

DOROTA GRABEK-LEJKO, MAŁGORZATA DŻUGAN

**MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA MIODU W TERAPII COVID-19
– POTENCJALNE MECHANIZMY DZIAŁANIA I PRZEGLĄD
BADAŃ KLINICZNYCH**

Streszczenie

COVID-19 to nowa choroba zakaźna układu oddechowego wywoływana przez wirus SARS-CoV-2, patogen należący do rodziny koronawirusów, odpowiedzialny za wywołanie światowej pandemii. Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia, a jedynym sposobem zapobiegania pandemii są masowe szczepienia. Równocześnie na całym świecie trwają poszukiwania leku na COVID-19, testowane są głównie znane substancje lecznicze, w tym produkty naturalne. Do grupy tej zalicza się miód, produkt znany z właściwości przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych i immunomodulujących. Właściwości przeciwwirusowe miodu obejmują działanie wirusobójcze, hamowanie replikacji wirusa, blokowanie adhezji i wnikania do komórek gospodarza, aktywację układu odpornościowego i indukcję przeciwciał oraz wzmacnianie leków przeciwwirusowych. Za aktywność przeciwwirusową miodu odpowiadają występujące w nim składniki, głównie flawonoidy, kwasy fenolowe i nadtlenek wodoru. Aktywność przeciwutleniająca miodów jest skorelowana z całkowitą zawartością polifenoli i zróżnicowana odmianowo. Ciemne miody jednokwiatowe (gryczany, wrzosowy, faceliowy) wykazują silniejsze właściwości przeciwutleniające w porównaniu z miodami wielokwiatowymi i miodami jednokwiatowymi o jasnej barwie (nawłociowym, mniszkowym, rzepakowym, akacjowym). W badaniach *in vitro* i *in silico* wykazano skuteczność miodu i jego składników bioaktywnych w unieszkodliwianiu wirusa SARS-CoV-2, ale wciąż brakuje dowodów na skuteczność miodu w zwalczaniu COVID-19. Potencjalne mechanizmy działania miodu w terapii COVID-19 obejmują: redukcję stresu oksydacyjnego, wzmacnianie układu odpornościowego, zapobieganie wtórnym infekcjom oraz łagodzenie objawów chorób współistniejących. W pracy dokonano przeglądu aktualnych badań naukowych, w tym klinicznych, obejmujących zastosowanie miodu w leczeniu COVID-19.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, miód, właściwości przeciwwirusowe, badania kliniczne

Dr D. Grabek-Lejko, Katedra Bioenergetyki, Analizy Żywności i Mikrobiologii, Instytut Technologii Żywności i Żywnienia, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Żelwerowicza 4, 35-601 Rzeszów, dr hab. inż. M. Dżugan, prof. UR, Zakład Chemii i Toksykologii Żywności, Instytut Technologii Żywności i Żywnienia, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Ćwiklińskiej 1a, 35-601 Rzeszów, Kontakt: mdzugan@ur.edu.pl

Wprowadzenie

COVID-19 jest chorobą zakaźną o podłożu wirusowym, wywoływaną przez koronawirusa SARS-CoV-2, który atakuje drogi oddechowe. Nazwa COVID-19 pochodzi od angielskiego terminu *Coronavirus Disease 2019*. Choroba po raz pierwszy ujawniła się w grudniu 2019 roku w chińskim mieście Wuhan [63], a stamtąd rozprzestrzeniła się na cały świat. 30 stycznia 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła w związku z tym stan zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. Przypuszcza się, że koronawirus powodujący COVID-19 pochodzi od zwierząt i przenosi się z człowieka na człowieka przy bliskim kontakcie [22]. W większości przypadków infekcja ma łagodny przebieg i można pomylić ją z przeziębieniem lub grypą. Osoby z chorobami współistniejącymi (np. chorobami układu krążenia, cukrzycą, przewlekłą chorobą układu oddechowego i nowotworami) oraz osoby powyżej 60 roku życia należą jednak do grupy o zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkiej postaci klinicznej, znanej jako zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), w wielu przypadkach prowadzącej do zgonów [20, 29].

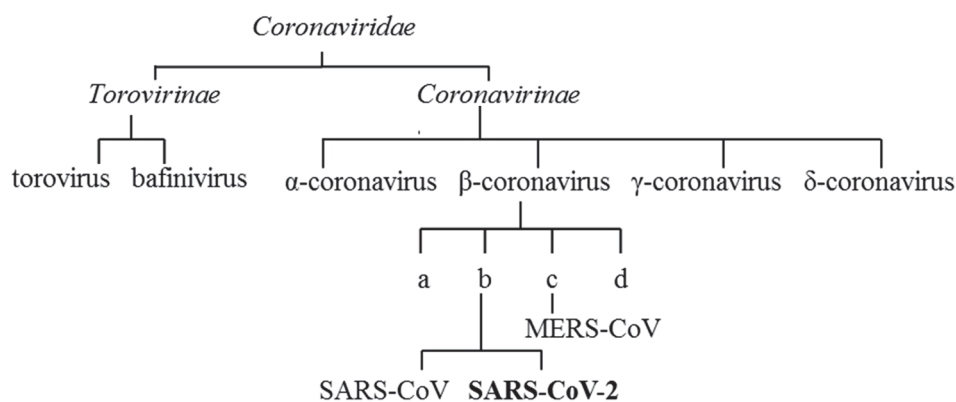
Ze względu na przyspieszenie rozprzestrzeniania się pandemii i czas niezbędny na jej wyhamowanie na drodze masowych szczepień, istnieje pilna potrzeba opracowania strategii leczenia i zapobiegania COVID-19. Spowodowało to intensyfikację badań związanych z poszukiwaniem substancji oraz żywności bioaktywnej o potencjale anty-SARS-CoV-2 [66]. Testowane są różne substancje i produkty naturalne, które wcześniej były stosowane w leczeniu różnych typów infekcji. Wśród nich szczególne zainteresowanie wzbudza miód, naturalny produkt o uznanych właściwościach przeciwutleniających, przeciwzapalnych, przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych oraz przeciwnowotworowych [3].

Właściwości przeciwwirusowe miodu są słabo rozpoznane [32, 61], ale jest on zalecany jako środek na kaszel w wirusowych chorobach układu oddechowego [52]. Potencjał miodu w leczeniu choroby COVID-19 może być analizowany dwukierunkowo: poprzez poszukiwanie dowodów na bezpośrednie działanie przeciwwirusowe miodu i jego składników oraz poprzez wykazanie wpływu miodu na choroby współistniejące, które przyczyniają się do cięższego przebiegu COVID-19 i zwiększonej śmiertelności wśród chorych. Terapeutyczny potencjał miodu, jako naturalnego środka wspomagającego leczenie COVID-19, obejmuje różne mechanizmy działania, w tym aktywność przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, przeciwutleniającą i immunomodulującą, i jest aktualnie oceniany zarówno w badaniach laboratoryjnych, jak i klinicznych.

W opracowaniu podsumowano aktualną wiedzę dotyczącą badań *in vitro*, *in silico* oraz badań klinicznych nad stosowaniem miodu i jego składników w leczeniu COVID-19.

Koronawirus SARS-CoV-2

Koronawirusy to rodzina wirusów posiadających jednoniciowy RNA. Atakują ludzi i zwierzęta, powodując choroby układu oddechowego, nerwowego, pokarmowego i narządów wewnętrznych. Taksonomicznie koronawirusy dzieli się na 4 rodzaje: α -koronawirus, β -koronawirus, δ -koronawirus i γ -koronawirus. Koronawirusy, które atakują układ oddechowy należą do grupy α - i β -koronawirusów. Grupę β dzieli się z kolei na 4 podgrupy (a, b, c, d). Do podgrupy b należą wirusy SARS-CoV i SARS-CoV-2, natomiast MERS-CoV – do podgrupy c [16] – rys. 1.



