

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ХІМІЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ ТА ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ З УРАХУВАННЯМ
ВЕГАНСЬКОЇ ТА ВЕГЕТАРІАНСЬКОЇ ДІЄТИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(5,0д)-02 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Анастасія ТИЩЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії, д.фарм.н., професор

Олег КОШОВИЙ

АНОТАЦІЯ:

В роботі розглянуті сучасні аспекти потенційної взаємодії лікарських препаратів з продуктами харчування, які переважають у раціоні харчування веганів і вегетаріанців. У роботі систематизовано інформацію, щодо наявних наукових даних, які свідчать про потенційний вплив на терапевтичний ефект лікування при дотриманні означених раціонів. Наведено алгоритм надання кваліфікованої фармацевтичної опіки при дотриманні пацієнтом веганської або вегетаріанської дієти.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків і списку використаної літератури, який містить 105 джерел. Основний текст роботи викладений на 58 сторінках і містить 6 таблиць і 5 рисунків.

Ключові слова: лікарсько-харчова взаємодія; фармакокінетичні взаємодії; веганська дієта; вегетаріанська дієта; лікарський засіб, метаболізуючі ферменти; CYPs.

ANNOTATION:

The paper discusses the current aspects of the potential interaction of medicines with foods that prevail in the diet of vegans and vegetarians. The paper systematises information on the available scientific data that indicate a potential impact on the therapeutic effect of treatment when these diets are followed. The algorithm for providing qualified pharmaceutical care when a patient follows a vegan or vegetarian diet is presented.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references containing 105 sources. The main text of the work is spread over 58 pages and contains 6 table and 5 figures.

Key words: food-drug interaction; pharmacokinetic interactions; vegan diet; vegetarian diet; drug metabolizing enzymes; CYPs.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ	8
1.1. Фармакологічні механізми взаємодії лікарських засобів з харчовими продуктами. (Огляд літератури)	8
1.2. Фармакокінетичні аспекти взаємодії лікарських засобів з харчовими продуктами	10
1.2.1. Всмоктування	10
1.2.2. Розподіл	14
1.2.3. Метаболізм	15
1.2.4. Елімінація	20
1.3. Фармакодинамічні аспекти взаємодії між лікарськими засобами та харчовими продуктами	22
Висновки до розділу 1	23
РОЗДІЛ 2. ВИВЧЕННЯ АСПЕКТІВ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ ПРИ ДОТРИМАННІ ВЕГЕТАРІАНСЬКОЇ ТА ВЕГАНСЬКОЇ ДІЄТ	24
2.1. Продукти харчування, які споживаються при вегетаріанському та веганському режимах харчування	27
2.2. Замінники м'яса	30
2.3. Дефіцити, що виникають при вегетаріанській та веганській дієтах.	32
2.4. Можливі лікарсько-харчові взаємодії при вегетаріанському та веганському режимах харчування	38
2.4.1. Особливості метаболізму при веганському та вегетаріанському раціоні	38
2.4.2. Овочі та трави	39
2.4.3. Рослинні олії та горіхи	43

2.4.4. Зернові, бобові	45
2.4.5. Фрукти та фруктові соки	47
2.4.6. Молоко, молочні продукти, біле м'ясо	51
Висновки до розділу 2	53
РОЗДІЛ 3. Дерево рішень	55
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	59

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день існує велика кількість прихильників західних дієт, які представлені продуктами з високим вмістом тваринного білку, насичених жирів, рафінованих вуглеводів. Одні з найвідоміших дієт, що суттєво відрізняються від типових західних та є популярними переважно серед молодого населення – веганство та вегетаріанство. Як свідчать літературні джерела, за допомогою них можна знизити масу тіла, а також попередити розвиток найрозповсюдженіших хвороб серцево-судинної системи, ожиріння, діабету II типу. В деяких дослідженнях щодо останнього, було висвітлено, що саме вегетаріанське харчування показово покращує симптоми хвороби, у порівнянні з традиційним лікуванням, при дотриманні діабетичної дієти. Ці режими харчування схожі виключенням з раціону м'яса, молочних продуктів, риби, яєць, тобто продуктів тваринного походження, і переважне вживання рослинної їжі – круп, зелені, овочів, фруктів, горіхів, насіння, злаків, грибів, олії, рослинних напоїв, великої кількості бобових (сої, нуту, гороху, сочевиці, квасолі, які є головним джерелом рослинного білка) і скорочення ужитку насичених жирів та трансжирів [1].

Численні дослідження показують, що зміни в раціоні харчування при дотриманні будь-яких дієт, пов'язане з будь-якими причинами, особливо при тривалому дотриманні, загалом можуть, призводити до змін в метаболічних процесах організму при наступних прийомах ліків. До того ж, пероральний прийом ліків може супроводжуватись можливими взаємодіями з компонентами їжі, змінюючи фармакологічні механізми дії, що призводить, в свою чергу, до зміни терапевтичного ефекту або виникнення непередбачених побічних ефектів. Все це може відбуватись через вплив на лікарські препарати біологічно активних компонентів, які містяться в продуктах харчування, внаслідок виникнення лікарсько-харчових взаємодій.

Метою магістерської роботи є аналіз літературних джерел, вивчення та систематизація даних, щодо аспектів можливої взаємодії при дотриманні вегетаріанського та веганського режимів харчування.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані, щодо загальних аспектів взаємодії лікарських препаратів та продуктів харчування;
- вивчити раціони харчування веганської та вегетаріанської дієт;
- систематизувати літературні дані, щодо виникнення потенційної лікарсько-харчової взаємодії при даних раціонах харчування;
- скласти та надати рекомендації, щодо уникнення потенційних ризиків взаємодії.

Об'єкт дослідження. У західних країнах зростає інтерес до здорового способу життя та дієти, зокрема, до вегетаріанства і веганства. Такі види дієт пов'язані зі щоденним вживанням таких продуктів харчування, як овочі, фрукти, зернові, боби, горіхи, оливкова олія, та інші рослинні жири. Хімічний склад харчових продуктів можуть суттєво вплинути на досягнення терапевтичного ефекту лікарських препаратів, особливо при сумісному прийомі. Тож об'єктом дослідження стало вивчення аспектів фармакокінетичної взаємодії лікарських препаратів при дотриманні веганської та вегетаріанської дієт.

Предмет дослідження. Веганська та вегетаріанські режими харчування, вивчення взаємодії з лікарськими препаратами при дотриманні таких дієт.

Методи дослідження. Для виконання даної роботи проведено аналіз широкого кола літературних джерел з мережі Internet. Були проаналізовані статті з електронної бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed та Healthline Media, видання «Український медичний часопис», журналу «Європейський журнал фармацевтичних наук», інформаційно-аналітичного ресурсу GreenPost. У даному дослідженні використані теоретичні методи дослідження – узагальнення та системний аналіз.

Практичне значення отриманих результатів полягає у побудові дерева рішення, для уникнення потенційних взаємодій.

Наукова новизна полягає в узагальненні фармакологічних механізмів потенційно клінічно значущих лікарсько-харчових взаємодій та вивченні аспектів лікарсько-харчових взаємодій між харчовими продуктами та лікарськими засобами при використанні веганської та вегетаріанської дієт.

Результати магістерської роботи викладено та обговорено на Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків і списку використаної літератури, який містить 105 джерел. Основний текст роботи розміщено на 58 сторінках і містить 6 таблиць і 5 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ

(Огляд літератури)

Біологічно активні компоненти, які присутні в продуктах харчування, можуть втручатися в біологічні шляхи дії лікарських засобів і змінювати їх фармакологічну дію або концентрацію в організмі. Для харчових продуктів існують добре відомі клінічні приклади взаємодії лікарських засобів з харчовими продуктами, наприклад, продукти, що містять тирамін (сир, бринза, банани, ананас, апельсини, мандарини, лимони, виноград, фініки, смородина, кава, шоколад) з інгібіторами моноаміноксидази (МАО), психостимуляторами, при їх сумісному вживанні спостерігається побічна реакція, що має назву «сирний або тираміновий синдром», який проявляється різким підвищенням артеріального тиску, гіпертонічними кризами і судомами. Антибіотики тетрациклінового ряду при сумісному вживанні з молоком та іншими молочними продуктами можуть утворювати хелатні комплекси, що не всмоктуються, і, звісно, не досягається необхідний терапевтичний ефект. Такі антибіотики, як еритроміцин, ампіцилін, циклоспорин при взаємодії з кислими фруктовими та овочевими соками, знижують свою ефективність. Пероральні форми препаратів заліза, при паралельному споживанні з продуктами багатими на фітинову кислоту (квасоля, горох, пшоно тощо), утворюють комплекси, що не всмоктуються в організмі. Грейпфрутовий сік з антагоністами кальцію (крім амплодипіну, дилтіазему), терфенадином, циклоспорином, пригнічує метаболізм препаратів у печінці, відповідно підвищується концентрація препарату в сироватці крові, і як наслідок розвивається токсичний ефект. Алкогольні напої та міцні спиртні напої несумісні з препаратами, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС), внаслідок антагоністичної або синергетичної дії [2-4]. Загалом,

лікарсько-харчові взаємодії можуть виникати під час звичайного вживання окремих харчових продуктів, а їх біологічно активні компоненти можуть впливати на біологічні шляхи, що пов'язані з основною або побічною фармакологічною дією лікарського засобу (фармакодинамічна лікарсько-харчова взаємодія), а також змінювати фармакологічні процеси на етапах всмоктування, розподілу, метаболізму, елімінації в організмі під дією лікарських засобів (фармакокінетична лікарсько-харчова взаємодія) [5, 6].

Метою цього огляду є узагальнення наявних знань про лікарсько-харчові взаємодії, зосереджуючи увагу переважно на продуктах, що входять до складу вегетаріанського і веганського харчування.

1.1. Фармакологічні механізми взаємодії лікарських засобів з харчовими продуктами.

Фармакологічні механізми лікарсько-харчової взаємодії включають в себе вплив на фармакокінетичні та фармакодинамічні процеси дії лікарських засобів на органи та тканини (рис. 1). Для того, щоб лікарсько-харчова взаємодія мала клінічно значущий вплив, він повинен модулювати фармакологічний профіль лікарського засобу за межами його терапевтичного вікна. Наприклад, у випадку фармакокінетичної взаємодії один або декілька компонентів харчового продукту повинні збільшувати або зменшувати концентрацію лікарського засобу за межами мінімальної або максимальної ефективної концентрації, відповідно, та/або максимальної ефективної концентрації відповідно, та/або змінювати час дії ліків. Таким чином, клінічно значущі лікарсько-харчові взаємодії виникають тоді, коли один або більше компонентів харчових продуктів містяться у достатній і постійній кількості в продукті; можуть потрапляти в системний кровообіг і біологічні шляхи в достатній кількості з кровообігу та біологічними шляхами в адекватних концентраціях і можуть суттєво модулювати фармакологічну дію лікарського засобу [7, 8].

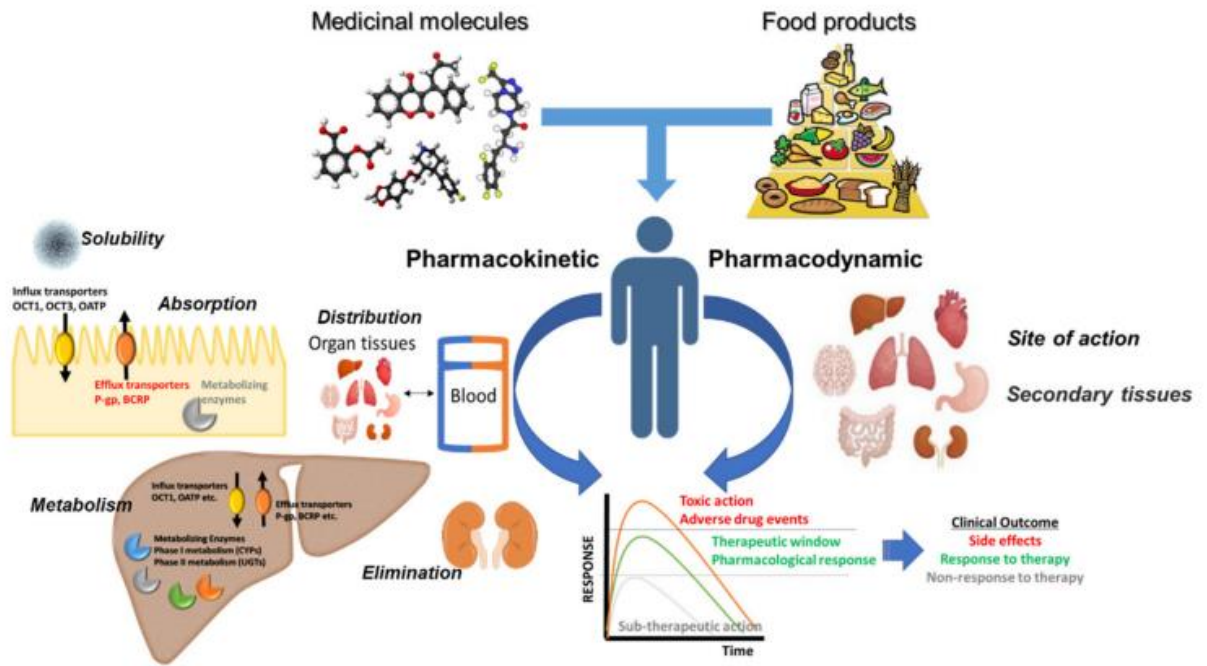


Рисунок 1. Представлення фармакологічних механізмів лікарсько-харчової взаємодії та їх вплив на клінічний результат.

1.2. Фармакокінетичні аспекти взаємодії лікарських засобів з харчовими продуктами

1.2.1. Всмоктування

Абсорбція пероральних лікарських препаратів, визначається його фізико-хімічними властивостями, лікарською формою, здатністю до транспорту (активного або пасивного) через епітеліальні клітини шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також прийомом натщесерце або після їжі (рис. 2). Відомо, що більшість пероральних лікарських засобів всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Подальший метаболізм ліків здійснюється у кишківнику або печінці. Крім того, для низки лікарських засобів притаманна властивість потрапляти у системний кровоток у незмінному вигляді. Будь-яка зміна часу кишкового транзиту може змінити біодоступність препарату – фракції, яка досягає системної циркуляції – і, як наслідок, змінити його системну концентрацію. Це дуже важливо для

препаратів зі зниженою гідрофільністю, але достатньою проникністю [9]. Зважаючи на наведене, не виникає сумнівів, що компоненти продуктів харчування можуть впливати на абсорбцію або через біологічну активність, або через фізико-хімічні механізми, які змінюють середовище ШКТ, таким чином змінюючи біофармацевтичні властивості лікарської форми. Наприклад, екстракт редьки стимулює моторику ШКТ через активацію мускаринових шляхів. Вівсяні висівки та клітковина, сприяють зниженню рівня холестерину, а також інгібують всмоктування статинів у кишечнику, змінюючи їхні властивості, тому пропонується уникати або обмежити їх одночасний прийом та споживання. Дієти з високим вмістом жирів можуть призвести до підвищеної секреції жовчі, що може збільшити сольобілізацію та абсорбцію ліпофільних речовин, таких як протипухлинні лікарські засоби пазопаніб, вемурафеніб і лапатиніб [10].

Загалом, вплив стану натщесерце або після їжі є важливим фактором, що впливає на всмоктування пероральних лікарських засобів, особливо для препаратів, що застосовуються в онкології [11]. Таким чином, важливо надавати відповідну інформацію в інструкціях до лікарських засобів, оскільки певні компоненти продуктів харчування можуть змінювати рівень рН у шлунку, змінювати розчинність, затримувати спорожнення шлунка, змінювати стимуляцію жовчовиділення, впливати на повноту потрапляння до кровотоку, створювати неабсорбовані хелатні комплекси або впливати на мікрофлору кишечника [7]. Проте на сьогоднішній день практично не враховується програма харчування пацієнтів, зокрема, дотримання веганської або вегетаріанської дієти, що у свою чергу може сповільнювати або знижувати всмоктування препаратів, або не завдавати жодних фізіологічних змін у роботі шлунково-кишкового тракту.

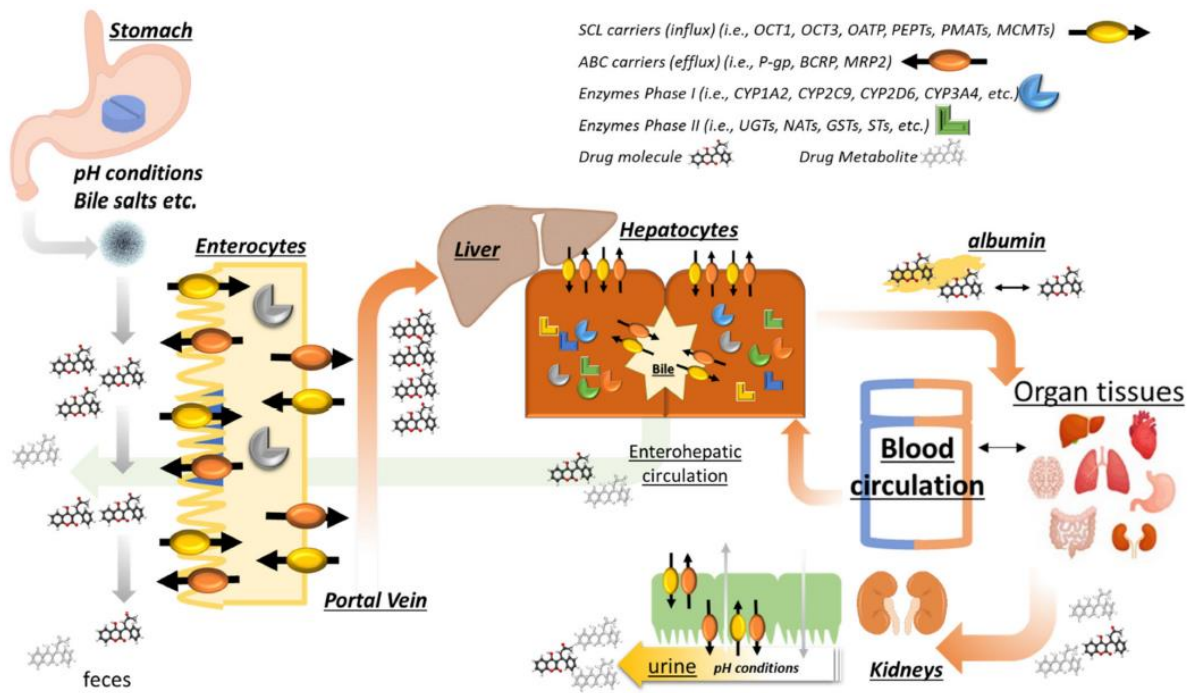


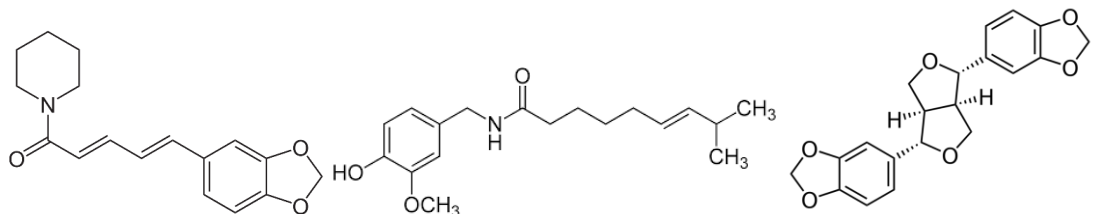
Рисунок 2. Фармакокінетичні процеси для пероральних лікарських форм та місця потенційних фармакокінетичних взаємодій.

