

# Пище-лекарственные взаимодействия: генотоксикологические аспекты

**Дурнев А.Д.**

*Лаборатория лекарственной токсикологии  
ФГНБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва*

**Резюме.** Рассмотрена феноменология пище-лекарственных взаимодействий, фармакокинетические и другие мишени этих взаимодействий. Внимание акцентировано на возможных генотоксических нежелательных явлениях при пище-лекарственных взаимодействиях.

**Ключевые слова:** пище-лекарственные взаимодействия, мишени, генотоксические поражения

## **Food - drug interactions: genotoxicological aspects**

Durnev A.D.

Laboratory of drug toxicology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Resume.** Reviewed phenomenology of food-drug interactions, pharmacokinetic and other targets of this interaction. The attention is focused on possible genotoxic adverse events by food-drug interactions.

**Keywords:** food-drug interaction, targets, genotoxic events

Автор, ответственный за переписку:

*Дурнев Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. лаборатории лекарственной токсикологии ФГНБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; e-mail: addurnev@mail.ru*

## **Введение**

Приём лекарств для существенной доли лиц среднего и подавляющего большинства лиц старшего возраста становится обязательным на протяжении всей жизни [1]. По общепризнанным оценкам до 20% пациентов сочетают приём фармакологических средств с витаминно-минеральными комплексами, биологически активными добавками и другими парафармацевтическими и/или функциональными продуктами [2–4].

В практику прочно вошло понятие «нежелательные явления», «побочные эффекты» лекарственных средств. Они составляют четвертую по частоте причину смертности в США и являются поводом для госпитализации примерно 5% стационарных больных [4].

В ряде случаев нежелательные явления (НЯ) возникают вследствие пище-лекарственных взаимодействий. Ситуация усугубляется тем, что в пищевой индустрии наблюдается всё более расширяющееся намеренное использование физиологически активных веществ в составе продуктов повседневного спроса. Яркими примерами является их обогащение витаминами и микроэлементами или внедрение в практику функциональных продуктов. Последние прямо предназначены для воздействия на физиологические функции, т. е. выполняют задачи, сходные с таковыми для лекарств [5, 6]. В пище также могут содержаться вещества, представляющие угрозу здоровью человека, например, мутагены и канцерогены, образующиеся при термической обработке пищевого сырья [7].

В настоящей работе рассмотрены общие представления о возможностях и мишенях пище-лекарственного взаимодействия с акцентом на ситуации, приводящие к генотоксическим поражениям.

## **Фармакокинетические мишени пище-лекарственного взаимодействия**

Время наступления эффекта, его выраженность и продолжительность зависит не только от пути введения, режима дозирования и дозы, но также от особенностей поступления, распределения, метаболизма и выведения, т. е. кинетики взаимодействия соединения с организмом. Пище-лекарственное взаимодействие может происходить на любом из перечисленных этапов [8].

**Первый этап** — поступление. Пути поступления экзогенных веществ в организм многообразны. С точки зрения пище-лекарственных взаимодействий внимание привлекает энтеральное введение. Однако вероятность осуществления взаимодействия на этом этапе невелика из-за достаточно высокой химической инертности лекарств и веществ в составе пищевых продуктов.

**Второй этап** — всасывание, осуществляется в желудочно-кишечном тракте. Местом всасывания подавляющего большинства веществ является тонкий кишечник. Основными механизмами всасывания являются пассивный транспорт (диффузия, фильтрация, осмос), облегченная диффузия и активный транспорт. *Первый* характерен для ксенобиотиков, в том числе

лекарств, *второй* — для соединений, являющихся естественными метаболитами организма; сахара, аминокислоты, нуклеотидов, глицерина, жирных кислот и др. Примечательно, что такие важные нутриенты, как витамины, поступают в кровь по разным механизмам, например, аскорбиновая кислота, витамин В6, — путём диффузии, а витамин В12 — за счёт активного транспорта [9].

рН содержимого кишечника оказывает существенное влияние на процессы активного транспорта, который оптимально протекает в нейтральной среде. В свою очередь, степень наполнения кишечника существенно влияет на процессы пассивного транспорта. При высоком наполнении кишечника скорость пассивного транспорта существенно падает за счёт эффекта разбавления, одновременно повышается эвакуаторная активность кишечника, что оказывает прямое влияние на всасывание лекарственных средств. Именно это объясняет, почему большинство лекарств назначаются до приёма пищи. В свою очередь, применение пищевых сурфактантов (морская капуста, агар-агар, пшеничные отруби, лактулоза и др.), увеличивающих объём содержимого кишечника и эвакуаторную функцию, может существенно сказываться на биодоступности лекарственных средств, назначаемых одновременно с приёмом пищи.