Rys. 1. Klasyfikacja koronawirusów

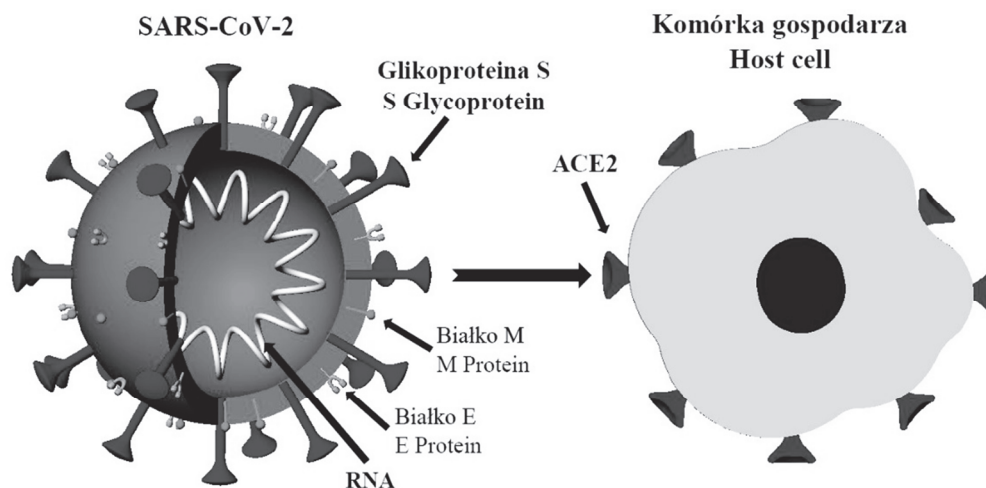
Fig. 1. Classification of coronaviruses

Źródło / Source: opracowanie własne na podstawie [16] / the authors' own study based on [16]

Wirus SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) należy do rodziny koronawirusów (*Coronaviridae*), podobnie jak wirus SARS-CoV, który był przyczyną epidemii w latach 2002 - 2003 czy też wirus MERS-CoV zidentyfikowany w 2012 r., który wywoływał ciężką chorobę układu oddechowego – bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS). Inne wirusy z tej grupy powodują zwykle u ludzi zakażenia dróg oddechowych o łagodnym przebiegu [66].

SARS-CoV-2 jest wirusem otoczkowym, którego genom stanowi jednoniciowe RNA o dodatniej polarności. Replikacja wirusa rozpoczyna się od jego wnikięcia do ciała człowieka głównie poprzez komórki nabłonka dróg oddechowych i układu pokarmowego, posiadające na swojej powierzchni białko ACE 2 (konwertaza angiotensyny II), które jest receptorem dla wirusa [48]. Cechą charakterystyczną budowy wirusa jest „korona” zbudowana z wystającej na powierzchni cząstki wirusa glikoproteiny S. Łańcuchy tego białka tworzą „wypustki/kolce” wirusa, odpowiedzialne za rozpoznanie receptorów na powierzchni komórki gospodarza i wnikanie wirusa do jej wnętrza.

trza (rys. 2). Uwolnienie materiału genetycznego wirusa w komórce gospodarza oraz jego efektywne namnażanie się warunkuje obecność aktywnej proteazy M^{pro} zwanej też $3CL^{\text{pro}}$ (3-chymotrypsin-like protease). Po wnikięciu wirusa do komórki gospodarza następuje synteza jego komponentów i tworzenie nowych cząsteczek. Powstałe wiriony opuszczają zakażoną komórkę na drodze egzocytozy [48].



Rys. 2. Schemat budowy i wiązania do komórki gospodarza wirusa SARS-CoV-2

Fig. 2. Diagram of structure binding to the host cell of SARS-CoV-2 virus

Źródło / Source: opracowanie własne na podstawie [48] / the authors' own study based on [48]

Wirion SARS-CoV-2 składa się z nukleokapsydu złożonego z białka N i pojedynczej nici RNA oraz lipidowo-białkowej otoczki zawierającej białka E, M i S. Wirus poprzez białko kolca S wiąże się z białkiem ACE2 (konwertaza angiotensyny typu II) na komórce gospodarza, co umożliwia mu dalszą infekcję. Poszukiwanie substancji blokujących enzym receptorowy ACE 2 może być istotne w zwalczaniu wirusa z uwagi na sposób jego wnikania do organizmu człowieka [48].

Bioaktywne składniki miodu

Naturalny miód pszczeli to słodki produkt wytwarzany przez pszczoły miodne *Apis mellifera* L. zarówno z nektaru roślin, jak i wydalin owadów wysysających sok z żywych części roślin [24]. Pod względem chemicznym miód to przesycony roztwór cukrów o bardzo złożonym i zmiennym składzie, zależnym od pochodzenia botanicznego i geograficznego [23, 55, 56]. Według Międzynarodowej Komisji ds. Miodu (International Honey Commission – IHC) [15] dopuszczalny zakres wilgotności wynosi $16,4 \div 20,0$ %, a zawartość głównych cukrów redukujących w miodzie, tj. fruktozy i glukozy wynosi odpowiednio: $31,2 \div 42,4$ % i $23 \div 32$ %. Miód zawiera ponad 180

różnych substancji, które można podzielić na dwie grupy: składniki główne – cukry, w tym glukoza i fruktoza oraz składniki pozostałe (dodatkowe) – aminokwasy, enzymy, witaminy, związki mineralne i polifenole [14]. To właśnie składniki z tej drugiej grupy, charakteryzujące się właściwościami przeciwbakteryjnymi i przeciwutleniającymi, kształtują całkowitą aktywność biologiczną miodu [7]. Substancje te nie są uwzględniane w rutynowej klasyfikacji miodów spadziowych i nektarowych (inaczej kwiatowych), w której stosuje się różne parametry fizykochemiczne, np. sumę glukozy i fruktozy (G + F) czy przewodnictwo elektryczne [26]. Więcej informacji o bioaktywności miodu dostarcza jego barwa odzwierciedlająca obecność składników pozostałych, takich jak polifenole, związki mineralne i pyłki [13]. Im barwa miodu jest ciemniejsza, tym wyższa zawartość związków fenolowych, skorelowana z wysokim potencjałem przeciwutleniającym i aktywnością przeciwbakteryjną [26]. Zawartość białka w miodzie jest bardzo mała i waha się pomiędzy 0,1 ÷ 0,5 %, przy czym może ono pochodzić z nektaru lub z wydzielin pszczoł. W skład frakcji białkowej wchodzi głównie enzymy, tj. oksydaza glukozowa, inwertaza (α -glukozydaza), katalaza, diastaza (α - i β -amylaza) i peroksydaza, które również uczestniczą w kształtowaniu przeciwbakteryjnej aktywności miodu [55].

Działanie przeciwbakteryjne miodu jest wypadkową wielu czynników, do których zalicza się takie cechy fizykochemiczne, jak: duża lepkość, duża zawartość cukrów, mała zawartość wody i jej niewielka biodostępność (a_w w zakresie 0,56 ÷ 0,62), niska kwasowość, jak również obecność składników chemicznych o działaniu przeciwbakteryjnym (tj. nadtlenku wodoru, defensyny-1 i polifenoli). Dzięki tym właściwościom nierozcieńczony miód ma zdolność do całkowitego hamowania rozwoju bakterii, co skutkuje niezwykłą trwałością tego produktu. Głównym czynnikiem przeciwbakteryjnym w miodach krajowych jest nadtlenek wodoru (H_2O_2), który powstaje w wyniku działania oksydazy glukozowej [55]. Enzym ten występuje naturalnie, ale jest nieaktywny w nierozcieńczonym miodzie ze względu na niskie pH [45]. Po rozcieńczeniu miodu oksydaza glukozowa jest aktywowana, utleniając endogenną glukozę powoduje powstanie nadtlenku wodoru, przy czym maksymalny poziom wytworzonego nadtlenku wodoru można uzyskać w wodnym roztworze o zawartości 30 ÷ 50 % miodu [45]. Obecność nadtlenku wodoru nie jest jedynym czynnikiem warunkującym aktywność przeciwbakteryjną miodów, co potwierdzają liczne badania, w których unieczynniono nadtlenek wodoru za pomocą katalazy [2, 17, 25], a miody pozbawione nadtlenku wodoru nadal wykazywały silne właściwości bakteriobójcze. Według niektórych badań wysoki poziom związków fenolowych w miodzie może przyczyniać się do jego działania przeciwbakteryjnego, przy czym za ważne czynniki uznano kwasy fenolowe i flawonoidy [39, 62]. Innymi substancjami odpowiadającymi za przeciwdrobnoustrojowe działanie miodu są metyloglioksal (MGO) w miodzie Manuka, lizozym, apidyna oraz w niektórych miodach odmianowych – tymol, eukaliptol, mentol i inne. Aktyw-

ność przeciwbakteryjna miodu różni się w zależności od jego rodzaju, pochodzenia geograficznego, warunków przetwarzania i przechowywania [23, 55].

