



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-4-14

Необходимость оценки трофологического статуса и характера питания у детей при назначении лекарственных средств

Харитонов Л.А., Запруднов А.М., Григорьев К.И.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Mandatory assessment of trophological status and nutrition in children in drugs prescribing

L.A. Kharitonova, A.M. Zaprudnov, K.I. Grigoriev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Для цитирования: Харитонов Л.А., Запруднов А.М., Григорьев К.И. Необходимость оценки трофологического статуса и характера питания у детей при назначении лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 4–14.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-4-14

For citation: Kharitonova L.A., Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I. Mandatory assessment of trophological status and nutrition in children in drugs prescribing. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 4–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-4-14

✉ *Corresponding author:*

Харитонов

Любовь Алексеевна

Lyubov A. Kharitonova

luba2k@mail.ru

Харитонов Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Запруднов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Григорьев Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Lyubov A. Kharitonova, doctor of medical sciences, professor, head. Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; *Scopus Author ID: 7004072783*

Anatoly M. Zaprudnov, Doctor of medicine, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children Faculty of Continuing Professional Education; *Scopus Author ID: 6701445410*

Konstantin I. Grigoriev, doctor of medical sciences, professor of pediatrics with infectious diseases in children; *Scopus Author ID: 56848239000*

Резюме

Анализируются вопросы взаимодействия лекарственных средств (ЛС) и пищи в детской практике, возможно, как влияние лекарств на процессы всасывания основных пищевых ингредиентов в желудочно-кишечном тракте, так и пищи на фармакологические свойства лекарств. Имеют значение нарушения нутритивного статуса. Пищевые продукты способны изменять фармакологическое действие ЛС как в сторону усиления, так и ослабления. Это касается многих наиболее часто применяемых препаратов. Акцент делается на ЛС, применяемых в детской гастроэнтерологии. Уделяется внимание назначению ЛС в зависимости от характера и времени приема пищи, особенностей запивания их жидкостями. Особый раздел статьи посвящен фармагеномике и нутригеномике в лекарственно-пищевых взаимодействиях.

Ключевые слова: лекарственно-пищевые взаимодействия, дети, фармагеномика, нутригеномика, техника приема лекарств, влияние пищи на свойства лекарств

Summary

The article discusses interactions between medications (Ms) and food. The influence of Ms on the processes of absorption of the essential food ingredients, vitamins, macro- and trace elements in the gastrointestinal tract is analyzed.

The significance of the malabsorption syndrome, antibiotic-associated diarrhea as cause of the impaired nutritional status is emphasized. Simultaneously, food products are able of altering the pharmacological effect of some most common drugs. Administration of Ms depending on food intake is discussed. The importance of taking into consideration the influence of foods and their biologically active substances on the pharmacokinetics of Ms in the body is pointed out.

Keywords: drug-food interaction, drug influence on food absorption, food, effect on drugs, children

Область — взаимодействие между лекарствами и питанием до настоящего времени сильно недооценена. Упускаются из виду различные аспекты этой сложной темы. Сложности интерпретации терапевтической эффективности лекарственных средств (ЛС) в зависимости от характера питания, изменения фармакодинамических и фармакокинетических свойств, полученных в основном в ходе клинических исследований у взрослых, ограничивает разработку соответствующих рекомендаций для лучшего прогнозирования лекарственно-пищевых эффектов в педиатрии. Взаимодействие лекарства с различными продуктами может повлиять не только на развитие фармакологического эффекта, но и на возникновение нежелательных побочных реакций (НПР) [1; 2].

О взаимодействии ЛС и пищи. В проблеме взаимодействия лекарств и пищи выделяют несколько направлений [3; 4]:

- влияние лекарств на физиологические процессы пищеварения;
- влияние компонентов пищи на терапевтическую эффективность лекарств;
- влияние компонентов пищи на токсичность лекарств;
- влияние лекарств на состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возникновение патологии пищеварительной системы;
- компенсация лекарственными препаратами недостающих в пище физиологически активных элементов (белков, витаминов, микроэлементов и т. д.);
- медикаментозное лечение заболеваний, вызываемых пищевыми продуктами.

Различают два типа взаимодействия между питательными и лекарственными веществами [5]:

- *Фармакодинамическое*, при котором изменяются фармакологические свойства препарата. Это может произойти на стадии связывания молекулы лекарственного вещества с рецептором, ферментом или транспортным белком. В зависимости от того потенцируют или ингибируют питательные вещества, эти связи либо выступают в них конкурентами лекарственного вещества, либо изменяется физиологический эффект его действия. К вариантам фармакодинамического взаимодействия относят сенситизирующее действие, аддитивное действие, суммацию и потенцирование;
- *Фармакокинетическое*, когда меняются процессы поступления, всасывания, метаболизма и выведения лекарственного препарата. На каждом из этих этапов возможна встреча ЛС и питательного вещества.

Имеют значение пути поступления ЛС в организм человека. Тем не менее, непосредственно контактируют с пищей лекарство, поступающее

традиционным путем, т. е. перорально. В таком случае лекарственное вещество может находиться в ЖКТ от нескольких часов до нескольких суток, например при использовании капсул с модифицированным высвобождением. Именно поэтому среди рекомендаций при назначении препарата врач обращает внимание на время их приема по отношению к пище и качеству применяемых продуктов питания. Длительность возможного контакта ЛС с пищей зависит от агрегатного состояния и формы препарата. Выделяют твердые (порошки, таблетки, драже, гранулы, капсулы), мягкие (пасты, суппозитории), жидкие (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары) лекарственные формы.

Чтобы избежать влияния пищи на свойства ЛС предполагается шире использовать менее традиционные способы доставки лекарств, например сублингвальный. В гастроэнтерологии так назначают мотилиум или лоперамид, в нефрологии — минирин, в кардиологии — нитроглицерин и т. д. Ведется поиск новых перспективных лекарственных форм. В частности, этой цели служат таблетки, диспергируемые в полости рта, полученные методом лиофилизации, или лиофилизированные таблетки [6]. Возможно использовать специализированные продукты из мяса для восстановления структуры и функции слизистой оболочки ЖКТ [7].

Другой вариант — введение ЛС *per rectum* в виде свечей либо суспензий. Например, базовая терапия язвенного колита и болезни Крона при поражении дистальных отделов толстой кишки. Так, месалазин назначается в свечах и микроклизмах. Хотя главное достоинство таблеток месалазина — кишечнорастворимые формы. Тот же принцип касается использования типических глюкокортикоидов: препараты системного действия — преднизолон и метилпреднизолон, топический глюкокортикоид — будесонид.

