Инновационный парафармацевтик "Эпигенорм форте" для устранения "инфламэйджинга"

Корнилов Сергей Иванович
ООО «Доктор Корнилов»
Барнаул, Россия
E-mail: dokskor@list.ru

Аннотация.

В статье представлены результаты клинических исследований и рекомендации по применению российского инновационного парафармацевтика «Эпигенорм форте»®, отражающие его противовоспалительные, гипотензивные, гиполипидемические, гипогликемические, противоопухолевые, антиметастатические, антитоксические и противовирусные свойства.

Ключевые слова: «Эпигенорм форте»®, «инфламэйджинг», метаболический синдром, онкологические заболевания, полихимиотерапия, куркумин, катехины, ВИЧ-инфекция.

Актуальность темы.

В настоящее время считается доказанным, что состояние здоровья человека в возрасте старше 45-ти лет и продолжительность его жизни во многом зависят от наличия в его организме эпимутаций (повышенный или пониженный относительно нормы уровень экспрессии различных генов, ассоциированных с различными заболеваниями) и *синдрома хронического системного слабовыраженного воспаления,* называемого в зарубежной научной литературе одним словом *«инфламэйджинг»* (inflamm'aging — сочетание слов «inflammation + aging», что означает «воспаление + старение»), играющих важнейшую роль в этиологии и патогенезе большинства возраст-зависимых и социально значимых заболеваний (онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, хронических воспалительных и многих других, в том числе сахарного диабета 2-го типа и болезни Альцгеймера) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

«Инфламэйджинг» характеризуется наличием сложнейшего каскада вялотекущих воспалительных реакций протекающих в иммунной и других системах организма на эпигенетическом, генетическом, молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, в который вовлечены факторы эпигенома (микроРНК, ДНК метилтрансфераза, деацетилаза гистонов и др.), факторы транскрипции (NF-kB, Nrf2, FOXP3, IRF и др.), провоспалительные клеточные медиаторы (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-15, интерлейкин-17, интерлейкин-18, интерлейкин-22, интерлейкин-23, фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ и др.) [9, 10].

Запускающие в организме «инфламэйджинг» стимулы имеют самый разнообразный характер: 1) хроническая вирусная инфекция (цитомегаловирусная, герпетическая и др.); 2) продукты метаболизма и распада, формирующиеся в результате непрерывного обновления клеток и тканей (реактивные формы кислорода, циркулирующая митохондриальная ДНК, галактозилированные N-гликаны, малондиальдегид, циркулирующая микроРНК и многие другие); 3) все неблагоприятные факторы внешней среды организма, вызывающие оксидативный стресс (никотин, алкоголь, неблагоприятная экология, профессиональные вредности, бытовая химия, солнечная радиация и др.).

Крайне важное значение в формировании и поддержании «инфламэйджинга» имеет постоянный пищевой рацион с преобладанием продуктов питания с высоким воспалительным

индексом (красное мясо, особенно жирное; все виды колбасной продукции; все виды мясной консервированной и копчёной продукции; яйца, особенно желтки; сыры, особенно твёрдых сортов; все виды пищевой продукции с высоким содержанием сахара и др.) на фоне дефицита овощей, фруктов, бобовых, зерновых, орехов, пряностей (куркума, имбирь и др.) и растительных масел (оливковое, льняное, кунжутное и др.), отличающихся противовоспалительными свойствами [11, 12, 13, 14].

В связи с этим, согласно новейшим рекомендациям ведущих мировых геронтологов, онкологов и клинических фармакологов, для обеспечения эффективного лечения сердечно-сосудистых (атеросклероз, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт), онкологических (все виды рака), аутоиммунных и многих других хронических возраст-ассоциированных заболеваний (в том числе, метаболический синдром, остеоартрит, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера), патогенетической основой которых в большинстве случаев является «инфламэйджинг», необходимо в обязательном порядке использовать комплексное применение современных лекарственных средств и различных биопрепаратов (БАД-парафармацевтиков), содержащих природные биологически активные вещества противовоспалительного действия (куркумин, ресвератрол, катехины, кверцетин, пиперин, изотиоцианаты, проантоцианидины и др.), которые обладают многоцелевым лечебно-профилактическим потенциалом [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

Именно к таким биопрепаратам относится «Эпигенорм форте»®, разработанный д.м.н., профессором К.В. Гайдуль («НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск) совместно с ООО «Доктор Корнилов» (г. Барнаул), являющийся инновационным парафармацевтиком многоцелевого терапевтического действия, обладающий противовоспалительными, противоопухолевыми, гипогликемическими, гиполипидемическими, антиоксидантными, антитоксическими, антивирусными и антибактериальными свойствами.