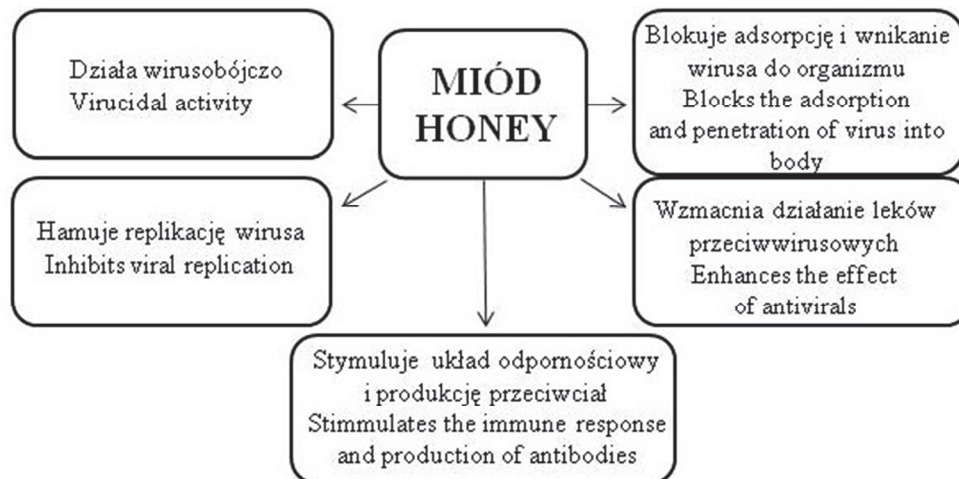
Działanie przeciwutleniające miodu to zdolność usuwania z organizmu nadmiaru wolnych rodników wywołujących stres oksydacyjny, będący przyczyną wielu chorób. Główne przeciwutleniacze obecne w miodzie należą do grupy polifenoli, których zawartość w miodzie waha się w przedziale $0,01 \div 50$ mg/kg i jest uzależniona od botanicznego pochodzenia nektaru [26]. W składzie frakcji polifenolowej występują głównie fenolokwasy oraz flawonoidy, które pochodzą z pyłku i nektaru. Do grupy flawonoidów występujących w miodzie należą: apigenina, kwercetyna, luteolina, chryzyna, kemferol, galangina, genisteina, pinocembryna i pinobanksyna. Z kolei wśród kwasów fenolowych wyróżnia się kwas galusowy, chlorogenowy, syringowy, wanilinowy, p-kumarowy, p-hydroksybenzoesowy i cytrynowy [21]. Aktywność przeciwutleniającą wykazują także aminokwasy i witaminy występujące w miodzie [14, 55].

Aktywność przeciwutleniająca miodów jest skorelowana z całkowitą zawartością polifenoli i zróżnicowana ze względu na ich odmianę. Ciemne miody jednokwiatowe (gryczany, wrzosowy, faceliowy) wykazują silniejsze właściwości przeciwutleniające w porównaniu z miodami wielokwiatowymi, podczas gdy miody jednokwiatowe o jasnej barwie (nawłociowy, mniszkowy, rzepakowy, akacjowy) charakteryzuje niższa aktywność przeciwutleniająca [21, 26].

Przeciwwirusowe działanie miodu

Aktywność przeciwwirusowa miodu nie jest przebadana w takim stopniu jak jego działanie przeciwdrobnoustrojowe w stosunku do wielu bakterii i grzybów. Przyjmuje się, że aktywność tę kształtują te same właściwości, które decydują o działaniu przeciwbakteryjnym miodu, w tym wysokie ciśnienie osmotyczne, niskie pH, zawartość nadtlenu wodoru oraz obecność związków fenolowych – kwasów fenolowych i flawonoidów [5, 55]. Miód wykazuje silne działanie przeciwwirusowe przeciwko patogenom wywołującym ciężkie zespoły oddechowe [31, 41]. Ponadto pozytywnie wpływa na układ odpornościowy, biorąc udział w indukcji produkcji przeciwciał, dojrzewaniu komórek odpornościowych czy stymulacji odpowiedzi immunologicznej. Dowiedziono też, że miód może hamować replikację wirusa, blokować adhezję i wnikanie do komórek gospodarza i może wzmacniać działanie leków przeciwwirusowych (rys. 3).

Wykazano, że miody Manuka, spadziowy, gryczany i akacjowy wykazują silne właściwości przeciw wirusowi grypy [5, 41]. Ponadto miody te działają synergistycznie w połączeniu ze znanymi lekami przeciwwirusowymi (zanamivir czy oseltamivir), wzmacniając ich działanie. Podobne synergistyczne działanie zaobserwowano podczas połączenia miodu z amantadyną [41]. Wykazano również, że miód w połączeniu z imbirem i czosnkiem silnie hamuje wirusa grypy, ponadto mieszanina ta aktywuje proliferację limfocytów [59]. Miód Manuka i miód koniczynowy hamował



Rys. 3. Potencjalne przeciwwirusowe właściwości miodu

Fig. 3. Potential antiviral properties of honey

Źródło / Source: opracowanie własne na podstawie [41] / the authors' own study based on [41]

rozwój wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella Zoster Virus* – VZV). Wykazano również, że miód Manuka z Australii i Nowej Zelandii hamował replikację wirusa grypy [61]. Badano również wpływ miodów wielokwiatowych na wirusa opryszczki pospolitej (*Herpes Simplex Virus*) w porównaniu z acyklowirem – znanym lekiem przeciwwirusowym. U pacjentów z opryszczką wargową leczonych miodem nastąpiło szybsze gojenie ran (aż o 43 %), krótszy czas występowania wykwitów (o 39 %) czy krótszy czas ataków bólowych (o 35 %) w porównaniu z acyklowirem [8]. Jeszcze lepsze wyniki uzyskano w przypadku leczenia miodem wirusa opryszczki narządów płciowych – rany goiły się o 59 % szybciej, ataki bólowe i czas występowania wykwitów zredukowano o 49 ÷ 50 %. Stwierdzono silne właściwości wirusobójcze miodów jednokwiatowych z Iranu wobec wirusa HIV [12]. Również przeciwwirusowe właściwości miodów zaobserwowano wobec wirusa różyczki (*Rubella Virus*) [47].

