stress acuto²⁵. Lo stress può essere associato a una diminuzione delle funzioni dei globuli bianchi linfociti e a una riduzione dell'attività delle cellule *natural killer* e diminuzione delle immunoglobuline A nella saliva. Questi cambiamenti si verificano nelle persone che soffrono di ansia, depressione, solitudine, perdita del supporto sociale e familiare, e che non si trovano bene nell'ambiente lavorativo. *Rhodiola rosea* normalizza il rilascio di ormoni dello stress e contemporaneamente stimola il metabolismo energetico tramite l'attivazione della sintesi di ATP nei mitocondri, normalizza la sintesi del cortisolo attraverso l'inibizione della via della proteina chinasi attivata dallo stress, *Stress-Activated Protein Kinases* (SAPK)/*Jun N-Terminal Kinases* (JNK), coinvolta nella patogenesi della resistenza ai glucocorticoidi, che si trova anche in alcune malattie immunitarie e infiammatorie croniche e in alcuni pazienti con depressione. Contemporaneamente, attraverso l'inibizione della via SAPK/JNK, la *Rhodiola rosea* previene la formazione di ossido nitrico e il conseguente declino della sintesi di ATP.

La somministrazione di *Rhodiola rosea* WS® 1375 come farmaco vegetale può essere utile nel sostegno indiretto all'attività del sistema immunitario durante il periodo invernale²⁶.

Anche un buon rapporto con il sonno migliora la reattività del sistema immunitario. Il sonno e l'immunità sono collegati in modo bidirezionale. L'attivazione del sistema immunitario altera il sonno e il sonno a sua volta influenza il sistema immunitario

innato e adattivo. La stimolazione del sistema immunitario da parte di virus, batteri e funghi innesca una risposta infiammatoria che, a seconda della sua entità e del suo decorso temporale, può indurre un aumento della durata e dell'intensità del sonno, a volte però anche un'interruzione del sonno²⁷. Si presume che il miglioramento del sonno durante un'infezione fornisca un feedback al sistema immunitario per promuovere la difesa dell'ospite. Una recente revisione della letteratura²⁸ ha dimostrato come la *Valeriana officinalis* e la *Melissa officinalis* hanno dei benefici terapeutici sui disturbi del sonno e i problemi a essi correlati, compresi quelli immunitari, ma anche la presenza nella pianta di più costituenti attivi e dalla natura relativamente instabile. Per avere benefici terapeutici è consigliabile utilizzare **farmaci vegetali prodotti con processi standardizzati, con un adeguato controllo di qualità, e con tecniche di conservazione adatte come con la *Valeriana* WS® 1014 o *Melissa* WS® 1303**.

In definitiva un approccio complesso a un problema complesso come le malattie respiratorie invernali e il COVID-19, che hanno un costo in termini economici e di salute molto importante, che comprenda la tutela dell'ambiente, la nutrizione, l'attività fisica, il controllo dello stress e il riposo adeguato, l'uso di integratori ove necessari, può migliorare in modo decisivo lo stato di salute dei pazienti dalla più tenera età agli anziani, e ridurre il peso economico di queste patologie nell'ambito della società.

Bibliografia

- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282:20143085.
- Hawes GE, Struyk L, van den Elsen PJ. Differential usage of T cell receptor V gene segments in CD4+ and CD8+ subsets of T lymphocytes in monozygotic twins. *J Immunol* 1993;150:2033-2045.
- Trapani G. Il sistema immunitario a 360°. *Medicina complementare, fitoterapia, probiotici e molto altro per rinforzare le proprie difese*. Gribaudo ed. 2021.
- Allers T, Mevarech M. Archaeal genetics - the third way. *Nat Rev Genet* 2005;6:58-73. <https://doi.org/10.1038/nrg1504>

- Wagner A, Whitaker RJ, Krause DJ, et al. Mechanisms of gene flow in archaea. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:492-501. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.41>
- Goriely S, Van Lint C, Dadkhah R, et al. A defect in nucleosome remodeling prevents IL-12(p35) gene transcription in neonatal dendritic cells. *J Exp Med* 2004;199:1011-1016.
- Walker JM, Slifka MK. Longevity of T-cell memory following acute viral infection. *Adv Exp Med Biol* 2010;684:96-107.
- Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Front Pediatr* 2020;8:5. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00005>
- Fanos V, Pintus MC, Pintus R, et al. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics. *J Pediatric Neonatal Individ Med* 2020;9(1):e090139. <https://doi.org/10.7363/090139>
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020;12:236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- www.issalute.it/index.php/falsi-miti-e-bufale/farmaci-integratori-cosmetici/gli-integratori-che-stimolano-il-sistema-immunitario-fanno-sempre-bene
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA, et al. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12:2358.
- Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients* 2020;12:1233.
- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol* 2019;60:237-244.
- Bae M, Kim H. Mini-review on the roles of vitamin C, Vitamin D, and selenium in the immune system against COVID-19. *Molecules* 2020;25:5346.
- Ciecierska A, Drywień ME, Hamulka J, Sadkowski T. Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2019;70:315-324.
- Jin Y, Li P, Wang F. β -glucans as potential immunoadjuvants: a review on the adjuvanticity, structure-activity relationship and receptor recognition properties. *Vaccine* 2018;36:5235-5244.
- Geller A, Yan J. Could the induction of trained immunity by β -Glucan serve as a defense against COVID-19? *Front Immunol* 2020;11:1782.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary

- fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>
- ²⁰ Villena J, Chiba E, Tomosada Y, et al. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C). *BMC Immunol* 2012;13:53. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-53>
- ²¹ West NP, Horn PL, Pyne DB, et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr* 2014;33:581-587. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.002>
- ²² Peters EMJ, Schedlowski M, Watzl C, et al. To stress or not to stress: brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to SARS-CoV-2. *Neurobiol Stress* 2021;14:100296. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100296>
- ²³ Singh S, Roy D, Sinha K, et al. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: a narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020;293:113429. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113429>
- ²⁴ Brekhman II, Dardymov IV. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu Rev Pharmacol* 1969;9:419-430. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.09.040169.002223>
- ²⁵ Anghelescu IG, Edwards D, Seifritz E, et al. Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018;22:242-252. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1417442>
- ²⁶ Ross SM. *Rhodiola rosea* (SHR-5), Part I: a proprietary root extract of *Rhodiola rosea* is found to be effective in the treatment of stress-related fatigue. *Holist Nurs Pract* 2014;28:149-154. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000014>
- ²⁷ Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev* 2019;99:1325-1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- ²⁸ Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders-A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Integr Med* 2020;25:2515690X20967323. <https://doi.org/10.1177/2515690X20967323>