Цель исследования. Изучить клинический потенциал «Эпигенорм форте»® для снижения повышенного уровня глюкозы, общего холестерина и системных провоспалительных цитокинов в периферической крови у больных с метаболическим синдромом, а также для профилактики развития нейтропении и других побочных реакций, наблюдаемых у пациентов при полихимиотерапии различных видов опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования. Для изучения терапевтического потенциала «Эпигенорм форте» ® в исследование было включено 25 амбулаторных больных с метаболическим синдромом, гипертензией и гипергликемией, а также 42 больных раком молочной железы и раком желудка.

Для диагностики метаболического синдрома (МС) использовался основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии более 84 см у женщин и более 92 см у мужчин. В качестве дополнительных критериев рассматривались: 1) артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст.; 2) гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови > 6,1 ммоль/л); 3) повышение уровня общего холестерина (ОХ) > 6,2 ммоль/л; 4) повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) > 3,5 пг/мл; 5) повышение уровня фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) > 2,3 пг/мл; 6) повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) > 2,5 мг/л.

Лабораторные исследования сыворотки крови (ИЛ-6, ФНО-α, СРБ, ОХ, глюкоза) осуществлялись российской специализированной фирмой «ИН ВИТРО» стандартизированными методами исследования.

Статистическую достоверность различий показателей в изучаемых группах определяли по t-критерию Стъюдента ($p<0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение.

Гипотензивный, гипогликемический, гипогликемический и противовоспалительный эффект «Эпигенорм форте»® у больных с метаболическим синдромом

В исследование были включены 25 больных с впервые установленным диагнозом МС (15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 38 до 59 лет, средний возраст 51,2±7,5 лет; средний индекс массы тела составил 32,9±4,1 кг/м^2), имеющих повышенные (по сравнению с нормальными значениями) показатели АД, глюкозы, ОХ, ИЛ-6, ФНО-α и СРБ.

«Эпигенорм форте»® назначался в виде монотерапии в суточной дозе 1,5 г (по 500 мг

три раза в сутки, во время еды). Длительность исследования составила 12 недель.

Полученные данные, представленные в табл. № 1, говорят о том, что длительное применение «Эпигенорм форте»® (12 недель в средней терапевтической дозе) приводит у больных с МС к достоверному снижению повышенных показателей АД, глюкозы, ОХ, а также типичных маркёров «инфламэйджинга» (ИЛ-6, ФНО-α и СРБ) до нормальных значений ($p<0,05$), что свидетельствует о его терапевтически значимых гипотензивных, гипогликемических, гиполипидемических и противовоспалительных свойствах.

Таблица № 1.

Динамика показателей АД, глюкозы, ОХ, ИЛ-6, ФНО-α и СРБ у больных метаболическим синдромом на фоне ежедневного применения «Эпигенорм форте»® в течение 12 недель.

Показатель	1-ая неделя	12-ая неделя
АД (среднесуточное) мм рт.ст.	157,9/95,4	128,2/80,3*
Глюкоза (ммоль/л)	7,3±0,9	5,6±0,6*
ОХ (ммоль/л)	8,7±1.5	5,9±1.2*
ИЛ-6 (пг/мл)	5,2±1,3	2,5±1.0*
ФНО-α (пг/мл)	3,9±0,7	2,3±0,6*
СРБ (мг/л)	3,7±0,6	2,2±0,5*

*- $p<0,05$ (по сравнению с показателями 1-ой недели наблюдения)

Характер влияния «Эпигенорм форте»® на частоту развития побочных реакций при полихимиотерапии опухолевых заболеваний

В исследование были включены 42 больных, которые были распределены на две группы. В контрольную группу, состоящую из 19 человек, вошли 15 женщин (диагноз:

рак молочной железы) и 4 мужчины (диагноз: рак желудка) в возрасте от 35 до 67 лет (средний возраст 53,1 ±7,7 лет). В основную группу, состоящую из 23 человек, вошли 16 женщин (диагноз: рак молочной железы) и 7 мужчин (диагноз: рак желудка) в возрасте от 42 до 69 лет (средний возраст 56,2 ±4,5 лет).

Всем женщинам обеих групп проводился одинаковый курс химиотерапии — доксорубицин в разовой дозе 60 мг/м^2 + циклофосфан в разовой дозе 600 мг/м^2 + доцетаксел в разовой дозе 100 мг/м^2, а всем мужчинам обеих групп — цисплатин в разовой дозе 40 мг/м^2 + 5-фторурацил в разовой дозе 500 мг/м^2 + доцетаксел в разовой дозе 100 мг/м^2.