Składniki miodu kształtujące działanie przeciwwirusowe

Nadtlenek wodoru

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych w 1977 r. potwierdzono, że nadtlenek wodoru (H_2O_2) silnie inaktywuje ludzki koronawirus 229E (HCoV-229E), a także wirusy grypy (typu A i B) [42]. Efektywność działania nadtlenu wodoru potwierdzono wobec kilku ludzkich wirusów, spośród których najbardziej wrażliwymi były koronawirus i wirusy grypy (A i B). H_2O_2 atakuje lipidową otoczkę tych wirusów, powodując

uwalnianie wolnych rodników tlenowych i niszczenie błony lipidowej, a ponadto indukuje wrodzoną przeciwwirusową odpowiedź zapalną poprzez nadekspresję receptora Toll-like 3 (TLR3) [19]. Stwierdzono, że ludzki koronawirus SARS-CoV-2 może przetrwać na powierzchniach od 2 h do 9 dni, natomiast H_2O_2 w stężeniu 0,5 % redukuje jego liczbę o ponad 4 logarytmy po 1 min kontaktu [36]. Wykazano, że wirus SARS-CoV-2 utrzymuje się przez 2 dni na błonach śluzowych makaków, a dopiero później wnika do dolnych dróg oddechowych, co może być istotnym czynnikiem w stosowaniu H_2O_2 i blokowaniu infekcji wirusowej [19]. Caruso i wsp. [19] rekomendują stosowanie nadtlenku wodoru do płukania gardła czy też w formie aerozolu do nosa na początkowych etapach zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w warunkach leczenia domowego. Można przypuszczać, że konsumpcja miodu może wspomagać oczyszczanie gardła z cząstek wirusa i zapobiegać jego wnikaniu w głąb organizmu. Jednakże nie wykazano jeszcze eksperymentalnie przeciwwirusowych właściwości H_2O_2 obecnego w miodzie [5].

Związki fenolowe

Flawonoidy występujące w miodach i innych produktach pszczelich wykazują właściwości przeciwwirusowe (tab. 1), np. galangina efektywnie hamuje wnikanie i rozwój wirusa opryszczki oraz wirusa Cocksackie B, kwercetyna i rutyna – wirusa grypy, opryszczki, poliovirusa, wirusa paragrypy czy też β -koronawirusa (SARS-CoV) [9, 35, 37, 46]. Kwasy fenolowe miodów chronią komórki przed uszkodzeniem DNA w limfocytach indukowanym H_2O_2 [17]. Dowiedziono, że codzienne spożywanie miodu przez zdrowe osoby w ilości 1200 mg/kg masy ciała powoduje w organizmie wzrost endogennych przeciwutleniaczy, takich jak: reduktaza glutationu, witamina C czy β -karoten [33].

Tabela 1. Polifenole występujące w miodach o właściwościach przeciwwirusowych względem *Herpes Simplex Virus* (HSV1), *Dengue Virus* (DENV), *Zika Virus* (ZIKV) i *West Nile Virus* (WNV)

Table 1. Polyphenolic compounds present in honey with antiviral potential against *Herpes Simplex Virus* (HSV1), *Dengue Virus* (DENV), *Zika Virus* (ZIKV) and *West Nile Virus* (WNV)

Polifenole / Polyphenols	Wirus Virus	Literatura References
7-galoilokatechina / 7-galloyl catechin, kwas galusowy / gallic acid, 3-O- β -(6"-O-galoilo)-glukopiranozyd kemferolu / kaempferol 3-O- β -(6"-O-galloyl)-glucopyranoside, 3-O- β -(6"-O-galoilo)-glukopiranozyd kwercetyny / quercetin 3-O- β -(6"-O-galloyl)-glucopyranoside, kurkumina / curcumin, kwercetyna / quercetin, kemferol / kaempferol	HSV1	[9]
Kwercetyna / Quercetin	DENV	[35]
Delfinidyna / Delphinidin, galusan epigallokatechiny / epigallocatechin gallate	DENV, ZIKV, WNV	[60]
Rutyna / Rutin, kwercetyna / quercetin	DENV	[53]

W poszukiwaniach leku na COVID-19 szczególną rolę spełniają komputerowe metody modelowania molekularnego (badania *in silico*), stanowiące użyteczne narzędzie w określaniu potencjalnych interakcji na poziomie molekularnym. Jest to szybka technika pozwalająca identyfikować substancje potencjalnie aktywne w walce z różnymi patogenami, wykorzystywana powszechnie w skryningu substancji o potencjalnych właściwościach przeciwwirusowych. Zhang i wsp. [65] ustalili strukturę głównej proteazy wirusa SARS-CoV-2 (3CL^{pro}, M^{pro}), istotnej w jego replikacji i za pomocą modelowania komputerowego badali, które związki mogą hamować aktywność proteazy wirusa. Wykazano, że kempferol, kwercetyna, naringenina, kurkumina, 7-O-glukozyd apigeniny, katechina czy galusan epikatechiny mogą potencjalnie hamować główną proteazę, a tym samym zapobiegać replikacji wirusa [38, 65]. Hashem [31] zaobserwował, że 6 różnych związków wyizolowanych z miodu może potencjalnie hamować rozwój wirusa (kwas fenylomlekowy, ester fenetylowy kwasu kawowego (CAPE), kwas kawowy, chryzyna, galangina, lumichrom). Chen i Du [20] dowiedli, że hesperytyna oraz nikotynamina są potencjalnymi inhibitorami ACE2 i mogą być skuteczne w zwalczaniu SARS-CoV-2. Liczne flawonoidy, o potwierdzonych właściwościach przeciwwirusowych w badaniach *in vitro*, hamowały receptor ACE 2 gospodarza, przez to uniemożliwiały adhezję wirusa [46]. Uzyskane dane wymagają potwierdzenia w badaniach *in vitro* i w badaniach klinicznych.

Potencjalne mechanizmy działania miodu w terapii COVID-19

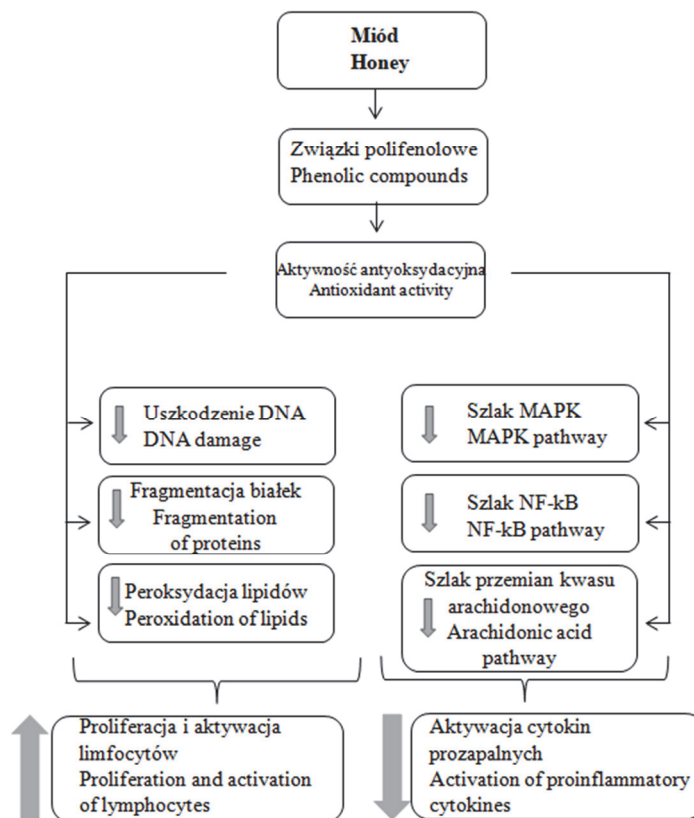
Łagodzenie stresu oksydacyjnego

Stres oksydacyjny to stan zakłóconej równowagi pomiędzy powstającymi w komórce wolnymi rodnikami a przeciwutleniaczami, prowadzący do uszkodzenia komórek. Stanowi on podłoże wielu chorób, w tym układu krążenia, nowotworów, neurodegeneracyjnych, sercowo-naczyniowych, związanych ze starzeniem [40]. Stres oksydacyjny ma też istotne znaczenie podczas inwazji wirusa do komórki poprzez nadmierną, niekontrolowaną reakcję układu odpornościowego na wnikający patogen [5]. Zaobserwowano, że najcięższy przebieg choroby COVID-19, wymagający terapii respiratorowej, związany jest z nadmierną odpowiedzią organizmu na infekcję wirusową, skutkujący niewydolnością oddechową. Następuje gwałtowne wydzielanie cytokin – białek pobudzających inne komórki układu immunologicznego do określonych reakcji oraz koordynujących odpowiedź organizmu na infekcję i wywołanie stanu zapalnego [5, 50]. Nadmierne wydzielanie cytokin powoduje tzw. burzę cytokinową, która w skrajnym przypadku może prowadzić do zgonu chorego. Odnotowano, że w 15 % przypadków jest to główna przyczyna zgonów z powodu SARS-CoV-2, szczególnie u osób z przewlekłymi stanami zapalnymi i z wieloma aspektami niedoboru odporności [50, 58]. Rosnąca wiedza na temat SARS-CoV-2 pozwala przypuszczać, że

odpowiednia dieta może wpływać na właściwą odporność immunologiczną organizmu [6].