В связи с широким применением пробиотиков и пребиотиков, важно, что они тоже могут являться факторами, нарушающими фармакокинетику лекарств. Например, хорошо известна способность ферментов лактобактерий вызывать демитилирование метамфетамина, а возможно и других лекарств или их метаболитов, удаляемых с желчью. Эта проблема тесно увязывается с изучением роли микробиоты в формировании фармакологических и токсических эффектов [10, 11].

Не только пища модифицирует всасывание лекарств, но и ряд лекарств влияют на всасывание пищевых веществ. Подобные свойства очевидны для лекарств, оказывающих слабительное действие, изменяющих кровоснабжение кишечника (обычно снижают), изменяющих проницаемость слизистой за счёт влияния на активный транспорт. Противоопухолевые препараты (например, колхицин) и антибиотики (например, неомицин) оказывают на слизистую повреждающее действие, что приводит к ухудшению всасывания необходимых организму железа, фолатов и витамина В12 [12].

В целом, вопрос о влиянии лекарств на всасывание пищевых веществ и наоборот исследован недостаточно, но даже приведённые примеры приводят к очевидному выводу: на этапе всасывания существуют механизмы, определяющие возможность взаимодействия между пищей и лекарствами. Однако в основе подавляющего большинства известных сегодня случаев пище-лекарственного взаимодействия его главной ареной является система метаболизма (см. ниже).

Заключительный этап биотрансформации ксенобиотиков и ряда пищевых веществ — выведение, преимущественно осуществляется через почки с мочой или через печень с желчью. Известно, что клиренс отдельных лекарств, например, антипирина и теофиллина [13] и продолжительность их действия может быть модифицированы под влиянием полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), образующихся в пище при термической обработке.

### Система цитохрома Р-450 и конъюгация

Общепринято выделять в процессе метаболизма две фазы; метаболических превращений и конъюгации. Часть веществ претерпевает только конъюгацию, другие проходят обе фазы метаболизма. Общепризнано, что ведущую роль на первой метаболической фазе играет цитохром Р-450-зависимая система микросомального окисления [12].

В настоящее время у млекопитающих охарактеризовано 17 семейств цитохрома Р-450. Их обозначают арабскими цифрами. В семейство включают изоформы, имеющие гомологию не менее 40% аминокислотной последовательности. Семейство делится на подсемейства, имеющие гомологию не менее 70% аминокислотной последовательности. Их обозначают латинской буквой. Для обозначения конкретного ферментативного белка, к уже имеющейся комбинации из цифры и буквы добавляют ещё одну цифру.

Ведущую роль в метаболизме ксенобиотиков, включая лекарства и ряд пищевых соединений, играют первые три семейства цитохромов.

Ферменты семейства СYP 3A4 метаболизируют подавляющее большинство лекарств, под влиянием СYP 1A1, СYP 1A2 и СYP 1B 1 из пищевых контаминантов, таких как ПАУ или ароматические амины (АА), возникают канцерогенные и мутагенные метаболиты. Ферменты, входящие во второе семейство цитохромов, в частности, СYP 2A6, СYP 2A7, СYP 2A9 и СYP 2A13, активируют переход в активные формы пищевых генотоксикантов и канцерогенов, например, афлотоксина и диметилнитрозоамина [14, 15, 16].

Сходным образом обстоит дело со всеми низкомолекулярными химическими соединениями, обладающими тем или иным видом биологической активности, часть из них активны в неизменной форме и по мере превращения в системе цитохрома Р-450 теряют, другие, наоборот, приобретают активность в результате метаболических превращений. Факторы, способные индуцировать или ингибировать метаболизм тех или иных соединений, как следствие, меняют их биологические эффекты. Главнейшими среди этих факторов являются: пол, возраст, этническая принадлежность, болезни, генетические полиморфизмы, средовые факторы, пищевые компоненты, лекарства и компоненты БАД [17, 18].