Опытная группа исследуемых пациентов получала «Эпигенорм форте»® по следующей схеме:

1,0 г в сутки в течение 5-7 дней до начала химиотерапии (по 500 мг два раза в сутки, утром и вечером, во время еды), затем 10 дней по 3 г в сутки, начиная с первого дня химиотерапии (по 1,0 г три раза в сутки, во время еды), затем 10 дней по 1,5 г в сутки (по 500 мг три раза в сутки, во время еды).

Контрольная группа исследуемых пациентов получала по аналогичной схеме плацебо (капсулы аналогичного размера, цвета и веса капсулам «Эпигенорм форте»®, содержащие 500 мг ржаной муки).

Полученные данные, представленные в табл. № 2, говорят о том, что в опытной группе частота развития побочных реакций во время проведения курсов полихимиотерапии и в период восстановления у больных раком молочной железы и раком желудка на фоне приёма терапевтических суточных доз «Эпигенорм форте»® достоверно ниже по сравнении с контрольной группой больных, принимавших плацебо ($p<0,05$), что свидетельствует о его терапевтически значимых антитоксических, гематопротекторных и кардиопротекторных свойствах, на фоне применения противоопухолевых препаратов.

Таблица № 2.

Частота развития побочных реакций при полихимиотерапии рака молочной железы и рака желудка на фоне применения «Эпигенорм форте»® (в %)

Побочный эффект	Опытная группа	Контрольная группа
Нейтропения	35%*	76%
Тошнота и рвота	31%*	67%
Кардиотоксичность (аритмия, гипотония, боли за грудиной и др.)	19%*	38%

***-** $p<0,05$ (по сравнению с контрольной группой)

Применение «Эпигенорм форте»® отличалось хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов (практически у всех наблюдаемых пациентов).

Таким образом, полученные данные говорят о том, что парафармацевтик «Эпигенорм форте»® при длительном применении обладает терапевтически значимым противовоспалительным, гипотензивным, гипогликемическим, гиполипидемическим и антитоксическим действием, что позволяет его рекомендовать к применению всем пациентам с метаболическим синдромом для профилактики и устранения «инфламэйджинга», а также всем онкологическим больным для предотвращения развития побочных реакций, часто наблюдаемых при проведении курсов полихимиотерапии.

«Эпигенорм форте»® фармакологически совместим с большинством известных и широко назначаемых лекарственных препаратов, поэтому он может быть рекомендован в составе комплексного лечения многих возраст-ассоциированных заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играет «инфламэйджинг». Способ применения: по 500 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, в течение 30-ти дней, ежеквартально, 4 раза в год.

«Эпигенорм форте»® рекомендуется к постоянному применению (500 мг один или два раза в сутки, во время еды) всем лицам, которые предпочитают пищевой рацион с преобладанием продуктов питания с высоким воспалительным индексом.

«Эпигенорм форте»® рекомендуется к применению всем онкологическим больным для вторичной профилактики опухолевого роста и метастазов, так как входящие в его состав ингредиенты (куркумин, катехины, проантоцианидины, изотиоцианаты, пиперин и дигидрокверцетин) проявляют выраженное противоопухолевое действие: 1) ингибируют пролиферацию опухолевых клеток и раковых стволовых клеток; 2) подавляют рост первичной и вторичной опухоли; 3) ингибируют ангиогенез в опухоли; 4) ингибируют процесс метастазирования; 4) ингибируют воспалительный процесс в зонах опухолевого роста и в очагах метастазирования, наличие которого в значительной мере предвещает неблагоприятный прогноз при всех видах рака; 5) вызывают апоптоз (гибель) раковых клеток; 6) стимулируют все виды противоопухолевого иммунитета; 7) активируют механизмы защиты нормальных клеток и тканей организма от повреждающего действия свободных радикалов; 8) обладают клинически значимым гепатопротекторным, кардиопротекторным, нейропротекторным, гематопротекторным и нефропротекторным действием при проведении курсов химиотерапии и лучевой терапии онкологических заболеваний, а также повышают противоопухолевую эффективность самых разнообразных химиопрепаратов и различных методов радиотерапии; 9) выступают в качестве новой стратегии в составе комплексного лечения и для профилактики рецидивов следующих заболеваний: рак молочной железы, рак лёгкого, рак простаты, рак кожи, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, рак толстой и прямой кишки, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак головного мозга, лейкемии [20, 23, 24, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Способ применения: по 500 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, постоянно или по 1000 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, в течение 30-ти дней, ежеквартально, 4 раза в год, а также во время прохождения курсов полихимиотерпии и радиотерпии (1000 мг 2-3 раза в сутки, во время еды, в течение 20-ти дней, начиная с первого дня противоопухолевой терапии).