Після диспергування і розчинення в ШКТ, молекула лікарського засобу транспортується через епітеліальні клітини ШКТ до ворітної вени за допомогою активного транспорту. Переносники ліків можна класифікувати на дві великі надродини: АТФ-зв'язуючі касетні транспортери (ABC transporters) з активністю відтоку та транспортери з розчинними носіями (SLC) з активністю притоку [12-15].

Найбільш відомим рефлюксним переносником є Р-глікопротеїн (P-gp), він регулює всмоктування лікарських засобів, таких як протипухлинні, імунодепресанти, препарати, що впливають на серцево-судинну систему, ліпідомодифікуючі, противірусні, антибіотики, протиепілептичні тощо. Додатковими рефлюксними транспортерами є білок резистентності до раку молочної залози (BCRP), який, як передбачається, запобігає всмоктуванню токсичних сполук і регулює абсорбцію хімотерапевтичних препаратів, таких як празозин, глібурид, циметидин, сульфасалазин, розувастатин тощо. А також білок, асоційований з множинною лікарською резистентністю (MRP2), який

відіграє певну роль у всмоктуванні хіміотерапевтичних препаратів [12, 15]. Що стосується активного транспорту, то він регулюється надсімейством транспортерів з розчинними носіями і включає велику кількість переносників, таких як білки-переносники органічних аніонів (ОАТPs); переносники органічних катіонів (ОСТs); протонозалежні олігопептидні переносники (РЕРТs); плазматичні мембранні переносники моноамінів (РМАТs); монокарбоксилатні транспортери (МСТs), всі з них, як було показано, відіграють певну роль у транспорті ліків через клітинні мембрани [14, 15]. Компоненти харчових продуктів та дієтичних добавок можуть впливати на активність транспортерів [16].

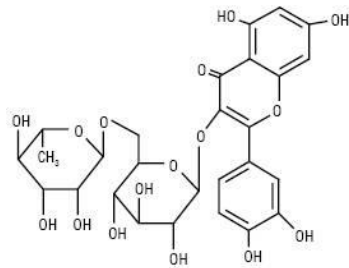
Показано, що *in vitro* активність Р-глікопротеїну інгібується екстрактами розмарину, полуниці, абрикоса, м'яти та спецій компоненти, яких містяться в чорному перці (піперин), перці чилі (капсаїцин) та кунжутній олії (сезамін), апельсиновим соком, харчовими жирними кислотами. Флавоноїди, такі як кверцетин, рутин, геністеїн і силімарин, та терпеноїди, такі як гліциретинова кислота, є типовими прикладами інгібування активності Р-глікопротеїну і в деяких випадках для білку резистентності до раку молочної залози [17, 18]. Напої із зеленого чаю, як було показано *in vivo*, інгібують печінкові білки-переносники органічних аніонів, зменшуючи печінкове поглинання ліків і збільшуючи експозицію аторвастатину в плазмі крові [19].



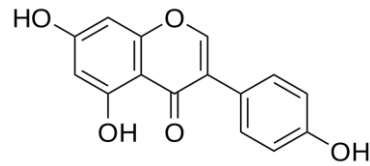
Піперин

Капсаїцин

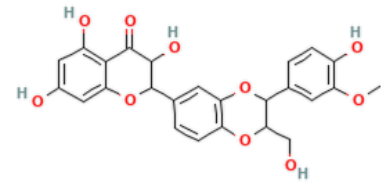
Сезамін



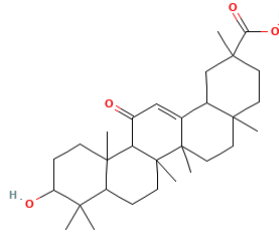
Рутин



Геністеїн



Силімарин



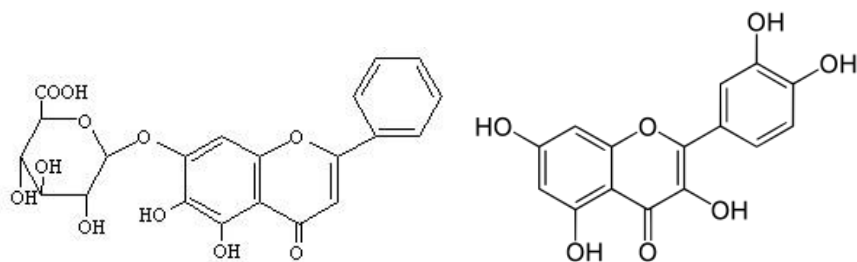
Гліциретинова кислота

1.2.2. Розподіл

Розподіл лікарських засобів – це оборотне перенесення лікарського засобу з крові до органів через судинну проникність в інтерстиціально-внутрішньоклітинний простір, а звідти всередину клітини [20]. Фактори які відіграють певну роль у розподілі включають в себе фізико-хімічні властивості самого препарату, його ступінь зв'язування з білками плазми та тканин, склад тканини, де відбувається розподіл, та наявність декількох бар'єрів (наприклад, гематоенцефалічний бар'єр). Розподіл лікарського засобу часто пов'язаний з об'ємом розподілу. Він визначається як уявний об'єм, в якому наявна кількість лікарського засобу в організмі повинна розчинитися, щоб досягти вимірюваної концентрації в плазмі крові. Низькі значення об'єму розподілу характерні для препаратів, які залишаються переважно в плазмі, тоді як високі значення цього показнику – для ліпофільних молекул, які розподіляються в тканинах з високим вмістом жиру (наприклад, препарати, що діють переважно на ЦНС). Щодо лікарських засобів, які знаходяться у плазмі, там вони або зв'язуються, або не зв'язуються з білками плазми (наприклад, з сироватковим альбуміном людини (HSA), альфа-1-кислим глікопротеїном) залежно від їхньої

спорідненості з ними. Це важливо оскільки тільки незв'язані ліки розподіляються в тканинах і надають фармакологічну дію, а також виводяться, то ж зв'язування з білками є місцем потенційної взаємодії [20].

Фенольні похідні (флавоноїди, фенольні кислоти, антоціанідини, похідні галової кислоти, похідні стильбену тощо) можуть утворювати оборотні комплекси з білками плазми крові, такими як альбумін. Є дослідження, що флавоноїди, такі як байкалін, рутин і кверцетин, які містяться в деяких дієтичних добавках, можуть змінювати ступінь зв'язування з альбуміном таких препаратів, як теофілін, ніфедипін, прометазин і тикагрелор [21]. Також є експериментальні дані, що стосуються витіснення варфарину, результати варіюють від відсутності ризику до клінічно значущих взаємодій з харчовими продуктами. Для значущої лікарсько-харчової взаємодії у зв'язуванні з варфарином припускають алостеричну зміну різних ділянок зв'язування, але взаємодія є незначною, в тому числі через те, що S-варфарин (активний енантіомер) має нижчий рівень зв'язування з білками на відміну від R-варфарину [22].



Байкалін

Кверцетин

1.2.3. Метаболізм

Метаболічна трансформація лікарських засобів відбувається через низку шляхів у печінці, і поділяється на дві фази (фаза функціоналізації I і фаза кон'югації II). Реакції фази I охоплюють утворення або модифікацію функціональних груп шляхом окислення, відновлення або гідролізу, тоді як фаза II - це реакції кон'югації з різними природними молекулами.

Цитохроми P450 (CYPs) відіграють важливу роль у метаболізмі і виведенні більшості ліків та інших ксенобіотиків з організму, і відповідають за 80% всіх реакцій окиснення фази I. Існує 18 сімейств цитохромів, але з усіх описаних, які виробляються в організмі людини, перші три CYP1, CYP2, CYP3 беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, а інші сімейства переважно ендогенних сполук, як от стерини, стероїди, жиророзчинні вітаміни, жирні кислоти [23]. Із усіх цитохромів найпоширенішим являється підсімейство CYP3A, яке відповідає за окиснювальні процеси метаболізму більше ніж половини всіх фармацевтичних препаратів. У дорослих наявні підвиди сімейства CYP3A4 і CYP3A5, і встановлено, що саме вони впливають на розподіл ліків *in vivo*. Також виявлено кишковий CYP3A4, що знаходиться на ворсинках ентероцитів, які покривають верхню і середню третину кишечника починаючи від дванадцятипалої кишки та аж до дистального відділу тонкої кишки.

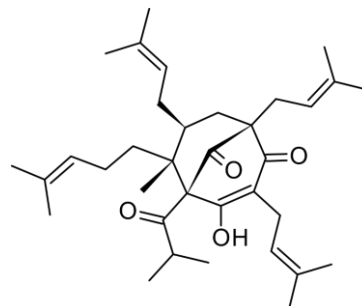
Варіації генів CYP у різних людей призводять до фенотипів різної метаболічної активності, які зазвичай класифікують як надшвидкі, екстенсивні, проміжні та погані метаболізатори [24].

CYP2D6 є найбільш визнаним прикладом міжіндивідуальної та міжпопуляційної варіабельності фенотипів. Фармакогенетичне тестування на CYP2D6 стало важливим клінічним аспектом персоналізованої терапії, особливо з огляду на те, що він відповідає за метаболізм 20-25% лікарських засобів, таких як, препарати, що впливають на ЦНС та серцево-судинну систему. Ця унікальна характеристика CYP2D6 часто робить його об'єктом уваги для потенційних лікарських взаємодій, включаючи лікарсько-харчові взаємодії.

Підродини CYP3A, як найпоширеніший ізофермент, який відіграє важливу роль у фармакокінетиці лікарських засобів, а ізоферменти CYP3A (CYP3A4 і CYP3A5) експресуються в тонкому кишечнику і печінці, беруть участь у метаболічних перетвореннях 70-75% лікарських засобів [24]. Упродовж попередніх років стало очевидним, що CYP3A4 та P-gp відіграють

взаємодоповнюючі ролі в абсорбції, розподілі та процесах метаболізму. Тому в багатьох випадках механізми взаємодії лікарських засобів часто включають обидва біологічні шляхи як транспорту, так і метаболізму.

Роль харчових продуктів у метаболізмі лікарських засобів була широко вивчена [8]. Звіробій звичайний є добре відомим прикладом взаємодії дієтичних добавок із лікарськими препаратами, що бере участь у лікарських взаємодіях через СYP3A4 та P-гр. Звіробій може застосовуватися як природний антидепресант. Компоненти трави звіробоя (в основному гіперфорин) можуть спочатку інгібувати, а згодом індукувати експресію СYP3A в печінці, а також індукувати експресію P-гр [25]. Загальним ефектом є початкове збільшення експозиції препарату, але подальша індукція P-гр та СYP3A призводить до зниження та субтерапевтичної концентрації субстратів СYP3A та P-гр. Вплив компонентів звіробія на P-гр та СYP3A корелює з вмістом гіперфорину в препараті [26]. На сьогодні існує декілька категорій лікарських засобів про взаємодію яких з звіробієм повідомляється у науковій літературі, це протипухлинні препарати (наприклад, іматиніб, іринотекан, доцетаксел), препарати для лікування ВІЛ (наприклад, індинавір), імунодепресанти (циклоспорин, такролімус), антикоагулянти (наприклад, аналоги кумарину), серцево-судинні препарати та ліпідомодифікатори (наприклад, дигоксин, статини тощо), протиепілептичні препарати (наприклад, карбамазепін) та пероральні контрацептиви (наприклад, левоноргестрел тощо). Таким чином, звіробій, хоча і рекламується, як хороший природний антидепресант, однак потребує особливих застережних заходів, коли його застосовують пацієнтам, які отримують терапію препаратами з низьким терапевтичним індексом [27].



Гіперфорин

Іншими важливими ферментами CYP є CYP1A1 і CYP1A2, CYP2C9 і CYP2C19, які також беруть участь у метаболізмі великої кількості лікарських засобів. Поліциклічні ароматичні вуглеводні, які присутні в тютюні, біологічно трансформуються CYP1A1 і CYP1A2 в оксипохідні, які можуть зв'язуватися з ДНК та ініціювати канцерогенез (рис. 3). Тютюн також може індукувати експресію CYP1A1 та CYP1A2, та модулювати системну концентрацію лікарських засобів, які є субстратами для цих ферментів. Ізотіоціанати та інші природні поліфеноли, які присутні в деяких овочах, знижують активність ферменту CYP1A, тим самим обмежуючи вплив поліциклічних ароматичних вуглеводів. CYP2C9 бере участь у метаболізмі антикоагулянтів похідних кумарину (варфарин та аценокумарол), отже, є місцем потенційної взаємодії при лікуванні цими препаратами. Один з можливих випадків взаємодії є сумісне використання з препаратами гінґко білоба, де гінґолова кислота I та II може інгібувати CYP2C9, тим самим порушуючи метаболізм антикоагулянтів, однак ця взаємодія є незначною.

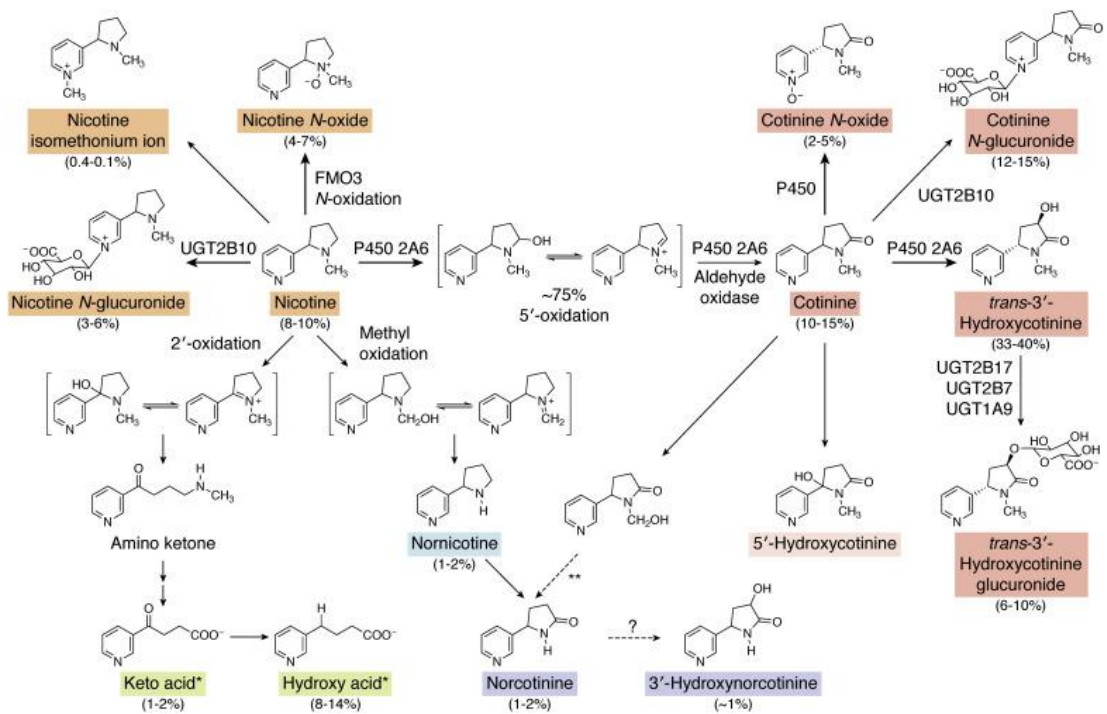
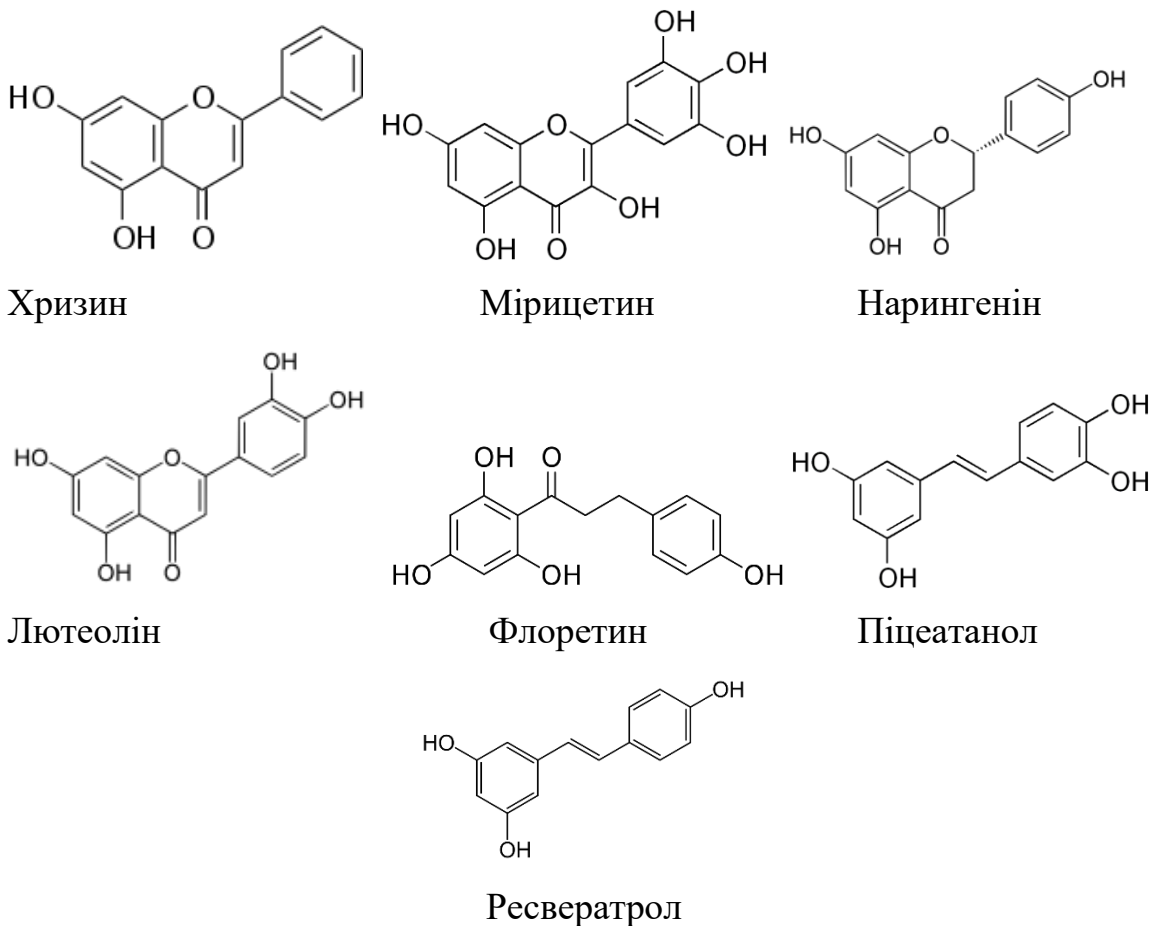