Попадая в ЖКТ, лекарственные препараты прямо или опосредованно взаимодействуют с пищей, с ее основными ингредиентами: белками, жирами, углеводами, витаминами, макро- и микроэлементами. ЛС могут нарушать всасывание и утилизацию пищи, влиять на деятельность органов пищеварения, изменять микробиоценоз пищеварительного тракта. И наоборот, пищевые элементы могут менять свойства лекарств. Пищевые компоненты со своей стороны влияют на всасывание ЛС и их биодоступность, под которой понимают ту часть принятой дозы, которая попадает в кровь.

Лекарственно-пищевые взаимодействия, вызывающие изменение уровня лекарственных веществ в плазме крови, могут оказать благотворное или пагубное терапевтическое воздействие, способствовать НПР. Нелишне подчеркнуть важность лекарственных взаимодействий, когда принимаются несколько препаратов или их совместимость при

нахождении в пищеварительном тракте с учетом возраста детей, преморбидного фона и морфофункционального состояния органов пищеварения. Здесь можно говорить о непредсказуемых последствиях.

Важную роль в метаболизме в любом случае принимают участие энзимы, присутствующие в энтероците [8]:

- 1) представители суперсемейства цитохрома P450 (имеет более 1000 изоформ) вовлечены в первую фазу метаболизма ксенобиотиков и эндогенных составляющих (пресистемный метаболизм), детоксикации ЖКС и пищи, участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксан A₂, простаглицлин I₂). Три семейства цитохрома — CYP1, CYP2, CYP3 (точнее CYP3A4, CYP1A2, and CYP2C9) составляют большую часть энзимов печени и человеческого организма. CYP3A отвечает за оксидативный метаболизм большей половины известных фармацевтических средств. CYP3A4 локализован в ворсинчатой кайме энтероцитов, выстилающих двенадцатиперстную кишку по направлению к дистальной части подвздошной кишки;
- 2) эстеразы метаболизируют частично инактивированные биологические составляющие и пролекарства;
- 3) транспортеры или транспортные белки, присутствующие в энтероцитах, вовлечены в процесс абсорбции и распределения макромолекул, включая лекарств в организме.

Разнообразные морфофункциональные изменения органов пищеварения при назначении ЛС рассматриваются не только как причина развития НПР, но с медико-социальных позиций.

Прием пищи строго согласуется с биоритмами, отсюда возникает возможность реализации эффектов, связанных с хронотерапией. При несоблюдении пищевого режима, нарушаются не только биологические ритмы организма ребенка, но и известные хронофармакологические рецепты.

В настоящее время накоплен опыт хронотерапии по достаточно большому количеству лекарственных средств. Так, доказано, что в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастродуоденита весьма отрицательную роль играет повышенная секреция соляной кислоты в ночное время. Использование преимущественно в вечерние и ночные часы антисекреторных препаратов (блокаторы H₂-рецепторов гистамина, H⁺, K⁺-АТФазы, антациды и альгинаты) значительно повышает их эффективность. Сукральфат, обладающий выраженной репаративной активностью, целесообразно применять во второй половине дня, лучше в два приема [9; 10].

При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в стадии обострения, препараты эрадикационной терапии оказались более эффективными при назначении с учетом хронотипа больных. Детям с утренним хронотипом назначают 2/3 суточной дозы в первую половину дня (до 12.00), 1/3 суточной дозы — вечером (17.00–18.00), детям с индифферентным хронотипом — 1/3 суточной дозы утром

(до 12.00) и 2/3 суточной дозы — во вторую половину дня (после 15.00). У этих детей, по сравнению с детьми группы контроля, достоверно раньше купировался болевой синдром, раньше наступала эпителизация эрозивно-язвенных дефектов [11].

Следует учитывать возможность медикаментозных поражений органов пищеварения. Особо выделим пищевую аллергию и аллергические заболевания пищевода, желудка, кишечника (эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, аллергическая энтеропатия), индуцированные пищей. В последние годы отмечено увеличение частоты аллергического эозинофильного эзофагита, что связывают с более ранним назначением антацидных средств и прокинетики грудным детям с симптомами рефлюкса [12].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются причиной развития эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника (соответственно НПВС-эзофаго-, гастро-, энтеропатии), острых желудочно-кишечных кровотечений. Последние у детей в силу анатомо-физиологических особенностей представляют реальную угрозу для жизни и требуют проведения экстренных мер помощи, нередко и хирургических вмешательств.

Непременным считается факт поражения печени (гепатит, холестаза, фиброз, стеатогепатит и др.) многими ЛС. К наиболее «опасным» с возможным лекарственным поражением печени относят препараты, применяемые при лечении туберкулеза (прежде всего изониазид), онкогематологических и психоневрологических заболеваний. Нередкие гепатотоксические реакции зарегистрированы при использовании средств для наркоза, рифампицина, НПВС, сульфаниламидов, антиретровирусных препаратов, метотрексата и некоторых других, назначаемых в педиатрической практике. Фульминантная недостаточность печени описана при применении более 40 лекарственных препаратов, в том числе аспирина, парацетамола (синдром Рея), кларитромицина. У детей риск лекарственного поражения печени повышается в случаях нарушения питания, хронической белковой недостаточности.

Следует помнить о медикаментозных поражениях поджелудочной железы. Лекарственный панкреатит связывают с токсическим действием на ацинарные клетки и повышением вязкости секрета, он встречается приблизительно в 1,4–2,0% всех случаев хронического панкреатита [13]. Лекарственные панкреатиты возникают при назначении азатиоприна, гипотиозида, фуросемида, сульфаниламидов, метронидазола, нитрофурана, тетрациклина и других препаратов. При приеме глюкокортикоидов может развиваться «стероидный» панкреатит.

Влияние ЛС на процессы пищеварения. Пероральный прием лекарства, особенно при длительном применении, отражается на процессах пищеварения, в первую очередь полостном и пристеночном. Препараты с выраженной фармакологической активностью влияют на абсорбцию основных ингредиентов пищи. Не случайно использование современных генераций ЛС, таких как антибактериальные, гормональные, нейротропные

препараты, метаболики и другие требует врачебного контроля.