Wzmacnianie układu odpornościowego

Wykazano, że miód skutecznie aktywuje układ odpornościowy, co może zmniejszać nasilenie objawów zapalenia płuc wywoływanych przez koronawirusa. Dodatek miodu do wody pitnej (22 g/l) powodował produkcję przeciwciał przeciw wirusowi ptasiej grypy H9N2 i zmniejszał stosunek liczby heterofili do limfocytów u przepiórek japońskich. Tym samym potwierdzono, że miód wpływa na poprawę odpowiedzi immunologicznej [11]. Wiadomo, że miód stymuluje układ odpornościowy poprzez zwiększenie proliferacji limfocytów T i B, wpływa na stymulację fagocytozy, produkcję istotnych cytokin prozapalnych z monocytów, takich jak: czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukiny – IL-1 czy IL-6 [1, 57]. Z drugiej strony wykazuje również



Rys. 4. Potencjalne mechanizmy działania miodu na układ odpornościowy

Fig. 4. Potential mechanisms of honey action on immune system

Źródło / Source: opracowanie własne na podstawie [5] / the authors' own study based on [5]

działanie przeciwzapalne, hamujące ekspresję cytokin prozapalnych [44]. Tę podwójną immunomodulacyjną rolę miodu przypisuje się jego właściwościom przeciwutleniającym [44, 49], które redukują stres oksydacyjny (rys. 3).

Obecne w miodzie polifenole hamują stres oksydacyjny i ograniczają uszkodzenia istotnych składników komórkowych (lipidy, białka i DNA). Z drugiej strony ograniczają ekspresję genów kodujących cytokiny prozapalne (MAPK i NF- κ B) i blokują ich wydzielanie. Ponadto zahamowanie syntezy kwasu arachidonowego ogranicza utlenianie błony fosfolipidowej i redukuje powstawanie metabolitów (leukotrienów i prostaglandyn), które są ważnymi mediatorami stanów zapalnych [5] – rys. 4.

Zapobieganie wtórnym infekcjom bakteryjnym

Infekcje bakteryjne są częstym powikłaniem w COVID-19. Wykazano, że pacjenci chorzy na COVID-19 podatni są na wtórne infekcje bakteryjne, np. bakteryjne zapalenie płuc czy sepsę. Infekcje wirusowe, po których następuje wtórne zakażenie bakteryjne, stosunkowo często kończą się śmiercią. Bakteryjne koinfekcje płuc występują u 12 ÷ 19 % chorych na wirusa grypy H1N1 [33]. Właściwości przeciwbakteryjne miodu zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych zostały potwierdzone przez wielu autorów [4, 17, 25, 26, 39]. Miód hamuje również wzrost szczepów metycylinoopornych (MRSA) *Staphylococcus aureus*, które mogą występować w szpitalach [30]. Miody mogą zatem hamować wzrost bakterii odpowiedzialnych za koinfekcje u chorych na COVID-19, np. *Streptococcus typhi*, *Staphylococcus aureus*, koagulazo-ujemny *Streptococcus* czy *Escherichia coli* [33].

Wpływ na choroby współistniejące

Choroba COVID-19 wywoływana przez wirusa SARS-CoV-2 powoduje nie tylko problemy ze strony układu oddechowego – płuc, ale również atakuje inne organy, takie jak: nerki, wątroba, serce, układ pokarmowy [5]. Organy te charakteryzują się wysoką ekspresją receptora ACE2, do którego przyłącza się wirus, wywołując toksyczność wielonarządową. Zaobserwowano, że u ok. 2 ÷ 11 % pacjentów chorych na COVID-19 występuje dysfunkcja wątroby, z czego 14 ÷ 53 % wykazuje podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparatowej (AST), zwłaszcza przy ciężkim przebiegu choroby [34]. W wielu badaniach wykazano zwiększoną odpowiedź zapalną organizmu, pojawienie się ciałek apoptotycznych w obrębie serca, płuc, jelita cienkiego, co wskazuje, że zwalczanie COVID-19 będzie bardziej skuteczne przy połączeniu leków przeciwwirusowych z przeciwzapalnymi [34]. Ponadto skuteczne może być także stosowanie leków hepatoprotekcyjnych, które będą chronić komórki wątroby w trakcie kuracji antycovidowej [64].

Cukrzyca to jedna z chorób współistniejących, która może znacznie zwiększać śmiertelność chorych na COVID-19. Choroba ta istotnie wpływała na śmiertelność

pacjentów z wirusem grypy H1N1, wirusem SARS-CoV i MERS-CoV [33]. Potwierdzono w badaniach, że spożywanie miodu może mieć istotne znaczenie w leczeniu cukrzycy. W badaniach *in vivo* na szczurach, u których indukowano cukrzycę streptozotocyną, odnotowano, że dodatek miodu do ich diety powodował obniżenie stężenia glukozy, fruktozaminy i glikozylowanej hemoglobiny we krwi [28]. Badano również wpływ 3-miesięcznego spożywania miodu przez osoby chore na cukrzycę typu 1 i stwierdzono korzystne obniżenie poziomu glukozy, triacylogliceroli, cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o małej gęstości [43]. Miód może stabilizować poziom glukozy poprzez hamowanie białkowej fosfatazy tyrozynowej 1B, która osłabia tkankowe działanie insuliny w organizmie.

Nadciśnienie tętnicze i choroby układu krążenia to również choroby współistniejące, które przyczyniają się do ciężkiego przebiegu COVID-19. W badaniach 150 pacjentów chorych na COVID-19 zaobserwowano śmierć z powodu zapalenia mięśnia sercowego i zapaści krążeniowej (7 % pacjentów) lub zapalenia mięśnia sercowego powodujące cięższy przebieg choroby COVID-19 (33 % pacjentów) [50]. Spożywanie miodu może istotnie pozytywnie wpływać na układ krążenia, bowiem miód chroni serce poprzez poprawę metabolizmu lipidów, działanie przeciwutleniające, modulację ciśnienia krwi, przywracanie właściwego rytmu serca, właściwości przeciwstarzeniowe i osłabiające apoptozę komórek [18].

Stan badań klinicznych nad zastosowaniem miodu w leczeniu COVID-19

W dobie pandemii spowodowanej wirusem otoczkowym SARS-CoV-2, wywołującym chorobę COVID-19, prowadzone są badania nad potencjalnym zastosowaniem miodu w jej leczeniu. W wytycznych instytucji publicznych działających w ramach brytyjskiego Ministerstwa Zdrowia (National Institute for Health and Care Excellence – NICE oraz Public Health England – PHE) zalecono miód jako pierwszy środek leczenia ostrego kaszlu spowodowanego infekcją górnych dróg oddechowych, która jest podstawowym objawem choroby zakaźnej COVID-19 [47].