Рисунок 3. Метаболізм нікотину

У фазі II ендogenousні сполуки, такі як глюкуронова кислота, глутатіон, сульфат, кон'югуються з лікарським препаратом або їх метаболітом, із фази I, для отримання більш полярного кінцевого продукту, що простіше виводитиметься з організму. Ферменти СYP в сукупності з транспортними білками, забезпечують ефект першого проходження для пероральних лікарських засобів. З іншого боку, ферменти, що кон'югують чи метаболізують лікарський препарат у II фазі, складаються із багатьох суперродин ферментів, включаючи сульфотрансферази, УДФ-глюкуронозилтрансферази, різні види НАД, глутатіон-S-трансферази, N-ацетилтрансферази, які при кон'югації чи метаболізмі зв'язуючись з лікарським препаратом, підвищують гідрофільність, і тим самим посилюють виведення з жовчу та сечею, і, як наслідок, впливають на детоксикацію організму [28]. Поліфеноли, що містяться у фруктах, овочах, оливковій олії, чаї та какао-продуктах є потенційними субстратами та/або інгібіторами ферментів II фази через наявність гідроксильних груп (-ОН), що надає їм структурної схожості з метаболітами лікарських засобів. Дотепер дослідження (переважно *in vitro*) показали, що природні поліфеноли мають потенційну інгібуючу активність природних поліфенолів на УДФ-глюкуронозилтрансферази. Наприклад, такі молекули, як гліциретинова кислота (солодка), хризин (пасифлора, гриби), силімарин (розторопша), кверцетин (цибуля, цибуля, яблука, виноград, ягоди, броколі тощо), мірицетин (помідори, апельсини, ягоди, червоне вино тощо), нарингенін (цитрусові), лютеолін (селера, петрушка, броколі, листя цибулі), флоретин (яблука), піцетанол (маракуйя та чорниця), ресвератрол (виноград, вино, виноградний сік) тощо виявлено, що вони проявляють інгібуючу активність проти УДФ-глюкуронозилтрансферази, таким чином, вони можуть відігравати певну роль під час фази II метаболізму лікарських засобів і, можливо, сприяти виникненню лікарсько-харчової взаємодії [29-31].



1.2.4. Елімінація

Виведення лікарського засобу з організму відбувається за допомогою процесів екскреції неметаболізованого лікарського засобу або його метаболітів. Основним органом елімінації є нирки, ліки або їх метаболіти фільтруються через них у сечу і виводяться з організму. Вторинний шлях – через жовч, де біотрансформовані в печінці препарати виводяться в жовч і виводяться шляхом ентерогепатичної циркуляції з фекаліями (рис. 3). Ниркова елімінація лікарських засобів включає процеси клубочкової фільтрації (пасивна дифузія лікарського засобу з кровотоку в сечу), клубочкової фільтрації (пасивна дифузія лікарського засобу з крові в сечу), проксимальної каналцевої секреції та дистальної каналцевої реабсорбції від пасивної дифузії або активного транспорту. При нирковій елімінації два фактори відіграють роль для потенційної лікарсько-харчової взаємодії. Перший – це рН сечі, оскільки іонізація лікарського засобу залежить від лужного або кислого

середовища, відіграє роль його здатність пасивно дифундувати через мембрани, затримуватися в іонізованій формі і виводитися, тоді як неіонізована форма знову всмоктується. Другий фактор – це транспортно-опосередковані взаємодії, які можуть впливати на профіль елімінації ліків або накопичення в клітинах ниркових каналців, що призводить до медикаментозної нефротоксичності. Рівень рН свіжої сечі в основному нейтральний з медіаною рН 6.2 з діапазоном середніх значень рН 5.5–7.0. Є багато факторів, які можуть призвести до змін рН сечі, але саме режим харчування є ключовою змінною. рН сечі знижується через високе споживання білку з м'ясними та молочними продуктами, а також при споживанні алкоголю. Однак сеча стає більш лужною завдяки надходженню калію та органічних кислот, які збільшуються в дієтах із великим споживанням овочів і фруктів [32]. Лужний рН сечі може зменшити швидкість виведення слабоосновних препаратів, а кислий рН сечі, зумовлений дієтою, може зменшити кількість виведених слабокислих препаратів. Мемантин і флекаїнід є двома характерними прикладами, коли профіль їх виведення змінюється залежно від умов рН сечі.

1.3. Фармакодинамічні аспекти взаємодії між лікарськими засобами та харчовими продуктами

Фармакодинамічна взаємодія відноситься до модуляції фармакологічної дії лікарського засобу в місці дії або у вторинних тканинах, що може спричинити виникнення побічних реакцій.

Фармакодинамічні аспекти зазвичай пов'язані з адитивним, синергічним або антагоністичним впливом компонентів харчових продуктів на фармакологічні шляхи дії лікарських засобів. Однією з найвідоміших лікарсько-харчовою взаємодією є харчові продукти, що містять тирамін та препарати, які є інгібіторами моноаміноксидази (МАО). Іншим типовим прикладом є потенційна зміна антикоагуляційної дії аналогів кумарину

(варфарин, аценокумарол, фенпрокумон) вітаміном К. Цей вітамін є необхідним кофактором для активації факторів згортання крові, тому аналоги кумарину і вітамін К є антагоністами один одного. Пацієнтам, які отримують антикоагулянтну терапію, слід вживати продукти, багаті на вітамін К, такі як капуста, салат, броколі, шпинат, капуста, салат-латук, враховуючи потенційні зміни при можливій взаємодії. Загальна рекомендація полягає в тому, що пацієнтам необхідно дотримуватися стабільної дієти, тому добове споживання вітаміну К повинно залишатися постійним протягом усього лікування [33].

Як і у випадку з вітаміном К, особливих застережень слід дотримуватися щодо дієт, багатих на мінерали, такі як калій (K^+), при серцево-судинних захворюваннях, які лікуються K^+ -зберігаючими діуретиками (спіронолактон, амілорид, триамтерен тощо) або засобами, що діють на ренін-ангіотензинову систему (наприклад, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори ангіотензинових рецепторів тощо). У цьому відношенні фрукти, такі як банани, апельсини та абрикоси, та овочі, такі як шпинат, картопля, гриби та горох слід вживати з урахуванням того, що їх надмірне споживання може призвести до гіперкаліємії, що спричиняє побічні ефекти з боку серця та аритмію [34, 35].

Висновки до розділу 1

1. Вивчено різноманітні фармакологічні механізми лікарсько-харчової взаємодії з акцентом на веганську та вегетаріанську дієти. Виявлено, що біологічно активні компоненти, які присутні в продуктах харчування, можуть впливати на метаболізм лікарських засобів і таким чином змінювати фармакологічний ефект або концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів в організмі.
2. Фармакокінетичні механізми взаємодії компонентів продуктів харчування на етапах всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації лікарських препаратів можуть впливати на біофармацевтичні властивості лікарської форми.

3. Не зважаючи на те, що відповідна інформація щодо особливостей застосування пероральних лікарських засобів міститься в інструкціях, практично не враховується програма харчування пацієнтів, зокрема, дотримання веганської або вегетаріанської дієти, що може впливати на метаболізм препаратів.
4. Компоненти харчових продуктів здатні впливати також і на фармакодинамічні аспекти лікарських засобів. Зважаючи на різні види впливу, зокрема, адитивний, синергічний або антагоністичний, однією з рекомендацій є необхідність дотримання пацієнтами стабільної дієти протягом усього курсу лікування або застосування певних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2

ВИВЧЕННЯ АСПЕКТІВ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ ПРИ ДОТРИМАННІ ВЕГЕТАРІАНСЬКОЇ ТА ВЕГАНСЬКОЇ ДІЄТ

Вегетаріанець – (лат. – vegetus – міцний, свіжий, бадьорий, здоровий) людина, що харчується виключно рослинною їжею. Цей вид харчування з'явився в Європі в Англії XIX столітті, у місті Манчестер, де почало існувати перше і найзнаменитіше суспільство вегетаріанців у 1847 році, яке містило в собі 478 учасників. У 1849 році почав виходити журнал вегетаріанського товариства, спершу під назвою «Вегетаріанський Кур'єр», а з 1953 року – «Вегетаріанець». Найвідоміший учасник спілки був англійський драматург, лауреат Нобелівської премії, володар «Оскара» - Бернард Шоу (1856-1950), який виражався щодо такого способу життя: «Тварини – це мої друзі... і я не їм своїх друзів» [36]. З тих часів вегетаріанство почало розповсюджуватися по всій Європі та в світі, бо збиралися прихильники такого режиму в різних містах та країнах. В Україну потрапило це харчування з Російської імперії, з міста Санкт-Петербург, так як перше вегетаріанське товариство вперше зібралося саме там. Наступним таким товариством стало Київське, після чого по всій Україні стало розповсюджуватись таке товариство більше, ніж в Росії, так як саме наша кухня містила в собі зерново-молочну основу, і мало гарне тло для розвитку цього руху [37].

З часом виникли кілька варіантів вегетаріанського раціону, які додатково включають в себе певні групи продуктів, такі як лакто-вегетаріанство, що дозволяє вживати молочні продукти, ово-вегетаріанці – допущено до вжитку яйця, і жовток є цінним джерелом жирних кислот, лецитина, холіна, імуноглобулінів, вітамінів А і В₁₂, ксантофілів, селену [38], ово-лакто-вегетаріанці – дозволено до вжитку і яйця, і молочні продукти, бо вони є хорошим джерелом вітамінів і мінералів, кальцію, білка, але з низьким

вмістом заліза і фолієвої кислоти. Також існують й інші підвиди такого не суворого дотримання режиму, але вони вже не можуть вважатися вегетаріанськими, бо дозволяють вживати продукти шляхом забою тварин, але кількість є обмеженою: вітаріанізм – прийом тільки сирої їжі, чи інших продуктів харчування без термічної обробки; флексітаріанізм – періодичний вжиток м'яса, риби, морепродуктів, птахів; поллотеріанство – дозволено харчуватися рибою, яка є чудовим джерелом омега-3-жирних кислот (докозагексаєнова та ейкозапентаєнова кислоти), яких так не вистачає, як веганам, так і вегетаріанцям, вітамінів, мінералів, включаючи йод [38], пташиним м'ясом, але табу – червоне м'ясо; пескаріанство – відмова від червоного м'яса, але дозволено рибу та морепродукти [39].

Вегани – (англ. «vegetarian» → «vegan») люди, що слідуєть суворим правилам вегетаріанства не тільки в плані їжі, але й з етичних поглядів (захист прав тварин), релігії, особистого здоров'я [38]. Веганство відмінне від вегетаріанства з етичного принципу щодо тварин: невикористання продуктів тваринного походження як хутро, шкіра, не використовувати косметичні засоби, що проходили тестування на тваринах, не відвідувати дельфінарії та зоопарки, не вживати продукти, що містять желатин (капсули), продуктів бджільництва та ін. Даний вид сформувався у 1944 році, також в Англії, групою вегетаріанців з Вестерн-Товариства Лестера. На 2021 рік кількість веганів має чисельність по всьому світі близько 79 млн, та щороку цифра стрімко зростає [40].

Однак, через незбалансованість і довготривалість дотримання такого виду харчування може призвести до негативних впливів на здоров'я власного організму. Основним ризиком є дефіцит певних мінералів та вітамінів, наприклад, дефіцит вітаміну В₁₂, що може призвести до розвитку мегалобластної анемії чи демієлінізованому захворюванню, також можливий розвиток багаточисельних неврологічних порушень, таких як депресія, невротія, хронічна інсомнія та втома, з боку опорно-рухового апарату –

виникнення остеопорозу через недостатність рівноваги кальцію і фосфору в організмі [38].

Зі зростаючою цікавістю до вегетаріанського харчування, вже можуть пропонуватися вегетаріанські страви в університетах, коледжах, школах, ресторанах, авіакомпаніях, лікарнях, домах пристарілих, в'язницях, і кількість бажаючих чимала [41].

Кілька десятиріч тому, почали спостерігати, що прихильники вегетаріанського стилю харчування мають беззаперечні результати, щодо її користі для здоров'я, проти деяких конкретних захворювань, а також їх попередження, наприклад, зниження ризику загальної смертності, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями (ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, гіпертонією, інсультом), захворюваністю на рак, цукровим діабетом, перш за все II типу, ожирінням, метаболічним синдромом, хворобою Альцгеймера. Навіть, є дослідження, що показали гарні доказові результати зменшення ризику виникнення деяких очних захворювань, деменції, ризику остеопорозу, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, ревматоїдного артрити, покращення психологічного стану [42-52].

Продукти харчування з вегетаріанської та веганської дієт, мають широкий спектр біологічно активних компонентів та сполук, разом з антиоксидантами, вітамінами (каротиноїди, фолієва кислота), глюкозинолати, індолами, ізотіоціанати, інгібітори протеаз, фенольні сполуки, та інші специфічні біологічно активні сполуки, такі як олеуропеїн, ресвератрол, ретиноїди, флавоноїди, терпени, катехіни, тощо. Всі вони мають свій вплив на організм людини та чинять певні фармакологічні ефекти, такі як антиоксидантний, протизапальний і навіть протипухлинний. У зв'язку з цим виникає питання, чи можуть бути випадки, коли біологічно активні сполуки, що містять продукти харчування, можуть потенційно впливати на фармакологічну дію ліків і призводити до клінічно значущих побічних

реакцій. Взаємодія лікарських засобів з їжею являється важливою клінічною проблемою з огляду на надання повноцінної медичної допомоги [39, 53-59].

Належне застосування лікарських засобів та їх комбінації один з одним забезпечує зменшення ризиків виникнення побічних реакцій, внаслідок можливої взаємодії [60]. До того ж, лікарські взаємодії можуть виникати при одночасному застосуванні кількох препаратів комплементарної та альтернативної медицини, рослинних лікарських засобів, а також дієтичних добавок та харчових продуктів. [2, 61]. Лікарсько-харчова взаємодія описує фізичну, біохімічну або фізіологічну модуляцію фармакологічного процесу, який відбувається під дією лікарського засобу завдяки присутності одного або декількох компонентів у складі харчового продукту або інших нутрієнтів.

2.1. Продукти харчування, які споживаються при вегетаріанському та веганському режимах.

Досліджувані дієти дозволяють вживати всі види продуктів харчування відповідно до загальної піраміди харчових рекомендацій (Рис. 4). В її основі знаходяться овочі та фрукти, які споживаються у великих кількостях: морква, ягоди, виноград, авокадо, банани, апельсини, грейпфрут, полуниці, капуста, листяна капуста, ріпа, кабачки, різні види салатів, гриби, маслини та ін. Наступний 2 рівень містить вуглеводи, які одержують з крупи (кіноа, рис, ячмінь, овес), хліба, макаронних виробів. Білки рослинного походження, одержують з таких продуктів, як горіхи, квасоля, нут, соя. Рослинні жири – горіхи, арахіс, насіння, арахісова і горіхова пасти. Всі ці продукти необхідно вживати кожного дня. Додаткові продукти, що не обов'язково повинні входити до раціону – це трави, спеції, рослинні олії. Якщо вегетаріанський раціон харчування дозволяє вживати деякі продукти тваринного походження, то додатково включають невелику кількість, у порівнянні з іншими продуктами – яйця, йогурт, сир і інші молочні продукти. Обов'язковим є щоденне пиття води. Піраміда є повноцінною, якщо включати повсякденну фізичну активність і додаткові фізичні вправи [62].



Рисунок 4. Піраміда раціону харчування вегетаріанської та веганської дієт з прикладами.

У таблиці 1 наведено відсоткове вживання основних груп харчових продуктів, серед людей, що є прихильниками наведених вище типів харчування.

Таблиця 1

Кількість веганів і вегетаріанців, в раціоні яких переважають основні групи продуктів у відсотках

Групи продуктів	Вегани	Вегетаріанці
Бобові	84%	74%
Овочі	58%	50%

Фрукти	67%	52%
Злаки	68%	53%
Горіхи	72%	52%
Замінники м'яса	46%	65%
Молочні продукти	0%	51%
Мононенасичені/насичені жири	46%	65%

Враховуючи те, що прихильники веганської та у деяких випадках вегетаріанської дієт виключають з щоденного раціону продукти харчування, які є джерелами основних груп поживних речовин, однією з найбільш актуальних потреб є спланувати харчування таким чином, щоб уникнути дефіцитного стану організму. Наведені у літературних першоджерелах результати досліджень свідчать, що близько 28% веганів і 13% вегетаріанців мають дефіцит однієї або кількох поживних речовин [41]. Це пояснюється тим, що багато рослинних дієт не можуть задовольнити потреби організму у таких сполуках, як вітамін B₁₂, омега-3 жирні кислоти, йод, кальцій, селен, залізо та цинк. Із кваліфікованою допомогою фахівця прихильникам веганства або вегетаріанства легше спланувати власний раціон, особливо на початковому етапі, отримати інформацію щодо харчових добавок або вітамінних засобів для профілактики дефіцитних станів, а також дізнатись про альтернативні джерела основних груп поживних речовин [41, 62].