При назначении некоторых ЛС могут наблюдаться изменения нутритивного статуса ребенка с очерченной клинической картиной, примерами которых являются синдром мальабсорбции, нарушения микробиоценоза, сидеропения и др. Возможно нарушение всасывания витаминов, так как отдельные ЛС оказывают ингибирующее действие на активность витаминезависимых ферментов. В наибольшей степени на всасывание витаминов, а также других пищевых компонентов влияют химиопрепараты и слабительные средства, что требует клинико-гигиенической оценки риска развития у детей соматических нарушений здоровья, ассоциированных с дефицитом витаминов [14].

Важно подчеркнуть, что состояние нутритивного статуса определяется не только характером и течением заболевания, но также проводимой медикаментозной терапией, не: редко обуславливающей НПР и даже осложнения. У детей риск развития подобных событий всегда выше, чем у взрослых.

Практически все антибиотики могут быть причиной диареи, реже вызывают симптомы желудочной диспепсии — отрыжку, тошноту, рвоту и др. [15]. Угнетая индигенную микробную флору кишечника, они способствуют активации условно-патогенной флоры. У 2–30% детей происходит развитие антибиотико-ассоциированной диареи (ААД). Об ААД речь может идти, если на фоне приема антибиотиков имеет место не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней или более. У трети больных симптомы ААД возникают через 1–10 дней после прекращения антибиотикотерапии [16]. Чаще ААД развивается у больных, получающих линкозамиды (клиндамицин, линкомицин), пенициллины (ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефалеперзон), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклин. Для предотвращения развития дестабилизирующих процессов со стороны микробиоценоза ЖКТ на фоне антибактериальной терапии рекомендуют использовать мета-, про- и пребиотики [17].

Противосудорожные и седативные, а также гиполипидемические, ЛС влияют на снижение всасывания как жирорастворимых, так и водорастворимых витаминов. Гипохолестеринемические препараты (холестирамин, полиспонин) образуют в кишечнике невсасываемые комплексы с желчными кислотами, что приводит к выведению их из организма. Одновременно снижается абсорбция холестерина, жиров, жирорастворимых веществ и витаминов. Уменьшается всасывание минеральных элементов, что способствует остеопении. Вследствие изменения микробной флоры кишечника развивается синдром избыточного бактериального роста. Снижается синтез витамина К, что в свою очередь нарушает агрегатное состояние крови, проявляясь кровоточивостью.

Антацидные препараты, назначаемые как с лечебными, реже с профилактическими целями (например, курс гормональной терапии или НПВС), способны влиять на нутритивные процессы. Антациды, содержащие алюминий, магний, кальций, нарушают всасывание помимо витаминов

группы В и А, также аминокислот, глюкозы, некоторых минеральных веществ, особенно фосфатов.

При длительном приеме магния трисиликата (входит в состав комбинированных препаратов, например «Гестид» и др.) уменьшается всасывание из пищевых продуктов железа вследствие образования нерастворимого в кишечнике комплекса. Назначение магния карбоната или магния цитрата может сопровождаться диареей, обусловленной повышением осмотического давления в просвете кишечника, задержкой жидкости, усилением перистальтики кишечника. Препараты алюминия при применении высоких доз могут вызвать гипофосфатемию, гипокальциемию, гиперкальциурию с побочными явлениями со стороны костной системы и кроветворения.

Высокой сорбционной способностью (емкостью) обладают энтеросорбенты. Препараты природного (уголь активированный, карболен, полифепан, каолин, смектит диоктаэдрический [смекта, диосмектит]) и химического происхождения (энтеродез, энтеросгель и др.), особенно при длительном назначении, влияют на процессы пищеварения, в частности обмен витаминов, эссенциальных микроэлементов и др. Так, уголь активированный связывает и выводит из организма витамины, белки, жиры, углеводы. Карболен нарушает моторно-эвакуаторную деятельность кишечника, что проявляется диареей, сменяясь затем запором. Реже, но аналогия касается и популярной пищевой добавки зостерин-ультра — сорбент нового поколения, в основе которого из морских водорослей пектин, обладающий свойствами как энтеро-, так и гемосорбента. Задержка стула вплоть до запора возможна в случае назначения диосмектита, энтеродеза и др.

Нейротропные средства, применяемые преимущественно у подростков, в связи с различными нейровегетативными и психоэмоциональными расстройствами, помимо витаминов могут нарушать всасывание солей магния, кальция, меди. Применение диазепама, медазема при отсутствии соответствующей диеты способствует запору. Эффект действия снотворных препаратов при аналогичной ситуации — неустойчивый стул.

Причиной недостаточного всасывания ЛС является хелатообразование, когда между препаратом и пищевыми ингредиентами, образуются труднорастворимые или нерастворимые комплексы (хелаты), что в ряде случаев приводит к полному ингибированию фармакологического действия препарата. На этих принципах построена так называемая хелаторная терапия как метод лечения посттрансфузионной перегрузки железом.

Хорошо известно, что употребление молока/молочных продуктов значительно снижает всасывание, в частности от 20 до 80% тетрациклиновых антибиотиков. Между антибиотиком (тетрациклин, оксациллин, линкомицин) и содержащимися в молоке и молочных продуктах катионами двух- и трехвалентных металлов (кальций, магний, железо, алюминий, цинк, марганец, кобальт) происходит образование хелатов.

В случае сниженного уровня кальция в организме ребенка и взрослого применяются препараты кальция. Однако в желудке ионы кальция легко

образуют хелаты с лимонной, уксусной, щавелевой кислотами — метаболитами пищеварительного процесса. Образование хелатов между кальцием и жирными кислотами происходит и в кишечнике. Чтобы избежать хелатообразования, препараты кальция назначают за 1 час до приема пищи,

В серьезном метаанализе были проанализированы лекарственные и пищевые взаимодействия использования 58 пероральных лекарств, где была доказана вариабельность абсорбции препаратов на основе относительного содержания жира в пищевых продуктах. Внесены соответствующие коррективы в методику приема химиопрепаратов при онкологических заболеваниях, в том числе когда следует принимать лекарства на пустой желудок [18]. Считается наиболее отработанной схема проведения антиретровирусной терапии с учетом взаимодействия с питанием как с точки зрения клинических стандартов оказания медицинской помощи, так и в качестве мишени для исследования [19].

Влияние пищи на фармакологические свойства ЛС. Пища и ее ингредиенты способны связывать

ЛС и нарушать их фармакокинетику. Как составляющая фармакологии она включает процессы всасывания, распределения в органах, и тканях (мишенях), превращения (биотрансформации) и выведения ЛС из организма во времени. С учетом этих параметров препараты должны назначаться с учетом времени приема пищи. Существуют определенные правила, которые могут быть рассмотрены на примере заболеваний органов пищеварения у детей (таб.).