Классическим примером пище-лекарственного взаимодействия является влияние на эффекты ряда лекарств грейпфрутового сока (ГС). Фуранокумарины и их димеры, содержащиеся в ГС, ингибируют СYP 3A4, локализованный в клетках эпителия кишечника, что приводит к увеличению биодоступности и концентрации в плазме крови блокаторов кальциевых каналов, противотромботического средства цилостазола, противовирусного средства саквинавира, гиполипидемических средств симвастатина, аторвастатина и ловастатина, а также ряда других лекарственных средств. Важно, что ингибирование цитохрома под влиянием ГС необратимо, поэтому даже его однократное применение имеет пролонгированное, длящееся несколько дней ингибирующее действие. Достаточно приёма одного стакана ГС, чтобы увеличить биодоступность нифедипина и других блокаторов кальциевых каналов на 50%, что приводит к тахикардии и падению артериального давления [19].

Примечательно, что ингибирующий эффект ГС на СYP 3A4 существенно зависит не только от количества его потребления, но также сорта, менее выражен эффект сока красных грейпфрутов. Ингибирующие свойства по отношению к рассматриваемому изоферменту демонстрирует также сок лайма, лимона, помело и других цитрусовых [20].

В рамках описания эффектов ГС на фармакокинетику лекарств важно отметить, что под его влиянием и под влиянием потребления апельсинового сока снижаются в плазме крови концентрации противоаллергического средства фексофенадина и  $\beta$ -блокатора целипролола [15, 16]. Важно, что указанные препараты не являются субстратами цитохрома P-450. Наблюдаемый эффект связан с влиянием каких-то общих компонентов указанных соков на систему органических анион-транспортирующих полипептидов в клетках эпителия кишечника.

Приведённый пример пище-лекарственного взаимодействия далеко не исключителен, но по существу единственный, повлекший за собой рекомендацию не сочетать потребление грейпфрутового сока и приём лекарств [19].

По мнению некоторых авторов, среди фруктовых соков ещё один — гранатовый, содержащий эстрогеноподобные вещества и поэтому часто употребляемый женщинами для облегчения менопаузального синдрома, принципиально способен изменять фармакокинетику лекарств, метаболизирующихся на СYP 3A подсемействе цитохромов. Однако это предположение требует доказательства в прямых исследованиях на здоровых добровольцах [21].

В лабораторных исследованиях показано, что введение в диету брокколи и мяса, приготовленного на гриле, индуцирует изофермент СYP 1A2 и, следовательно, может влиять на эффекты лекарств, являющихся субстратами этой изоформы (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>).

Отдельно или в качестве компонента БАД широкое использование нашёл зверобой продырявленный (ясменник, «St. John wort», семейство Guttiferae, *Hypericum perforatum*) — многолетнее растение, произрастающее в Евразии. В его состав входит ряд соединений с антидепрессантной активностью, которая в наибольшей степени присуща гиперфорину [22].

Показано, что зверобой, являясь индуктором цитохромов, снижает в плазме крови концентрации лекарств циклоспорина, индинавира, этинилэстрадиола, метаболизирующихся СYP 3A4 (индуцируется гиперфоринном), теофиллина, метаболизирующегося СYP 1A2, и варфарина, метаболизирующегося обоими изоферментами. Это даёт достаточные основания для указания на недопустимость одновременного использования зверобой-содержащих продуктов и лекарств, метаболизирующихся с помощью СYP 3A4 и СYP 1A2 [13, 17].

Имеются указания на то, что индолы и флавоноиды, входящие в состав съедобных и лекарственных растений, способны индуцировать ферменты подсемейства СYP 1A.

Вопрос о пище-лекарственном взаимодействии на уровне второй фазы метаболизма большинством авторов не рассматривается в силу малочисленности и неоднозначности имеющихся данных. Тем не менее, имеются примеры влияния отдельных диетических факторов на активность ферментов конъюгации. Например, в условиях дефицита селена увеличивается активность глюкуронилтрансферазы и взаимосвязано конъюгирование ацетаминофена с глюкуронидами и выведение конъюгата из организма [23].

### Феноменология пище-лекарственных взаимодействий

Феноменология пище-лекарственных взаимодействий разнообразна и до настоящего времени не систематизирована. Далеко не во всех случаях удаётся отчётливо установить и проследить механизмы подобного рода взаимодействий. Тем не менее, многие события пище-лекарственного взаимодействия имеют существенную медицинскую и социальную значимость.

Например, совместное потребление красного виноградного вина и антикоагулянта варфарина, чревато повышенным риском кровотечений [24], чеснок негативно влияет на терапевтические эффекты противовирусного саквинавира [25], уменьшая его концентрацию в плазме крови, а сочетание тирамина, содержащегося в йогурте, с противотуберкулезным изониазидом грозит гипертензией [26].