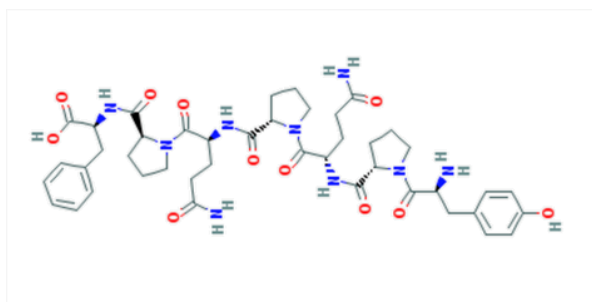
2.2. Замінники м'яса

Білки є важливою компонентою для харчування людини, а продукти тваринного походження зазвичай є основним джерелом його надходження в організм людини. Недостатній рівень білка може суттєво погіршити здоров'я

[63]. Тому для людей які дотримуються вегетаріанського та веганського харчування є необхідність пошуку альтернатив для заміни тваринних білків.

Для забезпечення щоденної норми білка, який має бути засвоєний організмом, прихильники веганства мають комбінувати рослинні джерела протеїнів. Основне завдання замінників м'яса, є імітація харчової цінності і смакові якості м'яса, при цьому має бути і належна його якість. Основними джерелами білка є продукти виготовлені з сої, глютену, горохового білку, бобові, які є хорошим джерелом лізину, якого мало в інших рослинних продуктах [63, 64].

Бобові, такі як соя, нут, горох, злаки, такі як пшениця, зазвичай є джерелами білку та використовують, як замінники м'яса. Одним з таких джерел є глютен. Глютен – це білковий комплекс, який міститься у таких злаках, як пшениця, жито, ячмінь, надає унікальні властивості харчовим продуктам, такі як адгезія, еластичність, зчеплення, покращення текстури. Але слід відмітити, що на сьогодні у всьому світі близько 10% населення дотримуються безглютенової дієти. Тому високий вміст глютену в веганських продуктах може зменшити споживання цього виду продуктів людьми, яким необхідно дотримуватися безглютенової дієти і, одночасно, дотримуватися веганського раціону харчування [63, 64].



Глютен

Соя за харчовою цінністю та амінокислотним складом, може бути порівняна з м'ясними, молочними та яечним білками, бо містить високоякісний білок. Однак є суперечливі дані, щодо біодоступності заліза із соєвих бобів. Залізо в них міститься у вигляді феритину (великий білок, який

оборотньо концентрує залізо у вигляді мінералу, і тим самим збільшує біодоступність), залежно від сорту сої концентрація феритину варіюється [64].

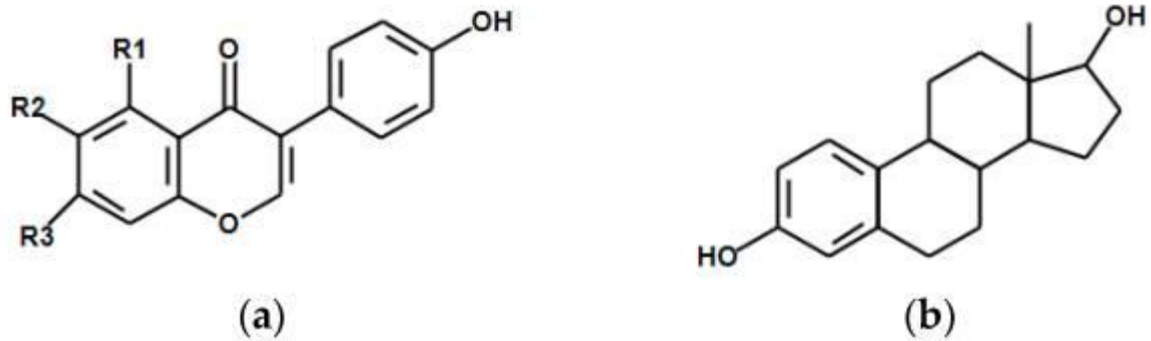
Соеві продукти не є добрими джерелами цинку, але при цьому його засвоєння краще, ніж з продуктів тваринного походження. На засвоєння цинку впливають фітинова кислота та білок сої [64].

Кальцій, який міститься в сої є може бути у достатній концентрації, особливо це такі продукти, як соєве молоко та тофу. Але соя містить супутні речовини – оксалати і фітинову кислоту, які сильно призупиняють засвоєння кальцію [64].

Соеві продукти містять досить багато жирів, серед яких переважають поліненасичені жирні кислоти. На відміну від майже всіх інших бобових, близько 40% калорій в соєвій бобі надходить із саме цих нутрієнтів [64].

Ізофлавіони – це підклас флавоноїдів, але з більш обмеженим розповсюдженням в природі. В соєвих бобах і неферментованих соєвих продуктах ізофлавіони зустрічаються головним чином у вигляді β -глікозидів (менше 2% присутні у вигляді аглікону). Три ізофлавіона сої: геністеїн, даїдзєїн і глицитеїн і їх форми у вигляді глікозидів складаються приблизно 50%, 40% і 10%, відповідно, від загального вмісту ізофлавіонів. При переробці втрачається значна частина ізофлавіонів. Виходячи з деяких досліджень дві-чотири порції традиційних соєвих продуктів (50-100 мг ізофлавіонів) на день, позитивно впливають на здоров'я людини, знижуючи ризик ішемічної хвороби серця, уповільнюють метастазування раку передміхурової залози [64, 65].

Ізофлавіони мають структурну подібність з 17β -естрадіолом, тож здатні взаємодіяти з рецепторами чутливими до естрогену. У порівнянні з естрадіолом вони володіють низькою естрогенною активністю [66].



Через високий алергенний потенціал сої є обмеження, щодо її вживання як заміника м'яса. Наразі алергія на сою зустрічається у 0,5% населення в цілому, і ще частіше зустрічається у дітей, близько 12%. Таким чином, однією з нових альтернатив заміни сої, як веганського заміника м'яса, є гороховий білок (концентрована суміш білків із зерен гороху). Завдяки такій самій технології, що і при виробництві похідних соєвого білка, гороховий білок має схожі харчові і сенсорні властивості. Він широко використовується у харчових технологіях, як заміник сої. Як показано в дослідженнях, в аналогах м'яса використовується гороховий білок в його текстурованому, ізольованому і чистому вигляді, але в менших кількостях у співвідношенні з інгредієнтами на основі соєвого білка [64, 65].

2.3. Дефіцити, що виникають при вегетаріанській та веганській дієтах.

У порівнянні з іншими типами харчування веганська дієта передбачає значно нижчі споживання, як макро так і мікронутрієнтів, таких як білки, мікроелементи та вітаміни. Веганство пов'язане з низьким вживанням таких надважливих харчових компонентів, як B_2 , ніацин (B_3), B_{12} , D , повноцінний білок (незамінні амінокислоти), йод, цинк, залізо, кальцій, селен, омега-3-жирні кислоти та деякі інші. Вживання вітаміну B_{12} серед веганів значно нижче (0,24-0,49 мкг, при рекомендованій дозі 2,4 мкг), а вживання кальцію більшості веганів було значно нижче рекомендованого (750 мг/добу). Ніякої суттєвої різниці при вживанні жирів не спостерігається. Веганські дієти забезпечують хороший запас вітамінів А, B_1 , B_6 , С, Е, К, фосфору, магнію,

калію, купруму, фолієвої кислоти, харчових волокон, мають низьке глікемічне навантаження. Корисним є низьке вживання насичених жирних кислот і холестерину [67]. Але низькі рівні мікро- і макроелементів не завжди пов'язано з погіршенням здоров'я. Люди, що дотримуються веганської дієти, мають бути інформованими про потенціальними ризики харчових дефіцитів. [68].

У таблиці 2 наведено порівняльні кількості споживання мікро- та макроелементів при веганському, вегетаріанському та всеїдному способах харчування. Вегани споживають в цілому менш енергетично, загального жиру, насиченого, мононенасиченого, жирів, холестерину, кальцію і натрію у порівнянні з іншими групами. Вегетаріанці вживали найменше білків, вуглеводів ніж вегани і всеїдні. Всеїдні мали найменші дані з груп поліненасичені жири і залізо, порівняно з іншими [69].

Таблиця 2

Кількості споживання мікро- та макроелементів при веганському, вегетаріанському та всеїдному способах харчування

Макро- і мікроелементи	Вегани	Вегетаріанці	Всеїдні
Загальна енергія (ккал)	2383 (середнє 804)	2722 (середнє 875)	2985 (середнє 1029)
Білки (г)	82 (середнє 39)	93 (середнє 37)	112 (середнє 45)
Загальна кількість жиру (г)	68 (середнє 36)	96 (середнє 43)	122 (середнє 53)
Вуглеводи (г)	336 (середнє 106)	343 (середнє 105)	322 (середнє 108)
Рівень холестерину (мг)	149 (середнє 92)	275 (середнє 125)	376 (середнє 169)
Насичені жири (г)	21 (середнє 11)	41 (середнє 21)	54 (середнє 25)
Мононенасичені жири (г)	19 (середнє 12)	31 (середнє 15)	46 (середнє 21)
Поліненасичені жири (г)	28 (середнє 17)	24 (середнє 14)	22 (середнє 11)
Кальцій (мг)	738 (середнє 456)	1465 (середнє 819)	1199 (середнє 682)
Залізо (мг)	23 (середнє 10)	20 (середнє 8)	17 (середнє 6)
Натрій (мг)	1316	2228	3296

	(середнє 666)	(середнє 1013)	(середнє 1525)
--	---------------	----------------	----------------

Вітамін В₁₂ міститься виключно у продуктах тваринного походження. Вегетаріанці, які застосовують молоко, сир, яйця, можуть отримувати достатню його кількість. Вегани для задоволення своїх потреб у цьому вітаміні, повинні споживати збагачені їм продукти або добавки. Дефіцит вітаміну В₁₂ може викликати анемію і пошкодження нервів, навіть в певних випадках незворотно їх пошкодження, тому контроль його рівня є дуже важливим. Зрозуміти підходящі дози вітаміну не так просто, бо засвоєння залежить від величини дози. Краще за все засвоюється в невеликих частих дозах. Рекомендовані дози ціанокобаламіну: 1) щодня, 25-1000 мкг у жувальній формі добавки, яка покращує засвоєння, 2) добавка у дозі 1000 мкг 1 раз на тиждень, 3) з'їдати 2 порції на день продуктів, які багаті принаймні 2 мкг вітаміну В₁₂ кожна. Їсти ці порції слід з інтервалом не менше 4 годин, аби забезпечити оптимальне засвоєння [63].

У дослідженнях було виявлено, що вегани мають рівень вітаміну В₁₂ такий самий, як і у невеганів, за умови прийому добавок цього вітаміну [67]. Згідно з даних досліджень з Німеччини 74% веганів приймають добавки вітаміну В₁₂, в Данії близько 60 % [67, 70].

Велика частина необхідної кількості вітаміну D виробляється ендогенним синтезом, який залежить від перебування на сонці, наприклад обличчя і руки без сонцезахисного крему в літній день сонячному світлу протягом 10-20 хвилин на день, в залежності від тону шкіри, чи 30 хвилин, якщо людина похилого віку, тоді організм буде виробляти достатню кількість цього вітаміну (але коротке перебування на сонці в літній час підвищує ризик розвитку раку шкіри), і лише незначна частина надходить з їжею. Вітамін D₃ найпоширенішою формою вітаміну, яка міститься в основному в продуктах тваринного походження, вітамін D₂ отримують з дріжджів, і до недавнього часу він був єдиною веганською формою вітаміну. У веганів рівень цього вітаміну є низьким, тому вони застосовуються його як добавку. Є докази що

форма D₃ є найбільш ефективною для усунення дефіциту, та повернути нормальний його рівень, до того ж веганські добавки D₃ є широко доступними. Рекомендуючою дозою його є 800-2000 МО (20-50 мкг) на добу дорослим особам [63]. Без добавки значна частина веганів у дослідженні мала субнормальний рівень 25-гідроксихолекальциферолу, у порівнянні з всеїдними, що підкреслює необхідність прийому добавок для веганів [67].

Кальцій важливо приймати у достатніх кількостях, але засвоєння кальцію є різним при ужитку продуктів. Наприклад, шпинат має багато в собі кальцію, але він зв'язаний з оксалатами, які унеможливають його засвоєння. Швейцарський мангольд і бурякова зелень також містять велику кількість оксалатів. Однак, кальцій відмінно засвоюється із овочів сімейств капустяних, включно кале, бой-чой, ріпу і броколі, також з рослинного молока та тофу, але якщо у складі тофу не вказано сульфат кальцію, то склад кальцію є недостатнім. Боби тахіні і мигдаль містять нормальну кількість кальцію, але не дуже добре засвоюється [63].

Як відомо, при всеїдній дієті молоко і молочні продукти, особливо твердий сир, є важливим джерелом кальцію. Результати певного дослідження показали, що в середньому 100 г нарізаного сиру покривають 76% необхідності, в той час, коли овочеві альтернативи забезпечують лише 32%. Такий високий вміст можна отримати, тільки якщо виробник збагачує продукт кальцієм. З іншого боку, замітники м'яса також є джерелом кальцію, тож вони можуть покривати потребу в цьому компоненті. Іншим важливим джерелом кальцію є збагачена ним мінеральна вода [71].

Дефіцит заліза є також частою проблемою у веганів. Залізо в рослинних продуктах, як правило, має нижчу біодоступність, ніж залізо в м'ясі, бо частина заліза в м'ясі зв'язана з гемоглобіном, який є більш біодоступною формою заліза, ніж негемове залізо [71]. Біодоступність заліза залежить від джерела, одночасного прийому кількох вторинних рослинних сполук, вітаміну С. Двохвалентне гемове залізо, яке міститься у м'ясі тварин, засвоюється вдвічі краще, ніж тривалентне з рослин. Вітамін С, як відомо, покращує

засвоєння заліза, в той час як одночасний прийом заліза і фітинової кислоти, що міститься у бобових чи зернових, поліфенолів у чаї чи каві, знижують засвоюваність [67]. Але при використанні методів приготування їжі, наприклад піджарювання горіхів чи насіння, пророщування зерен, нейтралізуються фітати, і тим самим покращується доступність заліза. При одночасному вживанні з веганськими продуктами, багатими на залізо, вітамін С розриває зв'язок між залізом і фітатами, і також покращується засвоювання [63]. Залізо міститься у бобових, горіхах, насіннях олійних культур, цільних зернах, різних видах листових зелених овочів (шпинат, петрушка та ін.), ягодах, сухофруктах, і додавання в раціон продуктів, багатих на вітамін С, наприклад цитрусових фруктів, соків, ківі, манго, папая, ананасу, полуниці, броколі, брюсельської капусти, перцю, томатного соку, цвітної та білокачанної капусти сприяє кращому засвоєнню заліза [67].

Кращими джерелами цинку є цільні зерна, бобові, горіхи, особливо насіння. Як і залізо, цинк зв'язується з фітатами, і зменшується його засвоювання. Вітамін С не зможе розірвати зв'язок цинку з фітатами, як це відбувається з залізом, але тут допоможуть методи приготування їжі для його засвоєння. Наприклад, пророщування зернових і бобових, дріжджі чи закваска, яка використовується для випічки цільнозернового хліба зроблять цинк, що міститься в цільнозернових, більш засвоюваним, тому цільнозерновий хліб вважається найкращим джерелом цинку, ніж крекери, варені злаки [67].

Також немаловажливим елементом є йод, бо більшість веганів не інформовані про потенційний дефіцит. Недостатність йоду в організмі людини може проявлятися у вигляді розвитку гіпотиреозу, який проявляється підвищенням рівню холестерину, збільшення ваги, сповільнення обміну речовин, надмірний дефіцит може викликати зоб, який проявляється збільшення щитоподібної залози у розмірах [63]. У зв'язку з малою широтою доступності натуральних джерел йоду для веганів, слід вживати добавки йоду,

такі як йодована сіль або морські водорості або ж добавки йоду, які мають в собі 75 мкг йоду 3-4 рази на тиждень [63].

Селен впливає на імунну систему, функцію щитоподібної залози, серцево-судинну систему, і вірогідно, впливає на канцерогенез. Він міститься в таких продуктах: броколі, білокачанна капуста, часник, цибуля, гриби, спаржа, бобові. Наразі є рекомендація щодо вживання селену, вона становить 60-70 мкг/добу, але є ризик його передозування, а кількість селену в сироватці крові становить >50 мкг/л [67].

Деяким веганам, для поповнення необхідного рівня основних нутрієнтів рекомендується приймати добавку спіруліни, бо вона має багатий склад вітамінів, мінералів тощо. Загальний склад спіруліни змінюється в залежності від видів водоростей, які використовуються для її вирощування, умов зовнішнього середовища на виробничому об'єкті і пори року. Білки складають від 55% до 70% маси спіруліни, в той час як вуглеводи складають від 15% до 25%, жири від 6% до 8%, мінерали від 7 до 13%, волога (сушені водорості) від 3% до 7%, а харчові волокна від 8% до 10%. Поліненасичені жирні кислоти складають від 1,5% до 2% від загального складу жиру, і до того ж вона багата на ліноленову кислоту, яка складає 36% від загального складу поліненасичених жирних кислот, і також вітаміни (В₁, В₂, В₃, В₆, В₉, В₁₂, С, D і Е) і мінерали (К, Са, Сr, Сu, Fe, Mg, Mn, P, Se, Na і Zn), а також пігменти (хлорофіл А, ксантофіли, β-каротин, ехіненон, міксоксантофіл, зеаксантин, кантаксантин, діатоксантин, 3-гідроксихінінон, β-криптоксантин, фікобіліпротеїни, С-фікоціанін, алофікоціанін) і ферменти (такі як ліпаза) [72].