Перорально принимаемые ЛС, попадая в желудок, оказываются в кислой среде, которая не только может изменять фармакологическое действие препарата, но даже разрушать действующее начало некоторых лекарств. Хотя многие современные ЛС выпускаются в кислотоустойчивых оболочках, нельзя исключить, возможность длительного пребывания препарата в желудке совместно с ранее принятой пищей. Повышение уровня кислотности, когда рН составляет 1,9 и ниже, способствует разрушению у препарата любых защитных пленок.

Таблица.
Время приема лекарственных средств, назначенных внутрь, при заболеваниях органов пищеварения у детей

Лекарственные средства (ЛС)	Прием ЛС		
	до еды	во время еды	после еды
Антациды			
Алгедрат/магния гидроксид			через 1–2 ч
Алюминия фосфат			через 1–2 ч
Висмута субсалицилат			через 30 мин
Висмута трикалия дицитрат	за 30 мин		
Магния карбонат	+		
Гепатопротекторы			
Липоевая кислота			+
Метионин	за 30–60 мин +		
Эссенциале Н		или +	
Фосфоглив		+	
Урсодезоксихолевая кислота			вечером
Желчегонные			
Аллохол			+
Гемикрон	за 30 мин		
Фламин	+		
Холагол	+		
Холензим			+
Слабительные			
Бисакодил	за 30 мин		
Глаксена			+
Гутталакс			+
Дульколак	утром	+	
Касторовое масло, лактулоза	во время еды		
Сенозиды А + Б	+		+ вечером
Средства, нормализующие микрофлору кишечника			
Бифидумбактерин форте	за 30 мин		
Лактобактерин	за 30 мин		
Линекс			+
Пробифор		+	
Бак-сет		+	
Хилак		+ или	+
Антибиотики			
Нифуроксазид		+ или	+
Ко-тримоксазол			+
Метронидазол		+ или	+
Тетрациклин		+ или	+
Фуразолидон			+
Хлорамфеникол	за 30 мин		

Таблица.
Продолжение

Лекарственные средства (ЛС)	Прием ЛС		
	до еды	во время еды	после еды
Противоглистные средства			
Альбендазол	+		
Левамизол			перед сном
Мебендазол	+		
Пиперазин	за 60 мин		
Пирантел	+		
Противогрибковые средства			
Амфотерицин В			+
Итраконазол			+
Кетоконазол		+	
Нистатин, леворин	за 60 мин		
Ферментные препараты			
Ацидин-пепсин	+		
Креон	+		
Мезим-форте	+ или	+	
Ораза		+ или	+
Панкреатин		+ или	+
Сомилаза		+ или	+
Фестал		+ или	+
Спазмолитики миотропные			
Мебеверин	за 20 мин или	+	
Метациния йодид	+		
Папаверина гидрохлорид			+
Пинаверия бромид		+	
Платифиллин	+		
Нейротропные средства			
Диазепам	+		
Медазепам	+		
Фенobarбитал			+
Хлордиазепоксид			+
Гормоны			
Будесонид	за 30 мин		
Метилпреднизолон		+ или	+

Обычно недоучитывают факт наличия так называемой пищевой «кислотной нагрузки». Если сыр, молоко, яйца обладают небольшой кислотной нагрузкой (условно принятой за 1), то для зерновых продуктов она в 3–5 раз больше, для мясных продуктов — в 20–25 раз. Напротив, щелочное действие свойственно фруктам, овощам, особенно плодовым (помидоры, огурцы, кабачки, баклажаны, тыква), клубням, кореньям, листовой зелени. Эти продукты являются важным источником макро- и микроэлементов, витаминов, антиоксидантов. Следовательно, при назначении ЛС выбор пищевых продуктов в ряде случаев должен иметь патогенетическое обоснование.

Недостаточное содержание белка в пище способствует снижению активности ферментов печени, ответственных за метаболизм медикаментозных препаратов, повышая концентрацию ЛС в крови. Важно учитывать, что у новорожденных и детей раннего возраста (до 3 лет) замедлены темпы созревания ферментных систем печени, преобразующих лекарства в неактивные и водорастворимые формы. Поэтому, прием высокоактивных в фармакологическом отношении ЛС должен осуществляться при соблюдении физиологических потребностей белка в зависимости от возраста детей, при необходимости их повышением на 10–15%.

Яйца, молоко, творог, бобы, наоборот, белок содержат в большом количестве, что может привести к связыванию антагонистов H₂-блокаторов гистамина, сульфаниламидов, антикоагулянтов,

теофиллина и других ЛС. Вследствие связывания активные вещества медленно высвобождаются из образовавшихся комплексов, снижается фармакологическая активность препаратов.

Пища, богатая жирами, усиливает всасывание многих ЛС, главным образом жирорастворимых. Прием жирной пищи повышает всасывание и C_{max} (максимальная концентрация) альбендазола в 5 раз. Препарат показан при лечении большинства гельминтозов, упорном течении лямблиоза. Альбендазол и другие антигельминтные средства необходимо принимать натощак на фоне диеты, бедной жирами, что уменьшает возможность развития НПП. Хорошо растворяется в жирах и всасывается в кровь экстракт мужского папоротника — эффективное противоглистное средство.

Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно снижается эффективность нитрофурановых препаратов, фенолсалицилата, сульфаниламидов, зидовудина. Напротив, жирная пища рекомендуется при назначении жирорастворимых витаминов А, D, E, K, антикоагулянтов, диазепам, гризеофульвина, метронидазола, бензодиазепинов, гризеофульвина, итраконазола, спиронолактона и др. При недостаточном поступлении жиров с пищевыми продуктами возможно снижение в печени синтеза цитохрома P450 и других энзимов. Замедление метаболизма и биотрансформации ЛС обуславливает рост НПП, вплоть до лекарственных поражений органов и систем больного.

Избыток в пище углеводов, главным образом рафинированных (сахар, сладости и др.), снижает моторно-эвакуаторную деятельность и замедляет время опорожнения желудка. Это приводит к задержке пищи, но может также нарушаться всасывание ЛС, интенсивно всасывающиеся в кишечнике (антибиотики [цефалоспорины, макролиды], препараты кальция и др.).