В последние годы появился ряд обобщающих работ, детализирующий и расширяющий примеры взаимодействия противоопухолевых препаратов с пищевыми компонентами или компонентами БАД [27, 28].

Особого упоминания заслуживает взаимодействие между лекарствами и витаминами, и некоторыми минералами. Рассмотрение этого вопроса обуслов-

лено, с одной стороны, масштабным обогащением витаминами и микроэлементами различных продуктов питания и, с другой — ставший для части населения уже практически традиционным приём БАД или витаминных комплексов, содержащих витамины и микроэлементы в мегадозах [29]. Отдельные известные примеры взаимодействия витаминов и микроэлементов на эффекты лекарств и лекарств на содержание и эффекты витаминов суммированы в табл. 1.

В подавляющем большинстве приведённых примеров нежелательные эффекты пище-лекарственных взаимодействий манифестируют достаточно быстро, их причинно-следственная связь доступна непосредственному наблюдению и анализу. Иное дело, когда пище-лекарственные взаимодействия приводят к генотоксическим/мутагенным воздействиям, негативные эффекты которых могут быть отсрочены на годы и поколения.

### Пище-лекарственные взаимодействия и генотоксические эффекты

Согласно классическим генетическим представлениям, мутационные поражения наследственных структур человека (индуцированный мутагенез) играют ведущую роль в поддержании уровней наследственных заболеваний, врождённых уродств и онкологических новообразований, снижении общей приспособленности и адаптационных возможностей организма.

Молекулярно-генетические исследования последних лет доказывают, что помимо мутационных повреждений, большую патогенетическую роль в возникновении онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний могут играть окислительные ДНК-повреждения (генотоксические эффекты), независимо от того реализуются ли они в последствии в мутации или восстанавливаются репарирующими системами клетки [30].

В среде обитания человека широко распространены мутагены различной природы (физические, химические, биологические) различного происхождения. А присутствие в среде большого числа комутагенов — веществ, лишённых собственного мутагенного потенциала, но усиливающих эффекты генотоксических воздействий, просто не контролируется [31].

Исходя из общих представлений о прямых, т. е. действующих в неизменённой форме, и не прямых мутагенах, требующих для проявления генотоксических эффектов метаболической активации в системе цитохрома P-450, можно полагать, что действие не прямых пищевых и лекарственных мутагенов может быть усилено под влиянием индукторов этой системы, содержащихся в таких продуктах как брокколи, слегка поджаренное мясо, и многих лекарств (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>). Например, за счёт интенсификации возникновения канцерогенных и мутагенных метаболитов ПАУ или ароматических аминов, протекающих с участием CYP 1A2. Аналогичным образом, многие лекарства,

Таблица 1

Характерные примеры взаимодействий между витаминами/или минералами и лекарственными препаратами

Пищевые вещества или минералы	Лекарственный препарат	Побочные эффекты
Витамин А	Паклитаксел	Снижение функции костного мозга
	Этретинат	Гипервитаминоз
Витамин С	Ацетазорамид	Камни в почках и мочевом тракте
	Дефероксамин	Сердечная недостаточность
	Варфарин	Повышение агрегации тромбоцитов
Витамин D	Альфакальцидол	Гиперкальциемия
Витамин Е	Варфарин	Возможно повышен риск кровотечения
Фолиевая кислота	Фенитоин	Судороги
Ca	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
Fe	Цефдинир Пеницилламин	Снижение всасывания в ЖКТ
Ca, Fe, Mg, Al, Zn и др.	Тетрациклины Хинолоны последнего поколения Натрия ризедроната гидрат Натрия аледроната гидрат	Снижение концентрации лекарственных препаратов
Фолиевая кислота	Аспирин	Повышение экскреции фолиевой кислоты из-за конкуренции между фолиевой кислотой и аспирином, дефицит фолиевой кислоты
Витамин B12 из пищи, фолиевая кислота, Fe	Фамотидин	Уменьшение всасывания каждого питательного элемента в ЖКТ из-за снижения кислотности желудочного сока, дефицит каждого питательного элемента

являющиеся индукторами семейства ферментов CYP 2A будут неизбежно активировать переход в активные генотоксические формы афлотоксина, диметилнитрозоамина и ряда других пищевых мутагенов, т. е. выступать в роли комутагенов.