Підсумовуючи наведене, різноманітна веганська або вегетаріанська дієта з продуктами, багатими на поживні речовини, не матиме негативних наслідків для стану здоров'я пацієнта. Крім того, для поживних речовин, які знаходяться в обмеженій кількості харчових продуктів, необхідне додаткове вживання у вигляді збагачення раціону дієтичними добавками. Усвідомлення ризиків та адекватна компенсація дефіциту поживних речовин у людей, які дотримуються веганського або вегетаріанського способу життя, сприятиме

покращенню здоров'я та профілактиці зазначених раніше захворювань. Тим не менш, особливості метаболізму людей, що дотримуються веганського або вегетаріанського раціону, вказують на необхідність розробки індивідуальних концепцій харчування, особливо під час вживання лікарських засобів, для забезпечення адекватного споживання поживних речовин та досягання ефективної фармакотерапії.

2.4. Можливі лікарсько-харчові взаємодії при веганському та вегетаріанському режимах харчування.

2.4.1. Особливості метаболізму при веганському та вегетаріанському раціоні

З літературних джерел нам відомо, що важливу роль у метаболізмі як поживних речовин, так і лікарських засобів відіграє печінка. Аналіз літературних даних виявив, що метаболічні процеси в організмі прихильників веганського способу життя відрізняються від метаболізму вегетаріанців та людей, які не дотримуються дієт. Виключення з раціону тваринного білка знижує еритропоез, гальмує синтез ДНК та погіршує транспорт поживних речовин кровоносною системою [61]. Крім того, веганська дієта через особливості раціону поступово сприяє зниженню синтезу печінкових ферментів, описаних у Розділі 1. Так, результати експериментальних досліджень, описані у літературних першоджерелах, показали, що дефіцитні стани організму не тільки пригнічують печінковий метаболізм лікарських засобів, але й посилюють ризик токсичного впливу продуктів метаболізму. Подальші дослідження показали, що щури, яких годували дієтами з дефіцитом білка, мали знижений вміст цитохрому P450 і активність цитохрому P450-редуктази [39]. Таким чином, стає зрозумілим, що забезпечення організму усіма поживними речовинами впливає не тільки на стан здоров'я в цілому, але й покращує процеси біотрансформації печінки. Цей аспект необхідно враховувати при призначенні ліків пацієнтам, які дотримуються веганського або вегетаріанського способу харчування. Особливо актуальним у

майбутньому буде не тільки урахування фахівцем терапевтичного діапазону ліків, але й наслідків впливу окремих продуктів з раціону пацієнта на фармакологічну ефективність лікарських засобів.

2.4.2. Овочі та трави.

Основою харчування веганів та вегетаріанців є їжа рослинного походження, з широким асортиментом овочів разом з іншими травами. Найпоширенішими овочами є артишоки, рукола, спаржа, буряк, броколі, цвітна капуста, брюссельська капуста, капуста білокачанна, капуста синя, пекінська капуста, морква, селера, салат, огірки, помідори, баклажани, кабачки, фенхель, часник, салат-латук, гриби, зелень гірчиці, цибуля (всі види), горох, перець, картопля, гарбуз, редиска, шпинат, ріпа, картопля, батат, маслини, авокадо. У таблиці 3 наведено тип лікарсько-харчової взаємодії, її можливий механізм утворення, клінічне значення та рівень доказовості. Звіти про випадки та клінічні дані свідчать про те, що потенційні лікарсько-харчові взаємодії можуть виникати внаслідок споживання артишоку, броколі, брюссельської капусти, капусти, цвітної капусти та помідорів [73, 74]. Фармакологічний механізм можна пояснити вмістом ізотіоціанатів (наприклад, броколі, цвітної капусти тощо) та їх здатністю модулювати CYP-опосередкований метаболізм або транспорт (ABC-транспортери). Особливо для CYP1A2 було показано в клінічних дослідженнях, що овочі можуть індукувати метаболічну активність цього ферменту, змінюючи фармакокінетику кофеїну. Крім того, в кількох дослідженнях було показано, що селера, бобові овочі, морква, кріп, кінза, пастернак, петрушка можуть знижувати активність цитохрому CYP1A2. Компоненти часнику продемонстрували інгібуючу дію на метаболізм, опосередкований ферментами CYPs 2C, 2D та 3A у дослідженнях *in vitro*, але в більш пізніх клінічних дослідженнях зазначено, що тривале застосування часникових

капсул призвело до значного зниження плазмових концентрацій саквінавіру, який метаболізується за допомогою CYP3A4. Було показано, що томатний сік *in vitro* містить механічні та конкурентні інгібітори CYP3A4 [75]. Капустяний та цибулевий соки також показали потенційну інгібуючу активність щодо CYP3A4 *in vitro* [76]. Базилік продемонстрував *in vitro* потенційне оборотне та залежне від часу інгібування CYP2B6 та CYP3A4, а також вплив на метаболізм рифампіцину, опосередкованого естеразою, відмічались більш високі концентрації лікарського препарату у порівнянні з іншими продуктами, що споживаються щоденно [77].

Значення цих потенційних лікарсько-харчових взаємодій наразі не з'ясовано, а рівень доказовості для більшості випадків є низьким. Але нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз двадцяти трьох досліджень, у людей, що дотримувались дієт, збагачених хрестоцвітими овочами, показав вплив на метаболізм ліків, а саме значний вплив на CYP1A2 та глутатіон S-трансферазу-альфа (GSTa) [74].

Таким чином, консультація лікаря необхідна, якщо пацієнти в соєму раціоні споживають надмірну кількість овочів, таких як броколі, брюссельська капуста, біла капуста, цвітна капуста, редька, крес-салат, а також лікуються лікарськими препаратами, метаболізм яких відбувається за участі фермента CYP1A2 (тобто клозапіном, оланзапіном, флувоксаміном, галоперидолом, мелатоніном, рамелтеоном, тизанідіном та теофіліном) [28].

Щодо інших лікарсько-харчових взаємодій, такі овочі, як рукола, спаржа, болгарський перець, броколі, селера, салат, капуста, цибуля, враховуючи порей, шпинат та мангольд через вміст вітаміну К можуть впливати на ефективність лікування, препаратами аналогами кумадину, такими як варфарин або аценокумарол. Також, останнім часом популярне споживання авокадо, яке багате на мононенасичені жирні кислоти і стерини, і фітохімічні речовини, що містяться в ньому, можуть вибірково індукувати кілька біологічних функцій. В деяких статтях наводились дані, щодо впливу

авокадо на варварин, пригнічуючи функцію лікарського засобу, однак причина не була встановлена [29].

Часник показав багатообіцяючі дані як антидіабетичний засіб; таким чином, він може посилити фармакологічну дію протидіабетичних препаратів [78]. Ріпа продемонструвала синергізм з антидіабетичними препаратами щодо гіпоглікемії, тоді як батат показав доказовий синергізм з естрогенами, а отже, слід дотримуватися особливих запобіжних заходів для пацієнтів, які отримують естрогенну терапію [79, 80].

Щодо інших потенційних лікарсько-харчових взаємодій в цій групі харчових продуктів, то аніс та ефірна олія анісу *in vivo* посилювали ефекти препаратів, що діють на ЦНС (кодеїн, антидепресанти, ацетилсаліцилова кислота) при застосуванні у великих дозах.

Таблиця 3

Лікарсько-харчова взаємодія для овочів та зелені для овочів та зелені, які містяться в основі піраміди вегетаріанського та веганського харчувань

Їжа	Тип лікарсько-харчової взаємодії	Можливий механізм	Клінічне значення	Рівень доказовості
Артишок	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	Помірне	Помірний
Рукола	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Спаржа	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Болгарський перець	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Броколі	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Брюсельська капуста	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	Помірне	Помірний
Капуста	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	Помірне	Добрий
Морква	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	Незначне	Низький

Цвітня капуста	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СУР	Незначне	Помірний
Селера	Фармакодинамічна	Синергізм седативних засобів	Незначне	Добрий
Листова капуста	Фармакодинамічна	Синергізм протидіабетичних препаратів	Незначне	Низький
Зелень кульбаби	Фармакодинамічна	Літій	Помірне	Низький
Часник	Фармакокінетична	-	Помірне	Добрий
Капуста	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Цибуля порей	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Незначне	Теоретичний
Цибуля	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Незначне	Теоретичний
Редька	Фармакокінетична	Стимулює моторику ШКТ і час проходження	Незначне	Помірний
Зелена цибуля	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Незначне	Теоретичний
Цибуля шалот	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Незначне	Теоретичний
Шпинат	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Гарбуз мускатний	Фармакодинамічна	Стимулююче проносне, може змінити рівень К ⁺	Незначне	Теоретичний
Батат	Фармакодинамічна	Синергізм з естрогенами	Помірне	Добрий
Швейцарський магольд	Фармакодинамічна	Антикоагулянти віт. К	Незначне	Теоретичний
Помідори	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СУР	Незначне	Помірний
Ріпа	Фармакодинамічна	Синергізм протидіабетичних препаратів	Незначне	Помірний
Аніс	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СУР	Помірне	Добрий
Базилік	Фармакодинамічна	Антикоагулянти	Помірне	Низький
Кориця	Фармакодинамічна	Синергізм антидіабетичних і гепатотоксичний	Незначне	Низький
Гвоздика	Фармакодинамічна	Посилення дії ліків, які впливають на гемостаз	Помірне	Помірний

Тмин	Фармакодинамічна	Синергізм протидіабетичних препаратів	Помірне	Помірний
Майоран	Фармакодинамічна	Посилення дії ліків, що впливають на гемостаз	Помірне	Низький
Орегано	Фармакодинамічна	Посилення дії ліків, що впливають на гемостаз	Помірне	Низький
Перець	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	Незначне	Помірний
Шавлія	Фармакодинамічна	Синергізм з седативними препаратами	Помірне	Низький
Чебрець	Фармакодинамічна	Антиагулянт	Помірне	Низький

2.4.3. Рослинні олії та горіхи

Щодо оливкової олії, то її захисна роль проти пов'язаних із запаленням хронічних неінфекційних захворювань (серцево-судинних, діабету, раку тощо) була детально описана [81]. Такий механізм дії пов'язаний з дією біологічно активних компонентів оливкової олії на інтерферон-6 та фактор активації тромбоцитів. Саме фактор активації тромбоцитів цікавий з точки зору, потенційної лікарської мішені через його участь у запальних захворюваннях, таких як алергія, астма, атеросклероз, цукровий діабет тощо [82]. Крім того, він є об'єктом особливої уваги, для вивчення біологічного механізму протизапальної дії деяких харчових продуктів, які відіграють захисну роль у запобіганні розвитку запалення [59]. Декілька біологічно активних фітохімічних сполук, таких як терпени та компоненти оливкової олії, що впливають на фактор активації тромбоцитів, були задіяні у розвитку захисних механізмів проти атеросклерозу [83, 84]. Щодо потенційних лікарсько-харчових взаємодій сполук, що впливають на фактор активації тромбоцитів, з антитромбоцитарними препаратами, то немає жодних повідомлень, які б вказували на їх потенційний внесок у лікарсько-харчові взаємодії.

Лляна олія, яку широко використовують у режимах харчування веганів та вегетаріанців, містить велике різноманіття корисних для організму людини сполук – поліненасичені омега-3 жирні кислоти, альфа-ліноленова кислота, лігнани, фітоестрогенів, вітаміни та мінерали (фолієва кислота, вітамін Е, С, В₆, мідь, цинк, магній, калій), присутні моно-, ди-, тритерпени (β-сесквифеландрен, копаєн, монотерпен, діетилфталат, гексадеканова кислота, сквален, β-ситостерин), гамма-токоферол [85]. Є докази щодо її використання при хворобах серця, зниження артеріального тиску, зниження загального рівня холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, і тим самим зниження ризику розвитку атеросклерозу, зниження рівня цукру у хворих на діабет II типу. Однак при надмірному вживанні олії, та паралельному прийомі лікарських засобів, можна спостерігати лікарсько-харчові взаємодії, наприклад, з антикоагулянтними і антитромбоцитарними препаратами (ацетилсаліцилова кислота, варфарин, клопідогрел), які використовуються для зниження згортання крові, лляна олія також має таку ж властивість, і можна викликати ризик кровотеч. Ліки від гіпертонії – сильне зниження артеріального тиску. Ліки від діабету (метформін, інсулін, гліпізид, глібенкламід) – сильне зниження цукру в крові. Естрогени – лляна олія має антиестрогенну дію, і може знижуватися дія оральних контрацептивів і замісної терапії естрогенів. Інші пероральні препарати – зниження всмоктування [86, 87].

Таблиця 4

Лікарсько-харчова взаємодія для горіхів та насіння, які містяться в основі піраміди вегетаріанського та веганського харчувань

Горіхи, насіння	Тип лікарсько-харчової взаємодії	Можливий механізм	Клінічне значення	Рівень доказовості
Кеш'ю	Фармакодинамічна	Синергізм протидіабетичних препаратів	Незначне	низький
Арахіс	Фармакодинамічна	Сприяє підвищенню тиску	Вживати з обережністю	Низький
Насіння кунжуту	Фармакокінетична	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	-	Помірний

Грецькі горіхи	Фармакокінетична	Модуляція всмоктування в ШКТ	Помірне	Теоретичний
----------------	------------------	------------------------------	---------	-------------

2.4.4. Зернові, бобові

Зростання інтересу до білків рослинного походження спостерігається не лише серед прихильників веганської дієти: дослідження останніх років показали позитивний ефект вживання рослинних протеїнів на стан органів серцево-судинної системи [83, 88]. Крім того, якість та поживність соєвого білка є однією з найпривабливіших причин інтересу до сої та соєвих продуктів серед вегетаріанців.

Соєве м'ясо, також відоме як соєвий білок або текстурований соєвий білок, є рослинним джерелом білка, який часто використовують як замітник м'яса. Перевагами соєвого м'яса є перш за все високий вміст протеїнів (до 52%), що задовольняє потреби прихильників веганського харчування у білку. Соєве м'ясо, як правило, має низький вміст насичених жирів і холестерину, що покращує роботу серця та судин. Серед споживчих переваг соєвого м'яса слід зазначити універсальність та доступність [88]. Негативними властивостями соєвих продуктів є перш за все здатність викликати алергічні реакції, оскільки соя є одним із восьми найпоширеніших алергенів, а також високий вміст антинутриєнтів, зокрема, фітинової кислоти.

Фітинова кислота ($C_6H_{26}O_{24}P_6$, інозитол гексакісфосфат, інозитол поліфосфат, IP6) та її солі (фітати) є основною формою зберігання фосфату в зернах злакових рослин, овочах, насінні і горіхах. З хімічної точки зору фітинова кислота та фітат є потужними хелаторами, які зв'язується з катіонами сполук та утворюють нерозчинні комплекси. У літературних джерелах описана здатність фітатів зменшувати засвоєння нутриєнтів від 18 до 80% [15].

Загалом, соєве м'ясо може бути здоровим і стійким вибором для людей, які шукають рослинне джерело білка. Однак важливо вибирати варіанти з

мінімальною обробкою та споживати сою в помірних кількостях як частину збалансованої дієти.

Соя, продукт в складі якого є ізофлавоноїди, сприяє хаотичній активації кількох ядерних рецепторів, включаючи PXR, PPAR і LXR, це призводить до підвищення експресії CYP3As, CYP4As і CYPs, що задіяні в перетворенні холестерину в жовчні кислоти, така взаємодія сої і CYP може змінювати фармакокінетику і фармакотерапевтичну ефективність ліків [23]. Також харчові продукти з високим вмістом клітковини, можуть знизити ефективність левотироксину, що використовується при недостатності щитовидної залози як препарат замісної терапії [88].

Природні аналоги препаратів леводопа та карбидопа були кількісно визначені в квасолі в достатній кількості, тому пацієнтам з хворобою Паркінсона, слід пам'ятати про можливий синергізм з препаратами, які вони приймають одночасно [89].

Таблиця 5

Лікарсько-харчова взаємодія для бобових і зернових, які містяться в основі піраміди вегетаріанського та веганського харчувань.

Зерна і боби	Тип лікарсько-харчової взаємодії	Можливий механізм	Клінічне значення	Рівень доказовості
Ячмінь	Фармакокінетичний	Модуляція всмоктування в ШКТ	Помірне	Низький
Фарро	Фармакодинамічний	Антикоагулянти	Помірне	Низький
Овес	Фармакокінетичний	Модуляція всмоктування в ШКТ	Помірне	Добрий
Пшениця	Фармакокінетичний	Модуляція всмоктування в ШКТ	Помірне	Низький
Нут	Фармакодинамічний	Синергізм з протидіабетичними препаратами	Незначне	Низький
Квасоля фава	Фармакодинамічний	Синергізм з антипаркінсонічними препаратами (високий вміст L-дофа)	Помірне	Низький
Квасоля	Фармакокінетичний	Модуляція всмоктування в ШКТ	Незначне	Низький
Сочевиця	Фармакодинамічний	Гіперкаліємія, високий рівень K ⁺	Незначне	Низький
Горох	Фармакокінетичний	Модуляція всмоктування в ШКТ	Незначне	Теоретичний

2.4.5. Фрукти та фруктові соки

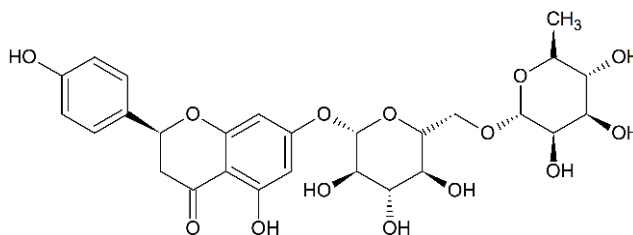
Фрукти є одними з найвідоміших і найпоширеніших продуктів харчування вегетаріанців у світі. Яблука, абрикоси, авокадо, вишні, клементини, інжир, грейпфрути, виноград, дині, нектарини, апельсини, мандарини, персики, груші, гранати, полуниця, малина, чорниця, ожина є найпоширенішими фруктами, які споживають люди, що дотримуються такого стилю харчування.

Найбільш відомим прикладом лікарсько-харчової взаємодії, що стосується фруктів та/або фруктового соку з лікарськими засобами, є грейпфрут та його сік [90]. Компоненти грейпфрутового соку (наприклад, фуранокумарини) можуть інгібувати активність ферментів СYP (переважно СYP3A) через механізми інгібування, а також білки-транспортери в кишечнику та печінці (наприклад, P-gp) [90]. Це може підвищити біодоступність лікарських засобів, що, поряд зі зниженням їх внутрішнього кліренсу, може призвести до підвищення концентрації та потенційних побічних ефектів. Типовими прикладами є одночасне застосування грейпфруту з антагоністами кальцієвих каналів, які застосовують для зниження артеріального тиску; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, які можуть призвести до рабдоміолізу та ниркової недостатності; та побічні ефекти з боку легень, спричинені одночасним застосуванням з аміодароном [90].