В педиатрии остается весьма значимой проблемой сидеропения. Это несмотря на проводимую профилактическую работу среди населения, новые методы диагностики, наличие большого количества препаратов для пероральной ферротерапии. Выбор препарата железа для стартовой терапии железодефицитной анемии связывают с продуктами окислительной модификации белков — новый метод для оценки сравнительной эффективности и безопасности использования двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа. Окислительный стресс при использовании сульфата железа (II) достоверно более выражен, чем при приеме гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) (III) ($p=0,029$). То же касается НПР, которые статистически достоверно чаще наблюдались у детей, получавших сульфат железа (II) — соответственно по группам 45,8 и 13,6% ($p=0,014$) [20].

С возрастом потребность в железе восполняется с помощью пищевых продуктов и, при необходимости, ЛС. Вместе с тем, не всегда учитываются пищевые ингибиторы и активаторы всасывания железа, которые в значительной степени снижают фармакологическую активность препаратов. Под влиянием некоторых содержащихся в пище веществ (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция, молоко), а также при одновременном применении ряда ЛС (альмагель, фосфалюгель, препараты кальция, пеницилламин и др.) всасывание железа из препаратов солей железа уменьшается. Хотя эти вещества мало влияют на всасывание микроэлемента из железа на основе ГПК [21].

На фоне лечения антибиотиками полезны продукты, обладающие пробиотическими свойствами: кисломолочные продукты, обогащенные микрофлорой — йогурты, ряженка, биокефир, плюс соленые огурцы и квашеная капуста, в умеренном количестве свежие фрукты (витамины и антиоксиданты), семена тыквы (богаты цинком).

В детской практике используют комбинации медикаментов с пищей или напитками для маскировки вкуса лекарства, что может иметь влияние на безопасность лекарства и его эффективность. При дроблении таблеток или капсул с модифицированным высвобождением проблем обычно не возникает. Потенциальные проблемы лечения связаны с составами, обеспечивающими немедленное высвобождение. Таблетки немедленного высвобождения при дроблении замечены в потере дозы и увеличении биодоступности, что затрудняет контроль за лечением [22].

При длительном применении ЛС возможны различные побочные эффекты или реакции, которые могут нивелироваться с помощью ингредиентов пищи. Так, при гормональной терапии диета должна быть богата калием, большое количество которого содержится в картофеле, яблоках, абрикосах,

персиках, изюме, кураге, инжире и сухофруктах. Они также показаны больным, получающим сердечные гликозиды. В случае использования никотиновой кислоты (витамин РР) при хронических болезнях ЖКТ рекомендуется диета, богатая метионином (творог). Если ребенок получает парацетамол, то увеличиваем количество белка за счет продуктов животного происхождения.

Следует учитывать наличие биологически активных вещества в продуктах питания. Фармакологические эффекты вызывают биогенные амины (тирамин, гистамин, серотонин), прогватрин, энзимы, оксалаты и др. Особое значение придается тираминсодержащим продуктам, к которым относятся все виды сыров, брынза, маринованная и копченая сельдь, мясные и рыбные консервы, изюм, йогурт, лосось, копченая сельдь, икра красная и черная, высокосортные колбасы, кофе, шоколад, пиво, красные вина, а также бананы, авокадо, ананасы, финики, цитрусовые, виноград, смородина белая и красная, крапива, арахис.

Тирамин как и серотонин серьезно влияют на фармакодинамику ингибиторов моноаминоксидаз (МАО). А это антидепрессанты, психостимуляторы, изониазид, что уменьшит их терапевтическую эффективность, может спровоцировать развитие так называемого «сырного» синдрома с подъемом артериального давления, головной болью, учащенным сердцебиением. С этим необходимо считаться, когда назначают антидепрессанты (амитриптилин и др.) подросткам, например, при синдроме раздраженного кишечника. Оценивают также морфофункциональное состояние печени и кишечника, где происходит синтез МАО.

Особые требования отводятся к использованию продуктов у детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями. Принципы гипоаллергенной диеты хорошо известны, хотя сегодня важна своевременная диагностика конкретных продуктов, которые ребенок не переносит, что делается с помощью определения общего IgE и соответствующих профилей/панелей на пищевые аллергены или кожным тестированием.

Сочетанное применение гипотензивных средств, свекольного и рябинового соков может обусловить значительное снижение АД, вплоть до коллаптоидного состояния. Вещества, способствующие снижению артериального давления, находятся в землянике, свекле, калине, боярышнике, черноплодной рябине.

Эффект леводопы нарушают фенилаланин и витамин В₆, поэтому следует избегать попадания в организм пищевых продуктов с избыточным количеством этих веществ. Источники витамина В₆ — злаки, мясо, рыба, дрожжи, авокадо, бобовые. Противосудорожные препараты влияют на способность организма усваивать витамин D и фолаты, поэтому при лечении этими препаратами в диету вводят продукты, богатые этими витаминами: жирная рыба, яйца, молочные продукты.

Требуют изучения последствия экологического неблагополучия, поскольку загрязнение химическими веществами окружающей среды, пищевых продуктов может существенным образом влиять на лекарственно-пищевые взаимодействия, отражаться на качестве здоровья детей. Так,

образование нитросоединений с канцерогенной активностью возможно при одновременном употреблении пищевых продуктов с повышенным содержанием нитратов/нитритов и антигистаминных средств (H_1 -, H_2 -гистаминоблокаторов), производных сульфонилмочевины, органических нитратов.

Внимание ученых привлекают особенности пищевого поведения у детей и подростков, оказывающие влияние на комплаенс и выполнение заданных условий применения ЛС. Имеют значение многие факторы, в том числе возраст, особенности раннего анамнеза (недоношенность), семейные стереотипы, уровень гормонов — адипокинов (висфатин, адипонектин) и инкретинов (глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), ГПП-2, глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид), нарушение их баланса и т. д. [23].

Используются многочисленные методы для сокращения возможного неблагоприятного взаимодействия между лекарствами и пищевыми продуктами, включая стандартные таблицы рецептов лекарств, бюллетени больниц, образовательные услуги, системы этикеток, письменное и/или устное консультирование пациентов и, наконец, компьютеризированный контроль взаимодействия [24].

Принятое на практике использование средств «вероятностной» помощи, на фоне роста количества препаратов, испытанных и маркированных для использования у детей, будет исчезать, а непрерывная подготовка и доступность информации, основанной на фактических данных для медицинских работников, знание особенностей лекарственно-пищевых взаимодействий приведут к лучшим терапевтическим результатам.