«Эпигенорм форте»® рекомендуется к постоянному применению всем ВИЧ-инфицированным пациентам и больным СПИД, а также всем больным вирусным гепатитом С (HCV), так как входящие в его состав полифенолы (куркумин и катехины) оказывают антивирусное действие (ингибируют процесс проникновения HIV в клетки крови и HCV в клетки печени, ингибируют вирусные энзимы HIV и HCV, ингибируют TAT протеин HIV, повышают активность фермента HO-1, который ингибирует репликацию HIV-1), антибактериальное действие (*Helicobacter pylori, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis* и другие), антигрибковое действие (*Candida albicans, Candida glabrata* и другие), иммуномодулирующее действие, а также повышают терапевтическую эффективность большинства противовирусных, антибактериальных, антигрибковых и противотуберкулёзных препаратов, значительно снижая выраженность их побочных эффектов [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Схема применения: во время прохождения курсов антивирусной терапии по 1000 мг 2-3 раза в сутки, во время еды, в течение 30 дней; затем постоянно по 500 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды или по 500 мг один раз в сутки.

«Эпигенорм форте»® также рекомендуется для профилактики вирусных заболеваний передающихся половым путём, так как входящие в его состав полифенолы оказывают выраженное ингибирующее действие в отношении HIV (вирус иммунодефицита человека), HSP (вирус простого герпеса) и HPV (вирус папилломы человека) [47]. Схема применения: по 1500 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, в течение 10 дней.

Выводы.

1. Парафармацевтик «Эпигенорм форте»® при длительном применении в виде монотерапии обладает клинически значимыми гипотензивными, гипогликемическими, гиполипидемическими

и противовоспалительными свойствами (эффективно устраняет «инфламэйджинг») у больных с метаболическим синдромом.

2. «Эпигенорм форте»® оказывает кардиопротекторное, гематопротекторное и антитоксическое действие на фоне проведения курсов полихимиотерапии больным онкологическими заболеваниями.

3. «Эпигенорм форте»® может быть рекомендован всем лицам в возрасте старше 45 лет к постоянному или периодическому применению для профилактики и комплексного лечения большинства возраст-ассоциированных и социально значимых заболеваний.

Список литературы.

1. Szyf M., McGowan P., Meaney M.J. The social environment and the epigenome. Environ. Mol. Mutagen. 2008; 49:46-60.
2. Wilson A.G. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. J. Periodontol. 2008; 79:1514-1519.
3. Khansari N., Shakiba Y., Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. Rec. Pat. Inflamm. Aller. Drug Discov. 2009; 3:73-80.
4. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. 2014; 69:S4-9.
5. Husain K., Hernandez W., Ansari R.A., Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. World J. Biol. Chem. 2015; 6:209-217.
6. Giacconi R., Malavolta M., Costarelli L. et al. Cellular senescence and inflammatory burden as determinants of mortality in elderly people until the extreme old age. BioMedicine. 2015; 2:1316-1317.
7. Deleidi M., Jaggle M., Rubino G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. Front. Neurosci. 2015; 9:article 172.
8. Fulop T., Dupuis G., Baehl S. et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. Biogerontology. 2016; 17:147-157.
9. Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflammation. J. Dent. Res. 2011; 90:9-17.
10. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2016; 64:111-126.
11. Cavicchia P.P., Steck S.E., Hurley T.G. et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. J. Nutr. 2009; 139:2365.
12. Lee H., Lee I.S., Choue R. Obesity, inflammation and diet. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2013; 16:143-152.
13. Ruiz-Canela M., Bes-Rastrollo M., Martinez-Gonzalez A. The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, metabolic syndrome and mortality. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17:1265-1280.
14. Sung B., Prasad S., Yadav V.R., Aggarwal B.B. Cancer cell signaling pathways targeted by spice-derived nutraceuticals. Nutr. Cancer. 2012; 64:173-197.
15. Bulaj G. et al. Incorporating natural products, pharmaceutical drugs, self-care and digital/mobile health technologies into molecular-behavioral combination therapies for chronic diseases. Current Clinical Pharmacology. 2016; 11:128-145.
16. Zhang D. et al. Curcumin and diabetes: a systematic review. Evidence-Based Compl. Altern. Med. 2013; 2013:Article ID 636053.
17. Khurana S., Venkataraman K., Hollingsworth A. et al. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. Nurients. 2013; 5:3779-3827.
18. Agbarya A., Ruimi N., Epelbaum R. et al. Natural products as potential cancer therapy enhancers: a preclinical update. SAGE Open Medicine. 2014; 2:Article 2050312114546924.