Грейпфрут як рослина належить до сімейства рутових в межах родини цитрусових, в яку також входять лимони, апельсини, лайми, мандарини, до того ж вони широко споживаються не лише веганами і вегетаріанцями, але і всеїдними дорослими так і дітьми [91, 92]. На сьогодні найбільш часто описуваний механізм потенційної взаємодії пов'язаний з модуляцією активності транспортерів білків-переносників органічних аніонів і метаболічної активності цитохрому [93]. Схожими до грейпфруту властивостями володіє помело, оскільки містить ті ж інгібуючі сполуки СYP3A4 [94]. В дослідженнях сік помело підвищував біодоступність

циклоспорину у відкритому перехресному фармакокінетичному дослідженні, ймовірно, через інгібування того ж самого CYP3A4 і P-гр. Апельсиновий сік знижує біодоступність алендронату та аліскірену [95], хоча було визначено, що звичайний апельсин не містить сполук, які інгібують CYP3A4, на відміну від севільського (померанського) апельсину, який містить фуранокумарини в близьких концентраціях з грейпфрутовим соком, взаємодіє з фелодипіном як і грейпфрутовий сік [94]. Також було вивчено, взаємодію з колхіцином, що приймається перорально задля усунення загострень подагри, і полегшує наступні приступи болю, через інгібування CYP3A може призвести до відмови багатьох органів і систем. У проведених дослідженнях було визначено, що досягнення середня концентрації колхіцина затримувалось на одну годину при сумісному вживанні з соком з червоних севільських апельсинів. При прийомі грейпфрутового соку з ніфедипіном та іншими блокаторами кальцієвих каналів, які метаболізуються CYP3A4, може спостерігатися критичне зниження тиску, що може призвести до необоротних станів. Препарати, при прийомі яких можна очікувати подвоєння концентрації в сироватці крові при прийомі 1-2 склянок грейпфрутового соку: блокатори кальцієвих каналів (фелодипін, ісрадипін, лерканідипін, ніфедипін), статини (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), ліки для лікування потенції (силденафіл, тадалафіл, варденафіл), психотропні препарати (алпразолам, буспірон, мідазолам, кветіапін), неврологічні препарати (елетриптан, ерготамін, каберголін, карбамазепін), імунодепресанти (циклоспорин, еверолімус, сіролімус, такролімус), та інші (апребітан, бозентан, івабрадин, дарифенацин, еплеренон, лоратадин, лоперамід, саквінавір, соліфенацин) – саме ці лікарські препарати вважаються найбільш чутливими при одночасному вживанні [94]. Подібні дослідження, щодо визначення їх, як потенційних інгібіторів метаболічних ферментів, були проведені з лимоном та лаймом, але жодних однозначно підтверджуючих це результатів не було виявлено [94]. Хоча в одному з проведених *in vivo* досліджень, було визначено, що сік лайма підвищує (подібно до грейпфруту) біодоступність і системні концентрації карбамазепіну

з клінічно значущим ризиком токсичності для печінки та нирок [96]. Мандарин, хоча і показав деякий вплив *in vitro* на СYP3A4-опосередкований метаболізм мідазоламу, це не мало клінічного значення. Сполука нарірутин, знайдений у цитрусових, також у проведених дослідженнях *in vivo* чинив інгібуючий вплив на транспортери білки-переносники органічних аніонів OATP1A2 та OATP2B1 [97].



Нарірутин

Яблучний сік у дослідженнях *in vitro*, *in vivo* призводив до інгібування активності на транспортери білки-переносники органічних аніонів та призводив до зміни фармакокінетичного профілю таких препаратів, як фексофенадин, монтелукаст і аліскірен [95, 98]. Гіркий яблучний сік має таку ж силу інгібування СYP3A4, як і грейпфрутовий сік, в клінічних дослідженнях спостерігалось подвоєння концентрації ніфедипіну в сироватці крові [94]. Подібна взаємодія спостерігалась і в комбінації з атенололом, але з обмеженим впливом на фармакодинаміку препарату [99].

Журавлинний сік і авікуларин, що входить до його складу, інгібували захоплення транспортерів OATP1A2 та OATP2B1 *in vitro* [100]. Крім того, дані *in vitro* вказують на пригнічення СYP-опосередкованого метаболізму (СYP2C9 і СYP3A4), по відношенню до кетоконазолу та флуконазолу. Ефект в основному пояснюється вмістом антоціанів, але ці сполуки демонструють низьку біодоступність, тому дані *in vitro* не повторювалися *in vivo* або під час клінічних досліджень [101].

Гранатовий сік продемонстрував *in vitro/in vivo* інгібіторну дію проти СYP2C9 і СYP3A4, але без суттєвого клінічного впливу [101]. Але, в одному із досліджень, при лікуванні пацієнта від рабдоміолізу, після прийому гранатового соку при прийомі розувастатину, спостерігалось, що препарат не

метаболізувався, і було припущено, що гранат містить сполуки, які інгібують дію органічного аніонтранспортуючого поліпептиду ОАТР, який здійснює транспорт розувастатину з крові в печінку [94].

Взаємодія лікарських препаратів із фруктами та фруктовими соками також може бути пов'язана зі значним вмістом калію у них. До них відносяться – банани, абрикоси, апельсини, теоретично їх надмірне споживання може бути причетним до потенційних лікарсько-харчових взаємодій з препаратами блокаторами ангіотензинових рецепторів та діуретиками [34, 35]. Хоча цей ефект ґрунтується на теоретичних твердженнях, дослідження *in vivo* між фініками та лізиноприлом продемонструвало підвищення рівня калію у сироватці [102]. Ризик потенційної гіперкаліємії є клінічно значущим, особливо у випадках захворювань нирок. Хоча обсерваційні дослідження свідчать про те, що дотримання вегетаріанського та веганського харчування покращує виживаність пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, немає переконливих клінічних даних щодо лікарсько-харчових взаємодії та гіперкаліємії, тому медичним працівникам слід рекомендувати проявляти пильність [103, 104].

Таблиця 6

Лікарсько-харчова взаємодія для фруктів та фруктових соків, які містяться в основі піраміди вегетаріанського та веганського харчувань

Фрукти	Тип лікарсько-харчової взаємодії	Можливий механізм	Клінічне значення	Рівень доказовості
Яблуки	Фармакокінетичний	Інгібування переносу транспортерів органічних аніонів	Помірне	Добрий
Авокадо	Фармакодинамічний	Антикоагулянти віт. К	Помірне	Теоретичний
Банани	Фармакодинамічний	Гіперкаліємія, високий рівень К ⁺	Помірне	Теоретичний
Клементини	Фармакокінетичний	Метаболізм ліків, опосередкований СYP	Помірне	Помірний
Грейпфрут	Фармакокінетичний	Транспорт Р-гр, метаболізм ліків, опосередкований СYP	Серйозне – слід уникати	Високий

Виноград	Фармакокінетичний	Метаболізм опосередкований УДФ-глюкуронозилтрансферазою	Помірне	Добрий
Дині	Фармакодинамічний	Синергізм протидіабетичних препаратів	Низьке	Теоретичний
Апельсини	Фармакокінетичний	Інгібування переносу транспортерів органічних аніонів	Помірне	Добрий
Персики	Фармакодинамічний	Гіперкаліємія, високий рівень K ⁺	Помірне	Теоретичний
Гранати	Фармакокінетичний	Метаболізм ліків, опосередкований CYP	-	Високий
Помело	Фармакокінетичний	Транспорт P-гр, метаболізм ліків, опосередкований CYP	Вживати з обережністю	Добрий
Полуниця	Фармакодинамічний/ Фармакокінетичний	Метаболізм і антикоагуляція	Низьке	Теоретичний
Мандарини	Фармакокінетичний	Метаболізм ліків, опосередкований CYP	Помірне	Помірний

2.4.6. Молоко, молочні продукти, біле м'ясо

В західних країнах розвинуте виробництво аналогів сиру, де використовують, джерела жиру і/чи білка, відмінні від джерел коров'ячого молока, але при цьому смак, таких продуктів приближений до смаків оригінального продукту. Важливо відмітити, що аналоги сиру можуть повністю виключати молоко і молочні продукти (веганські), чи частково містити молоко чи молочні компоненти (наприклад казеїн, вершкове масло та ін.) разом із екстрактом кокосу чи сої. В аналогах сиру молочний білок і молочний жир частково чи повністю замінені рослинними білками (наприклад, арахісовим білком, соєвим білком) і рослинними жирами і маслами (наприклад, частково гідрогенізованим рослинним жиром, таким як соєвий, пальмовий та ін.) [70].

Молоко та молочні продукти (йогурт, сир) є частиною харчування підвидів вегетаріанства. У медицині молоко та молочні продукти є давно відомим прикладом потенційних лікарсько-харчових взаємодій через вміст

кальцію та тираміну. Присутній у молоці та молочних продуктах кальцій, може утворювати нерозчинні хелатні ліганди з антибіотиками групи тетрацикліну та фторхінолонів, що призводить до зниження біодоступності.

Крім того, що молочні продукти перешкоджають всмоктуванню різних антибіотиків, таких як тетрацикліни і деякі хінолони, пропранолол, меркаптопурин (зменшують біодоступність), погіршують метаболізм нестероїдних протизапальних препаратів, препаратів, що містять серцеві глікозиди, а також інгібіторів протонної помпи. Основними наслідками цих взаємодій є, серед іншого, зниження біодоступності ліків, збільшення/зменшення виведення ліків, погіршення всмоктування поживних речовин та високий ризик побічних ефектів.

У джерелах літератури описаний негативний вплив кальцію, що міститься у молоці та молочних продуктах, на метаболізм лікарських засобів. Дослідники припускають, що механізм інгібуючої дії кальцію пов'язаний із впливом на білки-транспортери в ентероцитах, а інгібування може відбуватися на останніх етапах транспорту сполук. Деякі науковці стверджують, що цей процес можливий через різні апікальні рецептори слизової оболонки, проте існує думка, що пригнічувальний вплив кальцію на метаболізм активних фармацевтичних інгредієнтів може відбуватися під час початкового надходження сполуки в клітину слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Тирамін є попередником катехоламінів, і пригнічення їх метаболізму інгібіторами MAO може призвести до підвищення рівня катехоламінів, що може спричинити гіпертензію. Відомо, що тирамін взаємодіє з інгібіторами моноамінооксидази (MAO), що призводить до ефекту, відомого як реакція пресора тираміну з високим кров'яним тиском і ризиком церебрального крововиливу, який може бути летальним. Ще одним важливим прикладом лікарсько-харчової взаємодії є зниження біодоступності заліза при сумісному вживанні з коров'ячим молоком. Казеїни в коров'ячому молоці зв'язують катіон двовалентного заліза за допомогою кластерів фосфосеринів, зберігаючи

його розчинність при лужному рН шлунково-кишкового тракту, але перешкоджаючи його вивільненню з цього комплексу, та всмоктуванню, таким чином знижуючи його біодоступність при одночасному прийомі.

Крім того, одночасне застосування меркаптопурина та коров'ячого молока у пацієнтів із хронічним мієлолейкозом знижує біодоступність препарату через високий вміст ксантинооксидази в молоці, тому такого одночасного застосування слід уникати.

М'ясні продукти та яйця, хоча і споживаються в обмеженому обсязі, лише в кількох видах вегетаріанізму, є цінними джерелами поживних речовин для здорового та збалансованого харчування. Їх дієтична цінність полягає у високому вмісті білку з незамінними амінокислотами, вітаміну В₁₂ та інших вітамінів групи В, цинку, селену і фосфору. Вміст жиру залежить від сорту м'яса, системи годування, а також м'ясної частини, яка використовується в їжу. Як зазначалося раніше, високий вміст жиру може призвести до підвищення солюбілізації ліпофільних препаратів [2].

Таким чином, взаємодія продуктів харчування та лікарських засобів може впливати на безпеку та ефективність медикаментозної терапії. Враховуючи особливості веганської та вегетаріанської дієт, взаємодії між певними групами харчових продуктів і ліками можуть сприяти зниженню ефективності лікування та необхідності корекції раціону пацієнта або корегування терапевтичної схеми з урахуванням специфіки дієти. Слід зазначити, що у деяких випадках достатньо збільшити проміжок часу між вживанням певних груп харчових продуктів та лікарських засобів. Проте знання фахівців про ліки та про те, які продукти харчування впливають на їх терапевтичну дію є наразі актуальним та затребуваним.

Висновки до розділу 2

1. Вивчений раціон та основні продукти харчування, особливості споживання наведених продуктів, які вживаються при веганському та вегетаріанському режимах харчування. Встановлено, що різноманітний раціон, збагачений

додатковими джерелами поживних речовин, не несе шкоди організму людини, а навпаки сприятиме покращенню здоров'я та профілактиці захворювань серцево-судинної системи.

2. Розглянуті потенційні ризики здоров'ю при таких видах харчування, можливі хвороби при дефіцитах вітамінів, макроелементів та мікроелементів. Враховуючи те, що прихильники веганської та у деяких випадках вегетаріанської дієт виключають з щоденного раціону продукти харчування, які є джерелами основних груп поживних речовин, однією з найбільш актуальних потреб є спланувати стіл таким чином, щоб уникнути дефіцитного стану організму. Для додаткового збагачення організму нутрієнтами, вегани та вегетаріанці вживають альтернативні джерела поживних речовин.
3. Соєве м'ясо, також відоме як соєвий білок або текстурований соєвий білок, є рослинним джерелом білка, який часто використовують прихильники веганського або вегетаріанського способу харчування як замітник м'яса. Проте одним з найбільш значущих недоліків соєвих продуктів є високий вміст антинутрієнтів, які блокують нормальний метаболізм лікарських засобів та погіршують терапевтичний ефект ліків.
4. Споживання фруктів та фруктових соків у великій кількості може погіршити фармакологічний ефект антикоагулянтів, антидіабетичних препаратів, тощо.
5. Враховуючи те, що прихильники вегетаріанського раціону вживають молоко та молочні продукти, фахівець має попередити пацієнта про негативний вплив даних продуктів на метаболізм певних груп ліків.

РОЗДІЛ 3

СКЛАДАННЯ АЛГОРИТМУ КОРЕКЦІЇ РАЦІОНУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ДОТРИМУЮТЬСЯ ВЕГЕТАРІАНСЬКОЇ ТА ВЕГАНСЬКОЇ ДІЄТ, ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ ПЕВНИХ ГРУП ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Зазначені у Розділі 2 особливості взаємодії основних груп лікарських засобів із продуктами харчування, характерними для вегетаріанського або веганського раціону, набуло актуальності складання алгоритму підбору оптимального раціону пацієнта в залежності від лікарського засобу, який йому було призначено, у вигляді дерева рішень. На рис. 5. наведено розроблену схему корекції раціону веганів або вегетаріанців з урахуванням ризиків небажаної взаємодії з лікарськими засобами.

Так, з огляду на те, що вегани у якості джерела рослинного білку вживають у їжу соєві продукти у значній кількості, а також той факт, що наявність високої концентрації фітатів пригнічує метаболізм лікарських засобів, фахівець має попередити про негативні наслідки терапії таких захворювань, як патології щитоподібної залози (зменшують ефективність), патології ЦНС (потенціюють фармакологічний ефект), розлади обміну речовин. Враховуючи здебільшого хронічний характер даних захворювань, слід адекватно скорегувати раціон пацієнта таким чином, щоб мінімізувати негативний вплив компонентів соєвих продуктів на метаболізм лікарських засобів, що застосовуються.

Споживання фруктів та фруктових соків також має як особливості, так і може негативно вплинути на фармакологічний ефект лікарських засобів. Так, наприклад, вживання дині не рекомендовано пацієнтам-веганам або вегетаріанцям, які щоденно приймають протидіабетичні засоби.

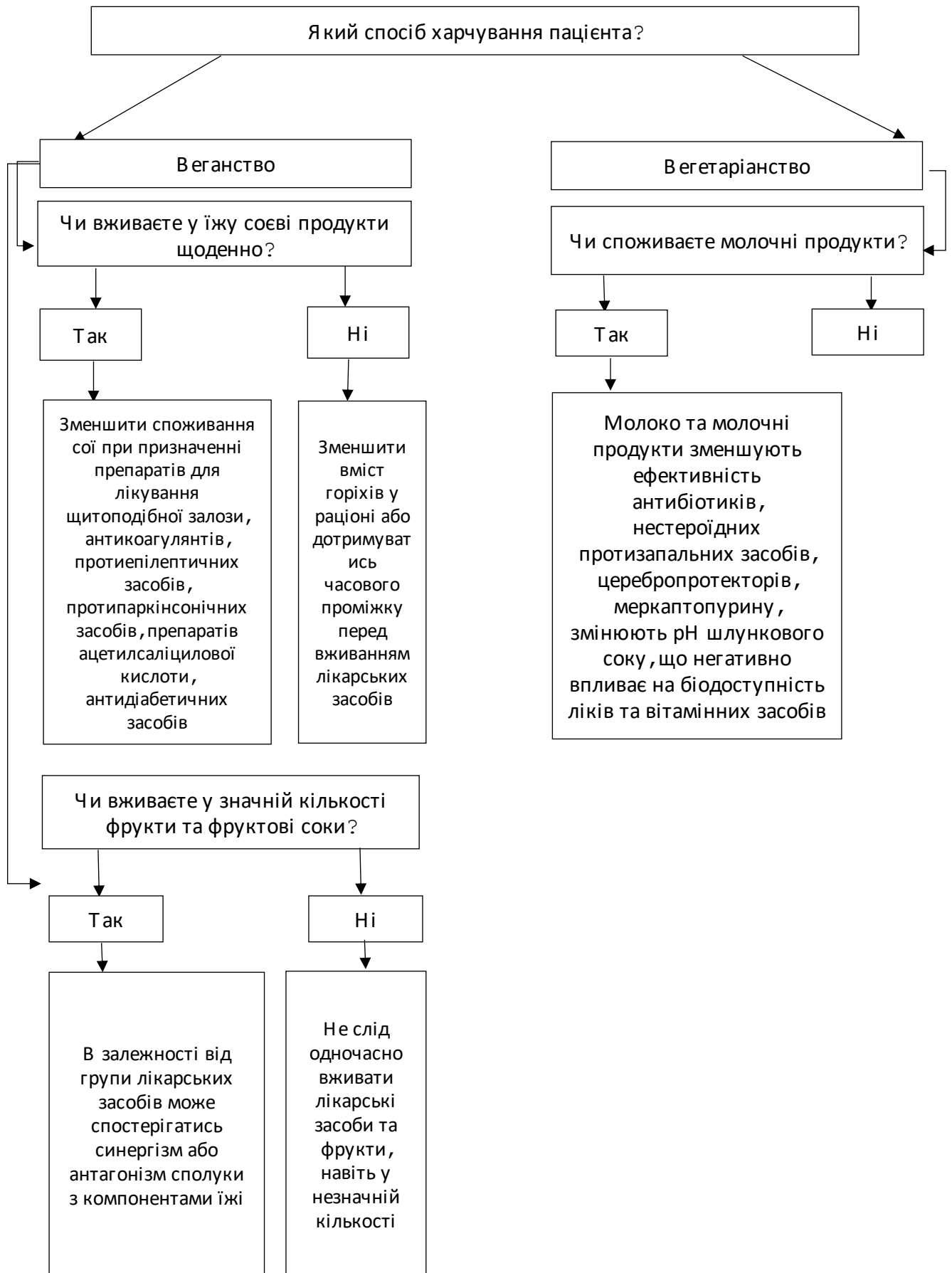


Рисунок 5. Схема корекції раціону та терапії веганів або вегетаріанців

Соки цитрусових, зокрема грейпфрутовий сік, апельсиновий сік, а також менш затребувані сік лайма, лимона та померанського апельсину, не тільки негативно впливають на метаболізм низки лікарських засобів, але й можуть привести до патологічних змін з боку органів сечовивідної системи, дисфункції нирок та погіршення стану пацієнта. Подібний негативний вплив може спостерігатись при вживанні веганами або вегетаріанцями соків із високим вмістом калію. Слід рекомендувати пацієнтам або скоротити споживання соків під час терапії, або дотримуватись хоча б годинного проміжку між вживанням лікарського засобу та споживанням соку.