Skuteczność miodu w leczeniu COVID-19 naukowcy próbują udowodnić w nielicznych badaniach klinicznych (tab. 2). W egipskim badaniu retrospektywnym opisano stosowanie doustnego preparatu TaibUVID, który zawiera miód pszczeli (15 ml), czarnuszkę (2 g lub 5 ml oleju z *Nigella sativa*) oraz rumianek (1 g), jako terapii uzupełniającej (u 13 chorych) lub podstawowej (u 7 chorych), a także jako środek profilaktyczny u 20 osób, które miały kontakt ze zdiagnozowanymi chorymi na COVID-19. Leczenie prowadzono od 2 do 20 dni. Typowe objawy, takie jak: łagodna biegunka, pocenie się czy hiperglikemia zaobserwowano tylko u 3 chorych. W związku z tym, że odmianowość miodu, a także miejsce zbioru ziół i sposób ich przechowywania istotnie

Tabela 2. Przegląd badań klinicznych z zastosowaniem miodu w leczeniu COVID-19
 Table 2. Review of clinical trials using honey in treatment of COVID-19

Próba/Państwo Sample/Country	Badana grupa Study group	Leczenie Treatment	Badania Research	Wyniki Study outcomes	Lit. Ref.
Miód, czarnuszka, rumianek (TaibU- VID)/Egipt Honey, <i>Nigella</i> <i>sativa</i> , chamomile (TaibUVID)/Egypt	Pacjenci z COVID-19 (n = 20), osoby mające kontakt z chorymi na COVID-19 (n = 20) Confirmed COVID-19 patients (n = 20), contacts of COVID-19 patients (n = 20)	TaibUVID doustnie i inhalacje zi- olowe TaibUVID orally and herbal inhala- tions	Czas ustąpienia objawów, mor- fologia krwi, liczba infekcji na SARS-CoV-2 u osób z kontaktu Resolution time of symptoms, blood count profile, develop- ment of SARS-CoV-2 infections in contacts	Krótszy czas ustąpienia objawów, poprawa morfologii krwi, niższa zachorowalność na COVID-19 u osób z kontaktem Shorter resolution time of symptoms, improvement of the blood profile, lower incidence of COVID-19 in contacts	[27]
Miód/Egipt Honey/Egypt	Pacjenci z COVID-19 w wieku 5 - 75 lat (n = 1000) Patients with COVID-19 aged 5 - 75 (n = 1000)	E – miód (n = 500), K – terapia standardowa (n = 500) E – honey (n = 500) K – standard care (n = 500)	Objawy wyzdrowienia i klirens wirusowy w 14. dniu, stan płuc w 30. dniu, śmiertelność i klirens wirusowy w ciągu 30 dni / Symptoms of recovery and viral clearance on day 14, lung condi- tion on day 30, mortality and viral clearance within 30 days	Brak danych No data	[54]

Miód, czarnuszka (MCZ)/Pakistan Honey, <i>Nigella sativa</i> (MCZ)/Pakistan	Dorośli (n = 313) z PS (n = 210) i PC (n = 103), K – placebo Adults (n = 313) with PS (n = 210) and PC (n = 103), K – placebo	MCZ (n = 107 PS + 50 PC) K – placebo (n = 103 PS + 53 PC)	Ustąpienie objawów, klirens wirusowy vs śmiertelność w ciągu 30 dni, powrót do normalnej aktywności, nasycenie tlenem Resolution of symptoms, viral clearance vs mortality within 30 days, resumption of normal activity, oxygen saturation badania kliniczne / clinical trials – NCT04347382	59-procentowa redukcja czasu ustąpienia objawów, szybsza regeneracja organizmu w grupie MCZ, szybszy klirens wirusowy, 4-krotnie zmniejszona śmiertelność, szybszy powrót do zdrowia (po 6 dniach u PS), osiągnięcie średniego nasycenia tlenem powyżej 90 % u PC (o 6 dni wcześniej), krótsza hospitalizacja u MCZ, brak skutków ubocznych kuracji / Resolution of symptoms reduced 59 %, faster recuperation of the body in the MCZ group, faster virus clearance, mortality decreased 4 times, faster recovery (after 6 days in PS), mean oxygen saturation above 90 % achieved in PC (6 days earlier), shorter hospitalization in MCZ, no adverse treatment effects	[10]
---	---	---	---	---	------

Objaśnienia / Explanatory notes:

E – grupa eksperymentalna / experimental group, K – grupa kontrolna / control group, n – liczba pacjentów / number of patients, MCZ – miód z czarnuszką / honey with *Nigella sativa*, PS – pacjenci z umiarkowanym przebiegiem COVID-19 / moderate COVID-19 patients, PC – pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 / severe COVID-19 patients.

wpływają na ich właściwości, trudno jednoznacznie określić wpływ tego badania na leczenie COVID-19, gdyż pacjenci samodzielnie przygotowywali sobie preparaty z różnych miodów i ziół zbieranych z różnych miejsc [27].

Kolejne badanie kliniczne wykonano w Pakistanie, gdzie pacjentom podawano doustnie mieszankę miodu (1g/kg masy ciała/dzień) oraz proszek z czarnuszki (80 mg/kg masy ciała/dzień) – MCZ. Kurację prowadzono u osób z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby przez 13 dni, a grupie kontrolnej podawano placebo. Leczenie MCZ było związane ze skróceniem czasu ustąpienia objawów u pacjentów z umiarkowanym przebiegiem choroby (4 dni w stosunku do 7 u osób otrzymujących placebo), u pacjentów z ciężkim przebiegiem (6 dni w stosunku do 13 u pacjentów otrzymujących placebo). Odnotowano 4-krotne obniżenie śmiertelności u pacjentów leczonych MCZ (4 % w stosunku do 18,87 %). Klirens wirusowy, czyli oczyszczanie się organizmu z cząstek wirusa był niższy (6 dni) w stosunku do grupy placebo (10 dni). Pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby leczeni MCZ uzyskali wysycenie krwi tlenem > 90 % 6 dni wcześniej niż w grupie placebo [10, 27]. Również w Egipcie prowadzone są badania kliniczne, w których pacjenci chorzy na COVID-19 otrzymują miód (1g/kg masy ciała/dzień) przez 2 tygodnie. W tab. 2. przedstawiono badania kliniczne, które w tej chwili są prowadzone. Ich wyniki mają być podane w przyszłym roku. W oczekiwaniu na te wyniki warto, bez szkody dla zdrowia, włączyć miód i czarnuszkę do diety.

Podsumowanie

Liczne bezpośrednie i pośrednie dowody naukowe raportowane w wielu publikacjach wskazują na możliwość stosowania miodu jako terapii uzupełniającej lub zapobiegawczej w przypadku COVID-19. Spożywanie miodu może bezpośrednio pomóc w łagodzeniu przebiegu zakażenia COVID-19 dzięki jego potencjalnemu działaniu przeciwwirusowemu przeciwko SARS-CoV-2 lub pośrednio poprzez wzmocnienie odporności organizmu i łagodzenie przebiegu chorób współistniejących. Korzystne działanie miodu w zwalczaniu COVID-19 jest związane głównie z zawartością przeciwutleniających związków fenolowych. Dalsze badania przedkliniczne i badania kliniczne są pilnie potrzebne, aby wyjaśnić mechanizmy działania miodu przeciwko SARS-CoV-2. W oczekiwaniu na wyniki badań włączenie miodu do codziennej diety może przynieść wiele korzyści prozdrowotnych, a nade wszystko chronić przed zakażeniem lub łagodzić przebieg COVID-19.

Literatura

- [1] Abuharfeil N., Al-Oran R., Abo-Shehada M.: The effect of bee honey on the proliferative activity of human B-and T-lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food Agric. Immunol.*, 1999, 11, 169-177.