Собственные результаты проведённых исследований также дали свидетельства того, что среди пищевых и лекарственных соединений присутствуют комутагены.

Например, при исследовании красителя «Sunset yellow» (E110), применяющегося при производстве безалкогольного напитка «Фанта», была установлена его способность усиливать мутагенные эффекты антимиicrobialного средства диоксида у млекопитающих. Повреждающее действие этого лекарства опосредовано индукцией активных форм кислорода, поэтому выявленный комутагенный эффект красителя легко экстраполировать на все случаи его воздействия на мутагены-прооксиданты, которые, по современным представлениям, составляют подавляющее большинство известных мутагенов [31].

Типичным примером лекарственных комутагенов являются блокаторы кальциевых каналов, используемые для лечения артериальной гипертензии. Все исследованные соединения этого класса лекарств продемонстрировали способность усиливать цитогенетические эффекты лекарств диоксида и циклофосфамида, промышленных загрязнителей акриламида и акрилонитрила. Вероятно, сходные эффекты будут выявляться по отношению большинства прооксидантов и алкилирующих соединений, в том числе, загрязняющих пищу [32, 33, 34].

Если обратиться к табл. 2, содержащей сведения об испытании некоторых мутагенных гетероциклических аминов на канцерогенность, то можно отметить, что уровни доз, в которых они проявляют значимый канцерогенный эффект, и уровни расчётных доз, в которых они поступают в организм человека различаются. Но гипотетически, это различие доз, оставляющее иллюзию безопасности этих мутагенов/канцерогенов

для здоровья, может быть легко нивелировано за счёт комутагенного усиления повреждающих эффектов, например, под действием тех же блокаторов кальциевых каналов, широко используемых лицами среднего и старшего возраста для лечения артериальной гипертензии.

На первый взгляд, пище-лекарственное взаимодействие в области генотоксикологии — частный случай комутагенных исследований. Однако, учитывая возможные масштабы явления, следует признать, что это существенная и практически значимая проблема.

### Заключение

Известные и описанные примеры взаимодействия пищевых веществ и лекарств представляют только незначительную часть от реально существующих феноменов. Большинство из них обусловлены фармакокинетическими взаимодействиями. Можно надеяться, что по мере расширения сведений о субстратах, индукторах и ингибиторах системы цитохрома P-450, часть потенциальных негативных эффектов пище-лекарственного взаимодействия будет выявляться ещё до клинических манифестаций, другие не пройдут мимо внимания клиницистов.

Наиболее сложное положение складывается в области изучения эффектов взаимной пище-лекарственной модификации генотоксических эффектов. Решение задачи предупреждения генотоксических нежелательных явлений, возникающих в результате пище-лекарственных взаимодействий, не представляется возможным на основе традиционных генотоксикологических подходов, поскольку объём инструментальных исследований имеет астрономические масштабы. С нашей точки зрения, нахождение приемлемых решений возможно на пути изучения фундаментальных закономерностей пище-лекарственных взаимодействий с привлечением современных методов *in silico*, что требует накопления фактологической базы в означенной области исследований.

Таблица 2

Канцерогенный эффект мутагенных гетероциклических аминов в эксперименте (обобщенные данные литературных источников)

Мутаген	Животные	Пораженный орган	Использованная доза, мг/кг	Оценочное потребление человеком, мкг/сут
PhIP	Крысы	Толстый кишечник, простата, молочные железы Лимфоидная ткань	2,2	До 1,8
	Мыши		64,6	
AαC	Мыши	Печень, сосуды	15,8	
MeIQx	Мыши	Печень, желудок Печень, кожа	8,4	
	Крысы		0,7	
IQ	Крысы	Печень, кожа, кишечник	0,7	
Trp-P-1	Крысы	Печень Печень	0,1	
	Мыши		8,8	