Зважаючи те, що вегетаріанський спосіб харчування дозволяє вживати молоко та молочні продукти, пацієнтам слід нагадувати негативні наслідки одночасного прийому ліків з цією категорією харчових продуктів. Серед найбільш чутливих до негативного впливу молочних продуктів слід відзначити антибіотичні засоби, препарати для лікування виразкової хвороби шлунку, а також препарати для лікування залізодефіцитних станів.

Слід зазначити, що як веганство, так і вегетаріанство, заслуговують на існування та при адекватному плануванні раціону здатні задовольнити потреби організму в основних групах поживних речовин. Розуміння особливостей метаболізму веганів та вегетаріанців, а також принципів ефективної фармакотерапії допоможе фахівцю та пацієнту досягти бажаного терапевтичного ефекту.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Представлена робота присвячена вирішенню питань щодо особливостей взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти:

1. Доведено, що між багатьма групами продуктів існують лікарсько-харчові взаємодії, які заважають фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських засобів і в цілому можуть негативно вплинути на фармакотерапевтичний ефект.
2. Навіть якщо здається, що «здорове харчування» не шкідливе, то при вживанні деяких лікарських препаратів з розглянутої категорії харчування, можуть бути неефективними, і навіть загрозові для здоров'я. Із кваліфікованою допомогою фахівця прихильникам веганства або вегетаріанства легше спланувати власний раціон, особливо на початковому етапі, отримати інформацію щодо харчових добавок або вітамінних засобів для профілактики дефіцитних станів, а також дізнатись про альтернативні джерела основних груп поживних речовин
3. При неповноцінному харчуванні, пов'язаному з вегетаріанською та веганською дієтами, є ризик розвитку дефіцитних станів, наслідки яких можуть виявитись вкрай негативними для здоров'я веганів або вегетаріанців. Вирішення даної проблеми полягає у збагаченні раціону дієтичними добавками та додатковими джерелами поживних речовин.
4. При підпорі фармакотерапії слід звертати увагу фахівців на веганський або вегетаріанський спосіб харчування пацієнта, оскільки низка продуктів щоденного харчування може негативно вплинути на фармакотерапію, привести до небажаних наслідків або навіть погіршити стан здоров'я пацієнта. Розуміння особливостей метаболізму веганів та вегетаріанців, а також принципів ефективної фармакотерапії допоможе фахівцю та пацієнту досягти бажаного терапевтичного ефекту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Olfert M. D., Wattick R. A. Vegetarian Diets and the Risk of Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2018. № 18(11). P. 101.
2. Lopes, M.; Coimbra, M.A.; Costa, M.D.C.; Ramos, F. Food supplement vitamins, minerals, amino-acids, fatty acids, phenolic and alkaloid-based substances: An overview of their interaction with drugs. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2021. P. 1–35.
3. Chan, L.N.; Anderson, G.D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Ethanol (Alcohol). *Clin. Pharmacokinet*. 2014. № 53. P. 1115–1136.
4. Перцев І. М. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ ТА ЇЖІ. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1700/vzayemodiya-likiv-ta-izhi> (дата зверненн: 10.03.2023)
5. Amadi, C.N.; Mgbahurike, A.A. Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. *Am. J. Ther*. 2018. № 25. P. e423–e433.
6. Briguglio, M.; Hrelia, S.; Malaguti, M.; Serpe, L.; Canaparo, R.; Dell’Osso, B.; Galentino, R.; De Michele, S.; Dina, C.Z.; Porta, M.; et al. Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics*. 2018. № 10. P. 277
7. Deng, J.; Zhu, X.; Chen, Z.; Fan, C.H.; Kwan, H.S.; Wong, C.H.; Shek, K.Y.; Zuo, Z.; Lam, T.N. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*. 2017. № 77. P. 1833–1855.
8. Koziolk, M.; Alcaro, S.; Augustijns, P.; Basit, A.W.; Grimm, M.; Hens, B.; Hoad, C.L.; Jedamzik, P.; Madla, C.M.; Maliepaard, M.; et al. The Mechanisms of Pharmacokinetic Food-Drug Interactions—A Perspective from the UNGAP Group. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2019. № 134. P. 31–59.
9. Sharma, S.; Prasad, B. Meta-Analysis of Food Effect on Oral Absorption of Efflux Transporter Substrate Drugs: Does Delayed Gastric Emptying Influence Drug Transport Kinetics? *Pharmaceutics*. 2021. № 13. P. 1035.

10. Willemsen, A.E.C.A.B.; Lubberman, F.J.E.; Tol, J.; Gerritsen, W.R.; Van Herpen, C.M.L.; Van Erp, N.P. Effect of Food and Acid-Reducing Agents on the Absorption of Oral Targeted Therapies in Solid Tumors. *Drug Discov. Today*. 2016. № 21. P. 962–976.
11. Omachi, F.; Kaneko, M.; Iijima, R.; Watanabe, M.; Itagaki, F. Relationship between the Effects of Food on the Pharmacokinetics of Oral Antineoplastic Drugs and Their Physicochemical Properties. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2019. № 5. P. 26.
12. Estudante, M.; Morais, J.G.; Soveral, G.; Benet, L.Z. Intestinal Drug Transporters: An Overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. № 65. P. 1340–1356.
13. Terada, T.; Hira, D. Intestinal and Hepatic Drug Transporters: Pharmacokinetic, Pathophysiological, and Pharmacogenetic Roles. *J. Gastroenterol.* 2015. № 50. P. 508–519.
14. Lin, L.; Yee, S.W.; Kim, R.B.; Giacomini, K.M. SLC transporters as therapeutic targets: Emerging opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015. № 14. P. 543–560.
15. Liu, Z.; Liu, K. The Transporters of Intestinal Tract and Techniques Applied to Evaluate Interactions between Drugs and Transporters. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. № 8. P. 151–158.
16. Nakanishi, T.; Tamai, I. Interaction of Drug or Food with Drug Transporters in Intestine and Liver. *Curr. Drug Metabolism and Disposition*. 2015. № 16. P. 753–764.
17. Kim, T.H.; Shin, S.; Yoo, S.D.; Shin, B.S. Effects of Phytochemical P-Glycoprotein Modulators on the Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Doxorubicin in Mice. *Molecules*. 2018. № 23. P. 349.
18. Yu, J.; Zhou, P.; Asenso, J.; Yang, X.D.; Wang, C.; Wei, W. Advances in Plant-Based Inhibitors of P-Glycoprotein. *J. Enzyme Inhib. Medicinal Chemistry*. 2016. № 31. P. 867–881.

19. Yao, H.T.; Hsu, Y.R.; Li, M.L. Beverage–Drug Interaction: Effects of Green Tea Beverage Consumption on Atorvastatin Metabolism and Membrane Transporters in the Small Intestine and Liver of Rats. *Membranes*. 2020. № 10. P. 233.
20. Onetto, A.J.; Shariff, S. Drug Distribution; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
21. López-Yerena, A.; Perez, M.; Vallverdú-Queralt, A.; Escribano-Ferrer, E. Insights into the Binding of Dietary Phenolic Compounds to Human Serum Albumin and Food-Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2020. № 12. P. 1123.
22. Rimac, H.; Dufour, C.; Debeljak, Ž.; Zorc, B.; Bojić, M. Warfarin and Flavonoids Do Not Share the Same Binding Region in Binding to the IIA Subdomain of Human Serum Albumin. *Molecules*. 2017. № 22. P. 1153.
23. Ronis M. J. J. Effects of soy containing diet and isoflavones on cytochrome P450 enzyme expression and activity. *Drug Metabolism Reviews*. 2016. № 48 (3). P. 331-341.
24. Zanger, U.M.; Schwab, M. Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013. № 138. P. 103–141.
25. Chrubasik-Hausmann, S.; Vlachoianis, J.; McLachlan, A.J. Understanding Drug Interactions with St John’s Wort (*Hypericum Perforatum* L.): Impact of Hyperforin Content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2019. № 71. P. 129–138.
26. Nicolussi, S.; Drewe, J.; Butterweck, V.; Meyer zu Schwabedissen, H.E. Clinical Relevance of St. John’s Wort Drug Interactions Revisited. *British Journal of Pharmacology*. 2020. № 177. P. 1212–1226.
27. Soleymani, S.; Bahramsoltani, R.; Rahimi, R.; Abdollahi, M. Clinical Risks of St John’s Wort (*Hypericum Perforatum*) Co-Administration. Expert Opin. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*. 2017. № 13. P. 1047–1062
28. Rodríguez-Fragoso L., Reyes-Esparza J. Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on Drug Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. *Drug Discovery*. 2013. № 526

- 29.Liu, D.; Zhang, L.; Duan, L.; Wu, J.J.; Hu, M.; Liu, Z.Q.; Wang, C. yan Potential of Herb-Drug/Herb Interactions between Substrates and Inhibitors of UGTs Derived from Herbal Medicines. *Pharmacological Research*. 2019. № 150. P. 104510.
- 30.Li, X.; Wang, C.; Chen, J.; Hu, X.; Zhang, H.; Li, Z.; Lan, B.; Zhang, W.; Su, Y.; Zhang, C. Potential Interactions among Myricetin and Dietary Flavonols through the Inhibition of Human UDP-Glucuronosyltransferase in Vitro. *Toxicology Letters*. 2022. № 358. P. 40–47.
- 31.Jiang, L.; Wang, Z.; Wang, X.; Wang, S.; Wang, Z.; Liu, Y. Piceatannol exhibits potential food-drug interactions through the inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) in Vitro. *Toxicology in Vitro*. 2020. № 67. P. 104890.
- 32.Rose C., Parker A., Jefferson B., Cartmell E. The Characterization of Feces and Urine: A Review of the Literature to Inform Advanced Treatment Technology. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2015. № 45 (17). P. 1827-1879
- 33.Mahtani, K.R.; Heneghan, C.J.; Nunan, D.; Roberts, N.W. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Library: Cochrane Reviews*. 2014. № 5. P. CD009917.
- 34.Mohamed Pakkir Maideen, N.; Balasubramanian, R.; Muthusamy, S.; Nallasamy, V. An Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. *Current Cardiology Reviews*. 2022. № 18. P. e110522204611.
- 35.Batra, V.; Villgran, V. Hyperkalemia from Dietary Supplements. *Cureus*. 2016. № 8. P. e859.
- 36.Історія вегетаріанства. *Європейський інститут харчування*. URL: <https://euro-i.org/index.php/stati/368-istoriya-vegetarianstva-2> (дата звернення 23.03.2023)
- 37.Пивоваренко О. Традиційна українська кухня на 80% вегетаріанська. *Українське радіо*. URL:

<http://nrcu.gov.ua/news.html?newsID=91119#:~:text=Вегетаріанство%20в%20Україну%20прийшло%20з,кандидатка%20історичних%20наук%20Олена%20Пивоваренко> (дата звернення 23.03.2023)

38. Kowalska K., Brodowski J., Pokorska-Niewiada K., Szczuko M. The Change in the Content of Nutrients in Diets Eliminating Products of Animal Origin in Comparison to a Regular Diet from the Area of Middle-Eastern Europe. *Nutrients*. 2020. № 12 (10). P. 2986.
39. Вегетаріанство. *Вікіпедія*. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Вегетаріанство#:~:text=Існує%20кілька%20видів%20вегетаріанства%3A%20лакто,не%20використовують%20нічого%20тваринного%20походження>. (дата звернення: 23.03.2023)
40. Поленякіна А. Веганство як воно є: реальні історії реальних людей. STUD-POINT. URL : https://stud-point.com/blog/dobirky_tvogo_rozvitku/veganstvo-yak-vono-ye-realni-istoriyi-realnyh-lyudej/ (дата звернення: 23.03.2023)
41. Craig W. J., Mangels A. R., Fresán U., Marsh K., Miles F. L., Saunders A. V., Haddad E. H., Heskey C. E., Johnston P., Larson-Meyer E., Orlich M. The Safe and Effective Use of Plant-Based Diets with Guidelines for Health Professionals. *Nutrients*. 2021. № 13 (11). P. 4144
42. García-Fernández, E.; Rico-Cabanas, L.; Estruch, R.; Estruch, R.; Estruch, R.; Bach-Faig, A. Mediterranean Diet and Cardiometabolic Risk: A Review. *Nutrients*. 2014. № 6. P. 3474–3500.
43. Dinu, M.; Pagliai, G.; Casini, A.; Sofi, F. Mediterranean Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies and Randomised Trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017. № 72. P. 30–43.
44. Du, H.; Cao, T.; Lu, X.; Zhang, T.; Luo, B.; Li, Z. Mediterranean Diet Patterns in Relation to Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2022. № 9. P. 844382.
45. Bayán-Bravo, A.; Banegas, J.R.; Donat-Vargas, C.; Sandoval-Insausti, H.; Gorostidi, M.; Rodríguez-Artalejo, F.; Guallar-Castillón, P. The Mediterranean

- Diet Protects Renal Function in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022. № 14. P. 432.
46. Forsyth, C.; Kouvari, M.; D’Cunha, N.M.; Georgousopoulou, E.N.; Panagiotakos, D.B.; Mellor, D.D.; Kellett, J.; Naumovski, N. The Effects of the Mediterranean Diet on Rheumatoid Arthritis Prevention and Treatment: A Systematic Review of Human Prospective Studies. *Rheumatology International*. 2018. № 38. P. 737–747.
47. Morales-Ivorra, I.; Romera-Baures, M.; Roman-Viñas, B.; Serra-Majem, L. Osteoarthritis and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2018. № 10. P. 30.
48. Rees, K.; Takeda, A.; Martin, N.; Ellis, L.; Wijesekara, D.; Vepa, A.; Das, A.; Hartley, L.; Stranges, S. Mediterranean-Style Diet for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease; John Wiley and Sons Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2019; Vol. 2019.
49. García-Casares, N.; Fuentes, P.G.; Barbancho, M.Á.; López-Gigosos, R.; García-Rodríguez, A.; Gutiérrez-Bedmar, M. Alzheimer’s Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. № 10. P. 4642.
50. Bakaloudi, D.R.; Chrysoula, L.; Kotzakioulafi, E.; Theodoridis, X.; Chourdakis, M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021 № 13. P. 1514.
51. Finicelli, M.; Di Salle, A.; Galderisi, U.; Peluso, G. The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials. *Nutrients*. 2022. № 14. P. 2956.
52. Castro-Espin, C.; Agudo, A. The Role of Diet in Prognosis among Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Patterns and Diet Interventions. *Nutrients*. 2022. № 14. P. 348.
53. Rufino-Palomares, E.E.; Pérez-Jiménez, A.; García-Salguero, L.; Mokhtari, K.; Reyes-Zurita, F.J.; Peragón-Sánchez, J.; Lupiáñez, J.A. Nutraceutical Role of Polyphenols and Triterpenes Present in the Extracts of Fruits and Leaves of Olea

- Europaea as Antioxidants, Anti-Infectives and Anticancer Agents on Healthy Growth. *Molecules*. 2022. № 27. P. 2341.
54. Caponio, G.R.; Lippolis, T.; Tutino, V.; Gigante, I.; De Nunzio, V.; Milella, R.A.; Gasparro, M.; Notarnicola, M. Nutraceuticals: Focus on Anti-Inflammatory, Anti-Cancer, Antioxidant Properties in Gastrointestinal Tract. *Antioxidants*. 2022. № 11. P. 1274.
55. Abenavoli, L.; Procopio, A.C.; Paravati, M.R.; Costa, G.; Milić, N.; Alcaro, S.; Lizza, F. Mediterranean Diet: The Beneficial Effects of Lycopene in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. № 11, P. 3477.
56. Scoditti, E.; Capurso, C.; Capurso, A.; Massaro, M. Vascular Effects of the Mediterranean Diet-Part II: Role of Omega-3 Fatty Acids and Olive Oil Polyphenols. *Vascular Pharmacology*. 2014. № 63. P. 127–134.
57. Augimeri, G.; Bonofiglio, D. The Mediterranean Diet as a Source of Natural Compounds: Does It Represent a Protective Choice against Cancer? *Pharmaceuticals*. 2021. № 14. P. 920.
58. Roman, G.C.; Jackson, R.E.; Gadhia, R.; Roman, A.N.; Reis, J. Mediterranean Diet: The Role of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids in Fish; Polyphenols in Fruits, Vegetables, Cereals, Coffee, Tea, Cacao and Wine; Probiotics and Vitamins in Prevention of Stroke, Age-Related Cognitive Decline, and Alzheimer Disease. *Revue Neurologique*. 2019. № 175. P. 724–741.
59. Nomikos, T.; Fragopoulou, E.; Antonopoulou, S.; Panagiotakos, D.B. Mediterranean Diet and Platelet-Activating Factor: A Systematic Review. *Clinical Biochemistry*. 2018. № 60. P. 1–10
60. Dechanont, S.; Maphanta, S.; Butthum, B.; Kongkaew, C. Hospital Admissions/Visits Associated with Drug-Drug Interactions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014. № 23. P. 489–497.
61. Spanakis, M.; Spanakis, E.G.; Kondylakis, H.; Sfakianakis, S.; Genitsaridi, I.; Sakkalis, V.; Tsiknakis, M.; Marias, K. Addressing drug-drug and drug-food