- [2] Adcock D.: The effect of catalase on the inhibine and peroxide values of various honeys. *J. Apic. Res.*, 1962, 1, 38-40.
- [3] Ahmed S., Sulaiman S.A., Baig A.A., Ibrahim M., Liaqat S., Fatima S., Jabeen S., Shamim N., Othman N.H.: Honey as a potential natural antioxidant medicine: An insight into its molecular mechanisms of action. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, #8367846.
- [4] Albaridi N.A.: Antibacterial potency of honey. *Int. J. Microbiol.*, 2019, #2464507.
- [5] Al-Hatamleh M.A.I., Hatmal M.M., Sattar K., Ahmad S., Mustafa M.Z., Bittencourt M.D.C., Mohamud R.: Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against COVID-19: Potential mechanisms of action and future directions. *Molecules*, 2020, 25 (21), #5017.
- [6] Ali A.M., Kunugi H.: Propolis, bee honey, and their components protect against coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review of *in silico*, *in vitro*, and clinical studies. *Molecules*, 2021, 26 (5), #1232.
- [7] Alvarez-Suarez J.M., Tulipani S., Díaz D., Estevez Y., Romandini S., Giampieri F., Damiani E., Astolfi P., Bompadre S., Battino M.: Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, 48 (8-9), 2490-2499.
- [8] Al-Waili N.S.: Topical honey application vs. acyclovir for the treatment of recurrent herpes simplex lesions. *Med. Sci. Monit.*, 2004, 10 (8), MT94-98.
- [9] Annunziata G., Zamparelli M.S., Santoro C., Ciampaglia R., Stornaiuolo M., Tenore G.C., Sanduzzi A., Novellino E.: Polyphenols have a role against coronavirus infection? An overview of *in vitro* evidence. *Front. Med.*, 2020, 7, #240.
- [10] Ashraf S., Ashraf S., Ashraf M., Imran M.A., Kalsoom L., Siddiqui U.N., Farooq I., Habib Z., Ashraf S., Ghufuran M., Akram M.K., Majeed N., Zain-ul-Abdin, Akmal R., Rafique S., Nawaz K., Yousaf M.I.K., Ahmad S., Shahab M.S., Nadeem M.F., Azam M., Zheng H., Malik A., Ayyaz M., Mahmud T., Saboor Q.A., Ahmad A., Ashraf M., Izhar M.: Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial. DOI: 10.1101/2020.10.30.20217364.
- [11] Babaei S., Rahimi S., Karimi T.M.A., Tahmasebi G., Khaleghi M.S.N.: Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. *Veter. Res. Forum*, 2016, 7 (1), 13-20.
- [12] Behbahani M.: Anti-HIV-1 activity of eight monofloral Iranian honey types. *PlosOne*, 2014, 9 (10), #0108195.
- [13] Bertoneclj J., Dobersek U., Jamnik M., Golob T.: Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey. *Food Chem.*, 2007, 105 (2), 822-828.
- [14] Bogdanov S.: Honey composition. In: *Book of Honey. Bee Product Science*, Wuhan, China, 2017.
- [15] Bogdanov S.: *Harmonized Methods of the International Honey Commission*. Bee Product Science, Muehlethurnen 2002.
- [16] Boozari M., Hosseinzadeh H.: Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. *Phytotherapy Research*, 2021, 35, 864-876.
- [17] Brudzynski K., Abubaker K., Miotto D.: Unraveling a mechanism of honey antibacterial action: Polyphenol/H₂O₂ – induced oxidative effect on bacterial cell growth and on DNA degradation. *Food Chem.*, 2012, 133 (2), 329-336.
- [18] Idrus R.B.H., Sainik N.Q.A.V., Nordin A., Saim A.B., Sulaiman N.: Cardioprotective effects of honey and its constituent: An evidence-based review of laboratory studies and clinical trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, 17 (10), #3613.
- [19] Caruso A.A., del Prete A., Lazzarino A.I., Capaldi R., Grumetto L.: Might hydrogen peroxide reduce the hospitalization rate and complications of SARS-CoV-2 infection? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2020, 41 (11), 1360-1361.

- [20] Chen H., Du Q.: Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection. Preprints, 2020. DOI: 10.20944/preprints202001.0358.v3.
- [21] Cianciosi D., Forbes-Hernández T.Y., Afrin S., Gasparri M., Reboredo-Rodríguez P., Manna P.P., Zhang J., Bravo Lamas L., Martínez Flórez S., Agudo Toyos P., Quiles J.L., Giampieri F., Battino M.: Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. *Molecules*, 2018, 23 (9), #2322.
- [22] World Health Organization: Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports. [on line]. Dostęp w Internecie [6.08.2020]: <https://www.who.int/emergencies>
- [23] Da Silva P.M., Gauche C., Gonzaga L.V., Oliveira A.C., Fett C.R.: Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food Chem.*, 2016, 196, 309-323.
- [24] Dyrektywa Rady 2001/110/WE z dnia 20 grudnia 2001 r. odnosząca się do miodu. *Dz. U. L 10*, ss. 47-52, z 12.01.2002.
- [25] Dżugan M., Grabek-Lejko D., Swacha S., Tomczyk M., Bednarska S., Kapusta I.: Physicochemical quality parameters, antibacterial properties and cellular antioxidant activity of Polish buckwheat honey. *Food Bioscience*, 2020, 34, 100538.
- [26] Dżugan M., Tomczyk M., Sowa P., Grabek-Lejko D.: Antioxidant activity as biomarker of honey variety. *Molecules*, 2018, 23 (8), #2069.
- [27] El Sayed S.M., Aboonq M.S., El Rashedy A.G., Aljehani Y.T., El-Magd R.M.A., Okashah A.M., El-Anzi M.E., Alharbi M.B., El-Tahlawi R., Nabo M.M.H., Yousef R.S., Elshazley M., Abu-Elnaga M., Mahmoud H.S., El-Alaf H., Abdelrahman A.I., Abdel-Gawad A.R., Soliman T.M.: Promising preventive and therapeutic effects of TaibUVID nutritional supplements for COVID-19 pandemic: Towards better public prophylaxis and treatment (A retrospective study). *Am. J. Blood Res.*, 2020, 10 (5), 266-282.
- [28] Erejuwa O.O., Nwobodo N.N., Akpan J.L., Okorie U.A., Ezeonu C.T., Ezeokpo B.C., Nwadike K.I., Erhiano E., Abdul Wahab M.S., Sulaiman S.A.: Nigerian honey ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats. *Nutrients*, 2016, 8 (3), #95.
- [29] Gibson P.G., Qin L., Pua S.H.: COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Australia*, 2020, 213 (2), 54-56.
- [30] Grabek-Lejko D., Słowik J., Kasprzyk I.: Activity of selected honey types against *Staphylococcus aureus* methicillin susceptible (MSSA) and methicillin resistant (MRSA) bacteria and its correlation with hydrogen peroxide, phenolic content and antioxidant capacity. *Farmacia*, 2018, 66 (1), 37-43.
- [31] Hashem H.: *In Silico* approach of some selected honey constituents as SARS-CoV-2 main protease (COVID-19) inhibitors. *ChemRxiv*. Preprints, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12115359.v2>.
- [32] Hashemipour M.A., Tavakolineghad Z., Arabzadeh S.A., Iranmanesh Z., Nassab S.A.: Antiviral activities of honey, royal jelly, and acyclovir against HSV-1. *Wounds*, 2014, 26, 47-54.
- [33] Hossain K.S., Hossain M.G., Moni A., Rahman M.M., Rahman U.H., Alam M., Kundu S., Rahman M.M., Hannan M.A., Uddin M.J.: Prospects of honey in fighting against COVID-19: Pharmacological insights and therapeutic promises. *Heliyon*, 2020, 6 (12), #05798.
- [34] Hung I.F.-N., Lung K.-C., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.-Y., Ng Y.-Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.-P., Chan V., Wu A.K.-L., Sin K.-M., Leung W.-S., Law W.-L., Lung D.Ch., Sin S., Yeung P., Yip C.C.-Y., Zhang R.R., Fung A. Y.-F., Yan E.Y.-W., Leung K.-H., Ip J.D., Chu A.W.-H., Chan W.-M., Ng A.Ch.-K., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.-Ch., Chan J.W.-M., Yan W.-W., Chan W.-M., Chan J.F.-W., Lie A.K.-W., Tsang O.T.-Y., Cheng V.Ch.-Ch., Que T.-L., Lau Ch.-S., Chan K.-H., To K.K.-W., Yuen K.-Y.: Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 2020, 395 (10238), 1695-1704.