19. Nakagawa Y. et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. J. Orthop. Sci. 2014; 19:933-039.
20. Fantini M. et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. Int.J.Mol.Sci. 2015; 16:9236-9282.
21. He Y., Yue Y., Zheng X. et al. Curcumin, inflammation and chronic diseases: how are they linked? Molecules. 2015; 20:9183-9213.
22. Vetvicka V., Vetvickova J. Strong anti-inflammatory effect of curcumin. J. Nuter. Health Sci. 2016; 3:205-212.
23. Niedzwiecki A., Roomi M.W., Kalinovsky T., Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combination. Nutrients. 2016; 8:552-569.
24. Samadi A.K., Bilsland A., Georgakilas A.G. et al. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. Seminars in Cancer Biology. 2015; 35:S151-S184.
25. Lovelace E.S., Polyak S.J. Natural products as tools for defining how cellular metabolism influences cellular immune and inflammatory function during chronic infection. Viruses. 2015; 7:6218-6232.
26. Ghosh S., Banerjee S., Sil P. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: a recent update. Food Chem. Toxicol. 2015; 83:111-124.
27. Mileo A.M., Miccadei S. Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease: new therapeutic strategies. Oxid. Med. Cell. Long. 2016; 2016:Article ID 6475624.
28. Chang L-C., Yu Y-L. Dietary components as epigenetic-regulating agent against cancer. BioMedicine. 2016; 6:9-16.
29. Pulido-Moran M. et al. Curcumin and Health. Molecules. 2016; 21:264-286.
30. Cohen E.N., Gao H., Anfossi S. et al. Inflammation mediated metastasis: immune induced epithelial-to-mesenchymal transition in inflammatory breast cancer cells. PLoS One. 2015; 10:e0132710.
31. Blaylock R.L. Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: a hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control. Surg. Neurol. Int. 2015; 6:92-114.
32. Scarpa E-S., Ninfali P. Phytochemicals as innovative therapeutic tools against cancer stem cells. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16:15727-15742.
33. Shahriyari L. A new hypothesis: some metastases are the result of inflammatory processes by adapted cells, especially adapted immune cells at sites of inflammation. F1000Research. 2016; 5:175-181.
34. Verma V. Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy. World Clin. Oncol. 2016; 7:275-283.
35. Lewandowska U., Gorlach S., Owczarck K. et al. Synergistic interaction between anticancer chemotherapeutics and phenolic compounds and anticancer synergy between polyphenols. PosteryYig. Med. Dosw. 2014; 68:528-540.
36. Moghadamtousi S.Z. et al. A review on antibacterial, antiviral and antifungal activity of curcumin. BIOMED. Res. Inern. 2014; 2014:Article ID 186864.
37. Prasad S., Tyagi A.K. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS. Food Funct. 2015; 6:3412-3419.
38. Kumari N. et al. Inhibition of HIV-I by curcumin A, a novel curcumin analog. Drug Design, Development and Therapy. 2015; 9:5051-5060.
39. Ali A., Banerjea A.C. Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation. Scientific Reports. 2016; 6:Article 27539.
40. Anggakusuma J. et al. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. Gut. 2014: 63:1137-1149.
41. Ciesek S. et al. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. Hepatology. 2011; 54:1947-1955.
42. Sharma B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. Curr. HIV Res. 2014;

12:13-21.
43. Casas-Grajales S., Muriel P. Antioxidants in liver health. World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2015; 6:59-72.
44. Kali A. et al. Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates. J. Basic and Clinical Pharmacy.2016; 7:93-96.
45. Llyas U. et al. A review on hepatoprotective and immunomodulatory herbal plants. Pharmacogn. Rev. 2016; 10:66-70.
46. Adhvaryu M.R., Reddy N.M., Vakharia B.C. Prevention of hepatotoxicity due to tuberculosis treatment: a novel integrative approach. World J. Gastroenterol. 2008; 14:4753-4762.
47. Date A.A., Destache C.J. Natural polyphenols: potential in the prevention of sexually transmitted viral infections. Drug Discov. Today. 2016; 21:333-341.