- interactions through personalized empowerment services for healthcare. In Proceedings of the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS 2016), Orlando, FL, USA, 16–20 August 2016.
62. Sabaté J., Katzen M., McManus K., Bissex J. N., Geagan K. *Oldways 4-Week Vegetarian & Vegan Diet Menu Plan Book*. Boston. 2014. P. 88.
63. Messina V. *Vegan Nutrition Guide*. *Vegan.com*. URL: <https://vegan.com/health/nutrition/> (дата звернення: 28.03.2023)
64. Messina M., Messina V. The Role of Soy in Vegetarian Diets. *Nutrients*. 2010. № 2(8). P. 855–888.
65. Messina M., Kucuk O., Lampe J. W. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels. *The Journal of AOAC INTERNATIONAL*. 2006. № 89(4). P. 1121-1134.
66. Rizzo G., Baroni L. Soy, Soy Foods and Their Role in Vegetarian Diets. *Nutrients*. 2018. № 10 (1). P. 43.
67. Weikert C., Trefflich I., Menzel J., Obeid R., Longree A., Dierkes J., Meyer K., Herter-Aeberli I., Mai K., Stangl G. I., Müller S. M., Schwerdtle T., Lampen A., Abraham K. Vitamin and Mineral Status in a Vegan Diet. *Dtsch Arztebl Int*. 2020. № 117. P. 575-582.
68. Bakaloudi D. R., Halloran A., Rippin H. L., Oikonomidou A. C., Dardavesis T. I., Williams J., Wickramasinghe K., Breda J., Chourdakis M. Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clinical Nutrition*. 2020. № 40 (5). P. 3503-3521.
69. Clarys P., Deliens T., Huybrechts I., Deriemaeker P., Vanaelst B., Keyzer W. D., Hebbelinck M., Mullie P. Comparison of Nutritional Quality of the Vegan, Vegetarian, Semi-Vegetarian, Pesco-Vegetarian and Omnivorous Diet. *Nutrients*. 2014. № 6(3). P. 1318–1332
70. Alcorta A., Porta A., Tárrega A., Alvarez M. D., Vaquero M. P. Foods for Plant-Based Diets: Challenges and Innovations. *Foods*. 2021. № 10 (2). P. 293.

71. Pointke M., Pawelzik E. Plant-Based Alternative Products: Are They Healthy Alternatives? Micro- and Macronutrients and Nutritional Scoring. *Nutrients*. 2022. № 14(3). P. 601
72. AlFadhly N. K. Z., Alhelfi N., Altemimi A. B., Verma D. K., Cacciola F., Narayanankutty A. Trends and Technological Advancements in the Possible Food Applications of Spirulina and Their Health Benefits: A Review. *Molecules*. 2022. № 27(17). P. 5584
73. Campos, M.G.; Machado, J.; Costa, M.L.; Lino, S.; Correia, F.; Maltez, F. Case Report: Severe Hematological, Muscle and Liver Toxicity Caused by Drugs and Artichoke Infusion Interaction in an Elderly Polymedicated Patient. *Current Drug Safety*. 2018. № 13. P. 44–50.
74. Eagles, S.K.; Gross, A.S.; McLachlan, A.J. The Effects of Cruciferous Vegetable-Enriched Diets on Drug Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Intervention Trials in Humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020. № 108. P. 212–227.
75. Ohkubo, A.; Chida, T.; Kikuchi, H.; Tsuda, T.; Sunaga, K. Effects of Tomato Juice on the Pharmacokinetics of CYP3A4-Substrate Drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. № 12. P. 464.
76. Tsujimoto, M.; Agawa, C.; Ueda, S.; Yamane, T.; Kitayama, H.; Terao, A.; Fukuda, T.; Minegaki, T.; Nishiguchi, K. Inhibitory Effects of Juices Prepared from Individual Vegetables on CYP3A4 Activity in Recombinant CYP3A4 and LS180 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2017. № 40. P. 1561–1565.
77. Kumar, S.; Bouic, P.J.; Rosenkranz, B. In Vitro Assessment of the Interaction Potential of *Ocimum Basilicum* (L.) Extracts on CYP2B6, 3A4, and Rifampicin Metabolism. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. № 11. P. 517.
78. Gupta, R.C.; Chang, D.; Nammi, S.; Bensoussan, A.; Bilinski, K.; Roufogalis, B.D. Interactions between Antidiabetic Drugs and Herbs: An Overview of Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017. № 9. P. 59.

79. Hassanzadeh-Taheri, M.; Hassanpour-Fard, M.; Doostabadi, M.; Moodi, H.; Vazifeshenas-Darmiyan, K.; Hosseini, M. Co-Administration Effects of Aqueous Extract of Turnip Leaf and Metformin in Diabetic Rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2018, № 8. P. 178.
80. Zeng, M.; Zhang, L.; Li, M.; Zhang, B.; Zhou, N.; Ke, Y.; Feng, W.; Zheng, X. Estrogenic Effects of the Extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea Opposite* Thunb.) and Its Effective Compounds in Vitro and in Vivo. *Molecules*. 2018. № 23. P. 11.
81. Fernandes, J.; Fialho, M.; Santos, R.; Peixoto-Plácido, C.; Madeira, T.; Sousa-Santos, N.; Virgolino, A.; Santos, O.; Vaz Carneiro, A. Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition*. 2020. № 69. P. 110559.
82. Papakonstantinou, V.D.; Lagopati, N.; Tsilibary, E.C.; Demopoulos, C.A.; Philippopoulos, A.I. A Review on Platelet Activating Factor Inhibitors: Could a New Class of Potent Metal-Based Anti-Inflammatory Drugs Induce Anticancer Properties? *Bioorganic Chemistry*. 2017. № 2017. P. 6947034.
83. Schwingshackl, L.; Krause, M.; Schmucker, C.; Hoffmann, G.; Rucker, G.; Meerpohl, J.J. Impact of Different Types of Olive Oil on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019. № 29. P. 1030–1039.
84. Albadawi, D.A.I.; Ravishankar, D.; Vallance, T.M.; Patel, K.; Osborn, H.M.I.; Vaiyapuri, S. Impacts of Commonly Used Edible Plants on the Modulation of Platelet Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23. P. 605.
85. Rabail R., Shabbir M. A., Sahar A., Miecznikowski A., Kieliszek M., Aadil R. M. An Intricate Review on Nutritional and Analytical Profiling of Coconut, Flaxseed, Olive, and Sunflower Oil Blends. *Molecules*. 2021. № 26(23). P. 7187
86. Mayo Clinic. Flaxseed and flaxseed oil. URL: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-flaxseed-and-flaxseed-oil/art-20366457> (дата звернення: 01.04.2023)

- 87.healthyflax.org. Flax and Your Health. URL: <https://www.healthyflax.org/health/ask-expert.php> (дата звернення: 01.04.2023)
- 88.Colino S. 7 Foods That Don't Mix With Prescription Drugs. *AARP*. URL: <https://www.aarp.org/health/drugs-supplements/info-2022/food-medication-interaction.html> (дата звернення: 01.04.2023)
- 89.Mohseni, M.S.M.; Golshani, B. Simultaneous Determination of Levodopa and Carbidopa from Fava Bean, Green Peas and Green Beans by High Performance Liquid Gas Chromatography. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013. № 7. P. 1004.
- 90.Bailey, D.G.; Dresser, G.; Arnold, J.M. Grapefruit-Medication Interactions: Forbidden Fruit or Avoidable Consequences? *CMAJ*. 2013. № 185. P. 309–316.
- 91.Chen, M.; Zhou, S.Y.; Fabriaga, E.; Zhang, P.H.; Zhou, Q. Food-Drug Interactions Precipitated by Fruit Juices Other than Grapefruit Juice: An Update Review. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018. № 26. P. S61–S71.
- 92.Petric, Z.; Žuntar, I.; Putnik, P.; Kovačević, D.B. Food–Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*. 2021. № 10. P. 33.
- 93.An, G.; Mukker, J.K.; Derendorf, H.; Frye, R.F. Enzyme- and transporter-mediated beverage-drug interactions: An update on fruit juices and green tea. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. № 55. P. 1313–1331.
- 94.Molden E., Spigset O. Frukt og bær – interaksjoner med legemidler. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. 2007. № 127. P. 3218–3220
- 95.Tapaninen, T.; Neuvonen, P.J.; Niemi, M. Orange and Apple Juice Greatly Reduce the Plasma Concentrations of the OATP2B1 Substrate Aliskiren. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011. № 71. P. 718–726.
- 96.Karmakar, S.; Biswas, S.; Bera, R.; Mondal, S.; Kundu, A.; Ali, M.A.; Sen, T. Beverage-Induced Enhanced Bioavailability of Carbamazepine and Its Consequent Effect on Antiepileptic Activity and Toxicity. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2015. № 23. P. 327–334.

97. Morita, T.; Akiyoshi, T.; Sato, R.; Uekusa, Y.; Katayama, K.; Yajima, K.; Imaoka, A.; Sugimoto, Y.; Kiuchi, F.; Ohtani, H. Citrus Fruit-Derived Flavanone Glycoside Narirutin Is a Novel Potent Inhibitor of Organic Anion-Transporting Polypeptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020. № 68. P. 14182–14191.
98. Akamine, Y.; Miura, M.; Komori, H.; Saito, S.; Kusuhara, H.; Tamai, I.; Ieiri, I.; Uno, T.; Yasui-Furukori, N. Effects of One-Time Apple Juice Ingestion on the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. № 70. P. 1087–1095.
99. Jeon, H.; Jang, I.J.; Lee, S.; Ohashi, K.; Kotegawa, T.; Ieiri, I.; Cho, J.Y.; Yoon, S.H.; Shin, S.G.; Yu, K.S.; et al. Apple Juice Greatly Reduces Systemic Exposure to Atenolol. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013. № 75. P. 172–179.
100. Morita, T.; Akiyoshi, T.; Tsuchitani, T.; Kataoka, H.; Araki, N.; Yajima, K.; Katayama, K.; Imaoka, A.; Ohtani, H. Inhibitory Effects of Cranberry Juice and Its Components on Intestinal OATP1A2 and OATP2B1: Identification of Avicularin as a Novel Inhibitor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022. № 70. P. 3310–3320.
101. Srinivas, N.R. Is Pomegranate Juice a Potential Perpetrator of Clinical Drug-Drug Interactions? Review of the in Vitro, Preclinical and Clinical Evidence. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2013. № 38. P. 223–229.
102. Yusuff, K.B.; Emeka, P.M.; Attimarad, M. Concurrent Administration of Date Palm Fruits with Lisinopril Increases Serum Potassium Level in Male Rabbits. *International Journal of Pharmacology*. 2018. № 14. P. 93–98.
103. St-Jules, D.E.; Goldfarb, D.S.; Sevick, M.A. Nutrient Non-Equivalence: Does Restricting High-Potassium Plant Foods Help to Prevent Hyperkalemia in Hemodialysis Patients? *Journal of Renal Nutrition*. 2016. № 26. P. 282–287.
104. Huang, X.; Jiménez-Molén, J.J.; Lindholm, B.; Cederholm, T.; Ärnlöv, J.; Risérus, U.; Sjögren, P.; Carrero, J.J. Mediterranean Diet, Kidney Function, and

Mortality in Men with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013. № 8. P. 1548–1555.

105. Pereira, P.M.C.C.; Vicente, A.F.R.B. Meat Nutritional Composition and Nutritive Role in the Human Diet. *Meat Science*. 2013. № 93. P. 586–592.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармацевтичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
«24» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасія ТИЩЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти», керівник кваліфікаційної роботи: Ольга ГОЛОВЧЕНКО, к.фарм.н., доцент затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59
2. Срок подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти шляхом узагальнення та аналізу вивчених матеріалів.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вивчити літературні дані за питаннями взаємодій лікарських препаратів з харчовими продуктами з опорою на веганську і вегетаріанську дієти, на основі отриманих даних розробити методику дерева рішень щодо можливих потенційних лікарсько-харчових взаємодій.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 6, рисунків – 5, схем – 0

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	11.01.2023	11.01.2023
Розділ 2	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	15.02.2023	15.02.2023
Розділ 3	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	13.03.2023	13.03.2023

7. Дата видачі завдання: «24» серпня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Написання огляду літератури	січень-лютий 2023	виконано
2.	Робота з теоретичною інформацією	лютий-березень 2023	виконано
3.	Опис та структурування теоретичної інформації	лютий-березень 2023	виконано
4.	Оформлення кваліфікаційної роботи	березень-квітень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Анастасія ТИЩЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга ГОЛОВЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Тищенко Анастасія Миколаївна	Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти	Chemical aspects of drug-food interactions, taking into account vegan and vegetarian diets	доц. Головченко О. С.	проф. Кошовий О. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112800 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Тищенко Анастасії Миколаївни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти / Chemical aspects of drugfood interactions, taking into account vegan and vegetarian diets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

17%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Анастасія ТИЩЕНКО

**на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових
продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти»**

Актуальність теми. На сьогоднішній день існує велика кількість прихильників західних дієт, які представлені продуктами з високим вмістом тваринного білку, насичених жирів, рафінованих вуглеводів, однією найпоширеніших є веганство та вегетаріанство. Як відомо, за допомогою таких способів харчування можна знизити масу тіла, запобігти розвиток хвороб серцево-судинної системи, ожиріння, діабету II типу. Ці режими харчування характерні виключенням з раціону м'яса, молочних продуктів, риби, яєць, тобто продуктів тваринного походження, і переважне вживання рослинної їжі – круп, зелені, овочів, фруктів, горіхів, насіння, злаків, грибів, олій, рослинних напоїв, великої кількості бобових (сої, нуту, гороху, сочевиці, квасолі, які є головним джерелом рослинного білка) і скорочення ужитку насичених жирів та трансжирів. При цьому, пероральний прийом ліків може супроводжуватись можливими взаємодіями з компонентами їжі, змінюючи фармакологічні механізми дії, що призводить до зміни терапевтичного ефекту або виникнення непередбачених побічних ефектів. Все це може відбуватись через вплив на лікарські препарати біологічно активних компонентів, які містяться в продуктах харчування, внаслідок виникнення лікарсько-харчових взаємодій.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведені дослідження показали необхідність обережного прийому лікарських препаратів різноманітних груп, сумісно з продуктами харчування,

які входять до групи веганського і вегетаріанського харчувань, та впливають на різноманітні механізми лікарських препаратів на будь якому етапі їх проходженні в організмі, змінюючи їх структуру, корегуючи ефект, та посилення побічних дій. Тому слід вживати препарати і продукти харчування з великим проміжком у часі, аби зменшити їх контакт один з одним, і тим самим запобігти негативним наслідкам.

Оцінка роботи. Робота відповідає сучасним вимогам до кваліфікаційних робіт. Використані методи досліджень відповідають поставленим задачам. Об'єм досліджень та аналіз отриманих даних дозволили Анастасії Тищенко вирішити всі поставлені перед нею задачі. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки сформульовані логічно і коректно, та відповідають змісту роботи.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анастасії Тищенко може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник _____ Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«03» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

Анастасія ТИЩЕНКО

на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти»

Актуальність теми. Вивчення можливої лікарсько-харчової взаємодії з упором на веганське та вегетаріанське харчування є актуальним питанням, бо це впливає на проведення успішної фармакотерапії. На кожному з етапів харчування існують свої особливості взаємодій, і це важливо враховувати для планування лікування.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні з застосуванням аналізу сучасної літератури. Достатньо змістовно узагальнено наявні знання про лікарсько-харчові взаємодії, зосереджуючи увагу на продуктах, що входять до складу вегетаріанського і веганського харчування

Пропозиції автора з теми дослідження. Авторка здійснила огляд сучасних літературних джерел, написала перший та другий розділи роботи. На основі вивченої літератури авторка запропонувала і розробила методiku дерева рішень.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. На основі проведених досліджень зроблені висновки, що для веганського так і відповідно вегетаріанського харчувань існують ризики лікарсько-харчових взаємодій.

Недоліки роботи. Принципові зауваження за змістом роботи відсутні.

Загальний висновок і оцінка роботи. Об'єм проведених теоретичних і експериментальних досліджень, а також сучасні методи, використані в роботі, дозволили Анастасії Тищенко вирішити всі поставлені перед нею завдання.

Кваліфікаційна робота відповідає вимогам до кваліфікаційним вимогам магістерського рівня. Кваліфікаційна робота Анастасії Тищенко може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент

проф. Олег КОШОВИЙ

«11» квітня 2023 р.

ПРОТОКОЛ № 10
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянець В. А. зав.каф., проф., Власов С.В. проф., Сидоренко Л. В. проф., Бевз Н. Ю. доц., Абу шарк А.І. доц., Гарна Н. В. доц., Грудько В. О. доц., Головченко О. С. доц., Горохова О. В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Северіна Г. І. доц., Михайленко О. О. доц., Григорів Г.В. асис.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Анастасії ТИЩЕНКО, студентки фармацевтичного факультету на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Ольга ГОЛОВЧЕНКО.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Олег КОШОВИЙ до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. _____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
(підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Анастасія ТИЩЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських препаратів та харчових продуктів з урахуванням веганської та вегетаріанської дієти».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія ТИЩЕНКО виконала роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявила достатній рівень теоретичної підготовки. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки коректні та логічні, витікають зі змісту роботи. Кваліфікаційна робота Анастасії ТИЩЕНКО може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«03» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анастасія ТИЩЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 13 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/