Прием жидкостей. Применяемые у детей пероральные лекарственные средства в виде таблетированных и капсулированных форм, как правило, запивают водой, соком, компотом, чаем или кофе. Ребенок должен находиться в вертикальном положении, поскольку твердые лекарственные формы в положении лежа могут длительное время задерживаться в пищеводе с риском развития его повреждения. Следует считаться с наличием у детей, особенно раннего возраста и подростков, гастроэзофагеального рефлюкса, препятствующего поступлению ЛС в желудок, затем и в кишечник.

Соки, сиропы, чай, кофе в свою очередь относятся к пищевым продуктам и способны нарушать всасывание лекарственных препаратов. Так, сладкие сиропы уменьшают всасывание ибупрофена. Вишневые и смородиновые соки помимо ибупрофена замедляют всасывание в кишечнике фуросемида, изониазида, кальция хлорида. Фруктовые и овощные соки снижают фармакологическое действие макролидов (эритромицин) и пенициллинов.

Чай обладает стимулирующим действием. Следует учитывать, что в чае, как и в кофе, содержатся кофеин, теofilлин, дубильные и вяжущие (танин) вещества. Два последних ингредиента при контакте с ЛС могут образовывать трудно растворимые соединения. Тонизирующие напитки (кола и др.), содержащие ионы железа, также приводят к образованию нерастворимых комплексов.

Использование щелочных минеральных вод («Боржоми», «Смирновская») рекомендовалось

при назначении сульфаниламидных препаратов. Но это мало помогло, так как в кислой и нейтральной среде сульфаниламиды, подвергаясь метаболизму, выпадали в осадок в виде камней. Легче было отказаться от самих сульфаниламидов.

Своя особенность у детей раннего и дошкольного возрастов. Для запивания лекарств у них используется *молоко*. Это не случайно, так как молоко — ведущий продукт питания в этом возрасте. Молоко защищает слизистую оболочку ЖКТ от возможного повреждающего действия преднизолона, НПВС, препаратов железа и др.

Классическим примером нерационального лекарственно-пищевое взаимодействия является взаимодействие антибиотиков группы тетрациклина и молочных продуктов. Последние на 20–80% снижают всасывание тетрациклиновых антибиотиков. Образующийся казеинат кальция выпадает хлопьями, формируя с тетрациклинами невсасывающийся комплекс. Молоком неприемлемо запивать пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, ингибиторы вирусных протеиназ (саквинавир, нелфинавир и др.), препараты кальция — снижается скорость и полнота их всасывания [25].

Фармако- и нутригеномика. Благодаря достижениям фармакогеномики — науки, изучающей различия в структуре генов, участвующих в метаболизме ЛС, собран большой объем данных, свидетельствующих, что индивидуальные генетические различия в значительной степени определяют эффективность использования лекарства у конкретного индивида [5]. В клинической практике получило широкое распространение определение устойчивости к варфарину, скорости инактивации изониазида, чувствительности к препаратам вальпроевой кислоты. Для оценки эффективности использования лекарственных препаратов имеет значение определение полиморфизмов цитохрома P450.

Различия в структуре генов, кодирующих ферменты, осуществляющие метаболизм лекарственных веществ и витаминов в печени, обуславливают его скорость и интенсивность. В зависимости от специфики точечной замены нуклеотида в структуре соответствующего гена ферменты проявляют большую или меньшую активность, а носителей таких мутаций делят на быстрых и медленных метаболизаторов.

Помимо процесса биотрансформации ЛС, цитохромы вовлечены в метаболизм витамина D. На стадии синтеза в эндоплазматическом ретикулуме из неактивной формы D_3 с их участием образуется $25(OH)_3$, являющийся предшественником двух наиболее активных метаболитов: $1,25(OH)_2D_3$ и $24,25(OH)_2D_3$. Таким образом, у носителей различных полиморфизмов цитохромов P450 отмечается разный уровень витамина D. У носителей медленных аллельных вариантов гена CYP2D6 наблюдается снижение уровня $25(OH)D_3$, что у детей клинически проявляется симптомами рахита или рахитоподобных заболеваний. Кроме того, витамин D рассматривается как нейростероид, как регулятор продукции антимикробных пептидов, участник аллергических и аутоиммунных процессов, генератор сахарного диабета 1-го типа [26; 27].

Здесь нужно напомнить о ген — нутриентных взаимодействиях. Грань между диетотерапией и лекарственной терапией весьма условна. Каждый пищевой продукт растительного или животного происхождения представляет собой смесь различных химических веществ (нутриентов), специфичных по своему химическому составу и биомеханизму действия. Многие из них являются биологически активными соединениями (витамины, белки, соли, фитогормоны, глюкозиды, полисахариды и др.), некоторые из них по своему действию перекрываются в метаболических цепях с лекарственными препаратами. Как компоненты пищи, так и лекарства, попадая в организм, подвергаются химическому расщеплению, активации, детоксикации и выведению. Все этапы детоксикации обеспечиваются соответствующими ферментами, синтез которых контролируется многочисленными генами и целыми семействами генов — генными сетями. Отсюда пристальное внимание к проблемам генетического контроля за процессами детоксикации [28].

Наличие аллельных (полиморфных) вариантов каждого гена существенно модулирует биохимический (ферментативный) профиль, который, в конечном счете, и определяет особенности индивидуальной чувствительности каждого человека к пищевым продуктам и фармпрепаратам. Следовательно, пути нутригеномики тесно переплетаются с путями фармакогеномики [29].

Нутриенты — самые древние модуляторы генной экспрессии. В качестве регуляторов определенных оперонов генов могут выступать лактоза, гистидин, триптофан и другие соединения. Однако у многоклеточных организмов на такую регуляцию существенное влияние, определяющие в конечном итоге работу генов, оказывают и другие факторы: клеточные, гормональные, нейрональные, иммунные и т. д. Жирные кислоты, витамины, моносахара, аминокислоты, нуклеотиды и др. непосредственно воздействуют на транскрипцию, вызывая экспрессию соответствующих генов, контролируют цисрегуляторные элементы. Возможны опосредованные аналогичные действия через гормоны: инсулин, глюкагон, глюкокортикоиды, тироксин и др.

При изучении ген — нутриентных взаимодействий учитывают многообразие реакций, происходящих во всех метаболических системах и на всех иерархических уровнях организма. На клеточном уровне они включают зависимость эффекта от аллельного варианта гена-маркера, ген — генные взаимодействия, связь между белками, РНК-белками или РНК-генами (специфическое выключение гена малыми РНК). Сложность метаболических систем, иерархичность их организации, опосредованные, а нередко комплементарные (эпистатичные) функции многих генов существенно затрудняют серьезный анализ ген — нутриентных взаимодействий, прежде всего понимание роли отдельных генов и их полиморфных вариантов в метаболизме нутриентов и фармпрепаратов. Тем не менее, экспрессия некоторых из них уже сегодня может быть эффективно скорректирована с помощью диеты и лекарств.