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Вялков А.И. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии, Руководство для практикующих врачей. Под общей редакцией Белоусова Ю.Б., Леоновой М.В., Москва, 2002.
2. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кисаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I). Сибирский мед. Журнал. 2010; 5: 131–134.
3. Donaldson M., Touger-Decker R. Vitamin and mineral supplements: friend or foe when combined with medications? J Am Dent Assoc. 2014; 145 (11): 1153–8.
4. Пальцев М.А., Кулес В.Г., Хабриев Р.У. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств, Москва, Издательский дом «Русский врач», 2005.
5. Дурнев А.Д., Оганесянц Л.А., Лисицын А.Б. Функциональные продукты питания. Хранение и переработка сельхозсырья. 2007; 9: 15–21.
6. Goto T., Kawada T. Life style diseases and functional foods. Clin Calcium. 2016; 26 (3): 453–8.
7. Дурнев А.Д. Мутагены и антимутагены в продуктах питания. Генетика. 1997; 2: 165–176.
8. Oiles S., Senturk A. Food and drug interactions: A general review. Acta Sci. Pol., Technol. Aliment. 2014; 13 (1): 89–102.
9. Тутельян В.А., Кулес В.Г., Фесенко В.П. (редакторы) Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии, Москва, 2001.
10. Flowers S.A., Ellingrod V.L. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. Pharmacotherapy. 2015; 35 (10): 910–6.
11. Touchefeu Y., Montassier E., Nieman K., Gastinne T., Potel G., Bruley des Varannes S. et. al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis — current evidence and potential clinical applications. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40 (5): 409–21.
12. Куценко С.А. Основы токсикологии. Санкт-Петербург, 2002.
13. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика, Ростов-на-Дону, 2001.
14. Кобляков В.А. Цитохром Р-450: функционирование и регуляция. Биологические мембраны. 2003; 3: 265–272.
15. Meunier B., de Visser S.P., Shaik S. Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome p450 enzymes. Chem Rev. 2004; 104 (9): 3947–3980;
16. Fujita K. Cytochrome P450 and anticancer drugs. Curr Drug Metab. 2006; 7 (1): 23–37.
17. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Клинико-фармакологические аспекты. Москва, 2004.
18. Ohnishi N., Yokoyama T. Interactions between medicines and functional foods or dietary supplements. Keio J Med. 2004; 53 (3): 137–150.
19. Seden K., Dickinson L., Khoo S., Back D. Grapefruit-drug interactions. Drugs. 2010; 70 (18): 2373–407.
20. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Interaction of Citrus Juices with Cyclosporine: Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2016 Jun 9. (в печати)
21. Andrade C. Potentially significant versus clinically significant drug interactions: pomegranate juice as a case in point. J Clin Psychiatry. 2014; 75 (4): e292–3.
22. Kaehler S.T., Sinner C., Chatterjee S.S., Philippu A. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. Neurosci Lett. 1999, 262 (3): 199–202.
23. Тутельян В.А., Князев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушинский Н.Е., Соколов Я.А. Селен в организме человека, Москва, 2002.
24. Phang M., Lazarus S., Wood L.G., Garg M. Diet and thrombosis risk: nutrients for prevention of thrombotic disease. Semin Thromb Hemost. 2011; 37 (3): 199–208.
25. Berginc K., Kristl A. The mechanisms responsible for garlic — drug interactions and their in vivo relevance. Curr Drug Metab. 2013, 14 (1): 90–101.
26. Gillman P.K. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychopharmacol. 2011; 31 (1): 66–74.
27. Shang W., Lu W., Han M., Qiao J. The interactions of anticancer agents with tea catechins: current evidence from preclinical studies. Anticancer Agents Med Chem. 2014; 14 (10): 1343–50.
28. Alsanad S.M., Williamson E.M., Howard R.L. Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions: a systematic review. Phytother Res. 2014; 28 (12): 1749–55.
29. Samaras D., Samaras N., Lang P.O., Genton L., Frangos E., Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told. Nutrition. 2013; 29 (4): 605–10.
30. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенина В.С. Генотоксические поражения и болезни. Молекулярная медицина. 2013; 3: 3–19.
31. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Комутагенез — новое направление исследований в генотоксикологии. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2003; 6: 604–612.
32. Нестерова Е.В., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Влияние верапамила на кластогенный эффект акриламида в соматических клетках мышей BALB/c и C57Bl/6. Токсикологический вестник. 1998; 6: 19–22.
33. Середенин С.Б., Дурнев А.Д., Нестерова Е.В. Влияние верапамила на кластогенный эффект циклофосфана в соматических клетках мышей BALB/c и C57Bl/6. Экспер. и клиническая фармакология. 1999; 2: 51–54.
34. Nesterova E.V., Durnev A.D., Seredenin S.B. Verapamil contributes to the clastogenic effects of acrylamide, cyclo-phosphamide and dioxidine on somatic cells of BALB/c and C57Bl/6 mice. Mutat. Res. 1999; 440 (2): 171–179.