- [35] Jasso-Miranda C., Herrera-Camacho I., Flores-Mendoza L.K., Dominguez F., Vallejo-Ruiz V., Sanchez-Burgos G.G., Pando-Robles V., Santos-Lopez G., Reyes-Leyva J.: Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies. *Infect. Drug Resist.*, 2019, 12, 1833-1852.
- [36] Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E.: Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.*, 2020, 104, 246-251.
- [37] Kaul T.N., Middleton E.Jr., Ogra P.L.: Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J. Med. Virol.*, 1985, 15 (1), 71-79.
- [38] Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S., Soetjpto S.: Potential inhibitor of COVID-19 main protease (M^{pro}) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints, 2020. DOI: 10.20944/preprints202003.0226.v1.
- [39] Kuś P.M., Szweda P., Jerković I., Tuberoso C.I.G.: Activity of Polish unifloral honey against pathogenic bacteria and its correlation with colour, phenolic content, antioxidant capacity and other parameters. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2015, 62 (3), 269-276.
- [40] Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Luisa Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P.: Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging*, 2018, 13, 757-772.
- [41] Lima W.G., Brito J.C.M., da Cruz Nizer W.S.: Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phytother. Res.*, 2021, 35 (2), 743-750.
- [42] Mentel R., Shirrmakher R., Kevich A., Drežin R.S., Shmidt I.: Inaktivatsiia virusov perekis'iu vodoroda (Virus inactivation by hydrogen peroxide). *Vopr. Virusol.*, 1977, (6), 731-733.
- [43] Meo S.A., Ansari M.J., Sattar K., Chaudhary H.U., Hajjar W., Alasiri S.: Honey and diabetes mellitus: Obstacles and challenges – road to be repaired. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2017, 24, 1030-1033.
- [44] Miguel M.G., Antunes M.D., Faleiro M.L.: Honey as a complementary medicine. *Integr. Med. Insights*, 2017, 12, #1178633717702869.
- [45] Molan P.C.: The antibacterial activity of honey. *Bee World*, 1992, 73 (1), 5-28.
- [46] Muchtaridi M., Fauzi M., Khairul Ikram N.K., Mohd Gazzali A., Wahab H.A.: Natural flavonoids as potential angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors for anti-SARS-CoV-2. *Molecules*, 2020, 25 (17), #3980.
- [47] Naggar Y.A., Giesy J.P., Abdel-Daim M.M., Ansari M.J., Al-Kahtani S.N., Yahya G.: Fighting against the second wave of COVID-19: Can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi J. Biol. Sci.*, 2021, 28 (3), 1519-1527.
- [48] Pawlik L., Śpiołek E., Fichna J., Tarasiuk A.: Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia. *Postępy Biochemii*, 2020, 66 (2), 83-90.
- [49] Ranneh Y., Akim A.M., Hamid H.A., Khazaai H., Fadel A., Mahmoud A.M.: Stingless bee honey protects against lipopolysaccharide induced-chronic subclinical systemic inflammation and oxidative stress by modulating Nrf2, NF- κ B and p38 MAPK. *Nutr. Metab.*, 2019, 16, #15.
- [50] Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J.: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.*, 2020, 46 (5), 846-848.
- [51] Samarghandian S., Farkhondeh T., Samini F.: Honey and health: A review of recent clinical research. *Pharmacognosy Res.*, 2017, 9 (2), 121-127.
- [52] Shahzad A., Cohrs R.J.: *In vitro* antiviral activity of honey against *Varicella Zoster virus* (VZV): A translational medicine study for potential remedy for shingles. *Transl. Biomed.*, 2012, 3 (2), #2.
- [53] Silva Ara, Morais S.M., Marques M.M.M., Lima D.M., Santos S.C.C., Almeida R.R., Vieira I.G.P., Guedes M.I.F.: Antiviral activities of extracts and phenolic components of two Spondias species against dengue virus. *J. Venomous Anim. Toxins Incl. Tropic. Diseases*, 2011, 17 (4), 406-413.

- [54] Tantawy M.A.: Efficacy of natural honey treatment in patients with novel coronavirus. [on line]. Dostęp w Internecie [6.08.2020]: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323345>.
- [55] Tichonow A.I., Bondarenko L.A., Jarnych T.G., Szpyczak O.S., Kowal W.M., Skrypnik-Tichonow R.I.: Miód naturalny w medycynie i farmacji. Pochodzenie, właściwości, zastosowanie, preparaty lecznicze. Wyd. Sądecki Bartnik, Stróże 2017.
- [56] Tomczyk M., Tarapatsky M., Dżugan M.: The influence of geographical origin on honey composition studied by Polish and Slovak honeys. Czech J. Food Sci., 2019, 37 (4), 232-238.
- [57] Tonks A.J., Cooper R.A., Jones K.P., Blair S., Parton J., Tonks A.: Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. Cytokine, 2003, 21, 242-247.
- [58] Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M.: COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing an tirheumatic drugs. Turk. J. Med. Sci., 2020, 50, 620-632.
- [59] Vahed H., Batool Jafri S.: Propagation of influenza virus in lymphocytes determine by antiviral effects of honey, ginger and garlic decoction. J. Antivir. Antiretrovir., 2016, 8, #1.
- [60] Vázquez-Calvo Á., Jiménez de Oya N., Martín-Acebes M.A., Garcia-Moruno E., Saiz J.C.: Antiviral properties of the natural polyphenols delphinidin and epigallocatechin gallate against the flaviviruses West Nile virus, Zika virus, and Dengue virus. Front Microbiol., 2017, 8, #1314.
- [61] Watanabe K., Rahmasari R., Matsunaga A., Haruyama T., Kobayashi N.: Anti-influenza viral effects of honey *in vitro*: Potent high activity of manuka honey. Arch. Med. Res., 2014, 45, 359-365.
- [62] Weston R.J., Mitchell K.R., Allen K.L.: Antibacterial phenolic components of New Zealand manuka honey. Food Chem., 1999, 64 (3), 295-301.
- [63] World Health Organization: WHO Timeline – COVID-19. [on line]. WHO. Dostęp w Internecie [6.08.2020]: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- [64] Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med., 2020, 8 (4), 420-422.
- [65] Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R.: Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. Science, 2020, 368 (6489), 409-412.
- [66] Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang Ch.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 2020, 579, 270-273.

POSSIBLE APPLICATIONS OF HONEY IN COVID-19 TREATMENT – POTENTIAL MECHANISMS OF ACTION AND OVERVIEW OF CLINICAL TRIALS

S u m m a r y

COVID-19 is a new infectious respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, a pathogen belonging to the *Coronaviridae* family, which is a causative agent of worldwide pandemic. Currently there are no approved treatments for COVID-19 and the only way to prevent pandemic is mass vaccination. At the same time the search for a cure for COVID-19 is ongoing all over the world; there are mainly tested the known therapeutic substances, including natural products. This group also includes honey, a natural product known for its antibacterial, antiviral and immunomodulatory properties. The antiviral properties of honey consist in its virucidal activity, inhibition of viral replication, blocking adhesion and penetration

into the host cells, activation of immune response and induction of antibodies along with enhancing the antivirals. Honey's antiviral activity results from the naturally occurring components in honey, mainly flavonoids, phenolic acids and hydrogen peroxide. The variety-dependent antioxidant activity of honeys is correlated with the total content of polyphenols. Dark monofloral honeys (buckwheat, heather, phacelia) show stronger antioxidant properties compared to multifloral honeys and light-coloured monofloral honeys (goldenrod, dandelion, rape, acacia). In *in vitro* and *in silico* studies honey and its bioactive ingredients have been shown to be effective in killing SARS-CoV-2, but there is still no evidence that honey is effective in fighting COVID-19. Potential mechanisms of honey action in COVID-19 therapy include: reducing oxidative stress, strengthening the immune response, preventing secondary infections and alleviating the symptoms of comorbidities. In the paper there is a review of the current scientific research, including clinical trials focused on applying honey to treat COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, honey, antiviral properties, clinical trials 