В настоящее время разрабатываются пути целенаправленного изменения ген — нутриентных

взаимодействий за счет метилирования ДНК хроматина и гистонов. Надежды возлагаются на естественные нутриенты и синтезированные на их основе препараты, являющиеся специфическими ингибиторами процесса метилирования — наиболее важной функции детоксикации, которые выполняют ферменты метилтрансферазы. Поддержание нормального уровня метилирования является важным условием сохранения баланса в центральной нервной системе.

Заключение. Знания об особенностях лекарственно-пищевых взаимодействий у детей, подростков и взрослых позволяют осуществлять рациональную фармакотерапию различных заболеваний, минимизировать не всегда предсказуемые НПР, полностью исключить осложнения при неправильном подборе диетического режима без учета особенностей фармакологического действия назначенного препарата.

Смешивание лекарственных средств с пищевыми продуктами для повышения их приемлемости для детей, широко распространенное на практике, по последствиям для многих ЛС остается неизученной. Большинство НПР обусловлены фармакокинетическими взаимодействиями, а с помощью существующих методов предсказать влияние пищи на фармакокинетику ЛС у детей пока не представляется возможным.

Известные и описанные примеры взаимодействия пищевых веществ и лекарств — только незначительная часть от реально существующих феноменов. Можно надеяться, что по мере расширения сведений о субстратах, индукторах и ингибиторах системы цитохрома P450, часть потенциальных негативных эффектов лекарственно-пищевых взаимодействия не пройдут мимо внимания клиницистов, другие будут выявляться ещё до клинических манифестаций.

Сложное положение складывается в области изучения взаимной пище — лекарственной модификации генотоксических эффектов. Решение задачи предупреждения возникающих генотоксических НПР базируется, прежде всего на расшифровке специфических эффектов и на индивидуальном уровне.

Глобальные усилия по улучшению доступности для детей лекарств должны предприниматься на основании дальнейшего изучения различных аспектов лекарственно-пищевых взаимодействий у детей и сопоставления [30, с модификациями]:

- молекулярного состава лекарственно-пищевых взаимодействий с учетом данных по их биологической активности с лекарственными мишенями, носителями, транспортерами и ферментами;
- лекарственно-пищевых взаимодействий, влияющих на фармакодинамику ЛС;
- изменений болезнь-специфичных белков в результате лекарственно-пищевых взаимодействий и выделения продуктов питания с самой высокой биологической активностью для каждой лекарственной мишени;
- лекарственно-пищевых взаимодействий, влияющих на фармакокинетику ЛС;
- лекарственно-пищевых взаимодействий, основанных на сигнатурах экспрессии пищевых генов.

Литература | References

1. Запруднов А. М. Лекарственно-пищевые взаимодействия у детей. Вопросы детской диетологии. 2012, т. 10, № 4: 36–42.
Zaprudnov, A. M. Drug-food interactions in children. Vopr detsk dietetics 2012, vol. 10, № 4: 36–42.
2. Batchelor H. K. Influence of Food on Paediatric Gastrointestinal Drug Absorption Following Oral Administration. Children 2015; 2: 244–271.
3. Зупанец И. А., Викторов А. П., Бездетко Н. В., Деримедведь Л. В. Фармацевтическая опека: взаимодействие лекарств и пищи. Провизор. 2003; выпуск № 5: 3–12.
Zupanets I. A., Viktorov A. P., Bezdetko N. V., Derimedved L. V. Pharmaceutical care: interaction of drugs and food. Pharmacist 2003; issue No. 5: 3–12.
4. Барановский А. Ю. Взаимодействие лекарств и пищи. Практическая диетология. 2014; № 1 (9): 17–23.
Baranovsky A. Yu. Interaction of drugs and food. Practical dietetics 2014; No.1 (9):17–23.
5. Тель Л. З., Даленова Е. Д., Абдуллаева А. А., Коман И. Э. Нутрициология. М.: Литерра, 2019: 544 с.
Tel L. Z., Dalenov E. D., Abdullaeva A. A., Coman I. E. Nutrition Science. M.: Litterra, 2019: 544 p.
6. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В., Минаев С. В., Марахова А. И. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. Фармация, 2019; 68 (2): 17–23.
Blynskaya E. V., Tishkov S. V., Alekseev K. V., Minaev S. V., Marakhova A. I. Features of creation by lyophilization of tablets dispersed in the oral cavity. Pharmacy. 2019; 68 (2): 17–23.
7. Сергеев В. Н., Петухов А. Б., Никитюк Д. Б., Асланова М. А., Никишова Т. В. Обоснование использования специализированных продуктов из мяса для восстановления структуры и функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Вопросы диетологии. 2018; 8 (4): 22–32.
Sergeev V. N., Petukhov A. B., Nikityuk D. B., Aslanova M. A., Nikishova T. V. Justification of the use of specialized meat products to restore the structure and function of the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Vopr of dietetics. 2018; 8 (4): 22–32.
8. Choi J. H., Ko Ch. M. Food and Drug Interactions. J of Lifestyle Medicine. 2017; Vol. 7, No. 1: 1–7.
9. Григорьев К. И. Хрономедицина. В кн: Стресс и метеoadaptация в детском возрасте. СМ.: МЕДпресс-информ, 2018: 61–69.
Grigoriev K. I. Chronomedicine. In: Stress and weather adaptation in childhood. In: Medpress-inform., 2018: 61–69.
10. Неудахин Е. В. Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63: (6): 7–14.
Neudakhin E. V. Chronotherapy in Pediatrics — the basis for improving the effectiveness of treatment of diseases in children. Ros westn perinatol and pediater. 2018; 63: (6): 7–14.
11. Созаева С. Ю., Тагаева И. Р., Хетагурова Л. Г. Хронопатофизиологические аспекты оптимизации лечения детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Вестник новых медицинских технологий. 2006; 13 (4):26–29.
Sozaeva S. Yu., Tagaeva I. R., Khetagurova L. G. Chronopatofiziologicheskie aspects of optimization of treatment of children with chronic gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori*. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2006; 13 (4):26–29.
12. Филатова Т. А., Ипатова М. Г. Пищевая аллергия у детей первых месяцев жизни в клинической практике педиатра. Практика педиатра. 2016; № 4 (сент-окт): 45–52.
Filatova T. A., Ipatova M. G. Food Allergy in children of the first months of life in clinical practice of pediatrician. Pediatrician's practice. 2016; No. 4 (Sept-Oct): 45–52.
13. Калинин А. В. Лекарственный панкреатит. В кн: Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. Под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова. М.: МЕДпресс-информ, 2013: 473–475.
Kalinin A. V. Drug pancreatitis. In: Gastroenterology and Hepatology. Diagnosis and treatment. Ed by A. V. Kalinin, A. F. Loginov, A. I. Hazanova. Moscow. Medpress-inform., 2013: 473–475.
14. Устинова О. Ю., Лужецкий К. П., Валина С. А., Ивашова Ю. А. Гигиеническая оценка риска развития у детей соматических нарушений здоровья, ассоциированных с дефицитом витаминов. Анализ риска здоровью. 2015; 4: 79–90.
Ustinova O. Yu., Luzhetsky K. P., Valina S. A., Ivashova Yu. A. Hygienic risk assessment of somatic health disorders associated with vitamin deficiency in children. Health risk analysis. 2015; 4: 79–90.
15. Козлов С. Н., Козлов Р. С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: МИА, 2017, 3-е изд.: 400 с.
Kozlov S. N., Kozlov R. S. Modern antimicrobial chemotherapy. Moscow. MIA, 2017, 3rd ed., 400 p.
16. Каннер Е. В., Горелов А. В., Крутихина С. Б. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему. Мед. совет. 2017; 1: 226–230.
Kanner, E. V., Gorelov A. V., Krutikhin, S. B. Antibiotic-associated diarrhea in children: a modern view on the problem. Med. Advice. 2017; 1: 226–230.
17. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Годден Л. Б. Место метабитиков в профилактике и терапии антибиотик-ассоциированной диареи. Фарматека. 2017; 11: 41–45.
Ploskireva A. A., Gorelov A. V., Godden L. B. The place of metabiotics in the prevention and therapy of antibiotic-associated diarrhea. Pharmateca. 2017; 11: 41–45.
18. van Leeuwen R.W., Brundel D.H., Neef C. Prevalence of potential drugdrug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer. 2013; 108: 1071–1078.
19. Raiten D. J. Nutrition and pharmacology: general principles and implications for HIV. Am J Clin Nutr. 2011; 94 (suppl): 1697–1702.
20. Лебедев В. В., Демихов В. Г., Фомина М. А., Демихова Е. В., Кравцова Н. Б., Дмитриев А. В. Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей. Педиатрия. 2018; 97 (5): 47–53.
Lebedev V. V., Demikhov V. G., Fomina M. A., et al. A method of complex evaluation of products of oxidative modification of proteins to determine the safety of two and trivalent peroral iron preparations and their effectiveness in the treatment of iron deficiency anemia in children. Pediatrics. 2018; 97 (5): 47–53.

21. Румянцев А. Г., Захарова И. Н., Чернов В. М., Тарасова И. С., Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Боровик Т. Э., Звонкова Н. Г. Лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: основные принципы и наиболее частые ошибки. *Педиатрия*. 2015; т. 94; № 5: 114–119.
Rumyantsev A. G., Zakharova I. N., Chernov V. M., et al. Treatment of iron deficiency anemia in children and adolescents: basic principles and the most common errors. *Pediatrics*. 2015; 94 (5): 114–119.
22. Martira J., Flanaganb T., Mannb J., Fotakia N. Recommended strategies for the oral administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their biopharmaceutical properties: a review. *J of Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 69: 384–397.
23. Саприна Т. В., Подпорина М. А., Рафикова Ю. С., Михалев Е. В., Лошкова Е. В. Анализ ассоциаций между уровнем адипокинов и инкретиновых гормонов и пищевым поведением у детей и подростков, родившихся недоношенными. *Вопросы диетологии*. 2019; 9 (2): 10–18.
Saprina T. V., Podporina M. A., Rafikova Yu. S., Mikhalev E. V., Loshkova E. V. Analysis of associations between the level of adipokines and incretin hormones and eating behavior in children and adolescents born prematurely. *Vopr of dietetics*. 2019; 9 (2): 10–18.
24. Nazaria M. A., Salamzadeha J., Hajebia G., Gilbertc B. The Role of Clinical Pharmacists in Educating Nurses to Reduce Drug-Food Interactions (Absorption Phase) in Hospitalized Patients. *Iranian J of Pharmaceutical Research*. 2011; 10 (1): 173–177.
25. Щекина Е. Г., Дрогоров С. М. Взаимодействие лекарств и пищи. *Провизор*. 2008; № 19; 3–10.
Shchekina E. G., Drogovoz S. M. Interaction of drugs and food. *Pharmaceutist*. 2008, No. 19, 3–10.
26. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». *Союз педиатров России*. Баранов А. А. и др. М.: ПедиатрЪ, 2018: 96 с.
National program "Vitamin D Deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Ed. by Union of pediatricians of Russia. Baranov A. A. and others M.: Pediatrician, 2018, 96 p.
27. Заячникова Т. Е., Белан Э. Б., Красильникова А. С. Дефицит витамина D в системе «мать-плацента-плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 5: 20–25.
Zayachnikova T. E., Belan E. B., Krasilnikova A. S. Vitamin D Deficiency in the system «mother-placenta-fetus» as a risk factor for disorders of physical and neurological development in premature infants. *RMJ Medical review*. 2019; 5: 20–25.
28. Дурнев А. Д., Жанатаев А. К., Шредер О. В., Середина В. С. Гено-токсические поражения и болезни. *Молекулярная медицина*. 2013; 3: 3–19.
Durnev A. D., Zhanataev A. K., Schröder, O. V., Seredina V. S. Geno-toxic injury and disease. *Molecular medicine*. 2013; 3: 3–19.
29. Новиков П. В. Нутригенетика и нутригеномика — новые направления в нутрициологии в постгеномный период. *Вопросы детской диетологии*. 2012; 10; № 1: 44–52.
Novikov P. V. Nutrigenetics and nutrigenomics — new trends in nutrition in the post-genomic period. *Vopr detsk dietetics*. 2012; 10; No. 1: 44–52.
30. Jensen K., Ni Y., Panagiotou G., Kouskoumvekaki I. Developing a Molecular Roadmap of Drug-Food Interactions. *PLOS Computational Biology*. 2015; 10 (2): e1004048.