

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ВКЛЮЧЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ В СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.А. Киселева, Т.Л. Киселева, А.А. Кочеткова, В.А. Тутельян

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (г. Москва)

Prognostic allergological risk evaluation of plant extracts in herbal medicines and specialized food products for patients with type 2 diabetes

M.A. Kiseleva, T.L. Kiseleva, A.A. Kochetkova, V.A. Tutelyan

Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

С учетом международных рекомендаций по прогностической оценке безопасности растительных препаратов и специализированных пищевых продуктов проведена предварительная информационная оценка потенциальных аллергологических рисков использования 13 лекарственных растений – перспективных источников лекарственных препаратов и фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом. Из 13 наиболее часто используемых в традиционных рецептурных справочниках отечественных лекарственных растений для лечения сахарного диабета прогностически наиболее безопасными источниками фитонутриентов (в части их аллергологических и токсикологических рисков) являются листья и побеги черники обыкновенной.

Ключевые слова: специализированные пищевые продукты, растительные лекарственные препараты, сахарный диабет, черника обыкновенная, аллергологические риски, прогностическая оценка безопасности.

RESUME

In accordance with international recommendations for prognostic safety assessment we analyzed the potential allergic risks of 13 plants which are considered as the most prospective components of herbal products and specialized food products for patients with type 2 diabetes. Among the 13 commonly used medicinal plants for diabetes treatment leaves and shoots of bilberry can be considered as the most harmless sources of phytonutrients from the standpoint of their low allergological and toxicological risks.

Keywords: specialized food products, herbal medicines, diabetes, bilberry, potential allergological risk, predictive safety evaluation.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее широко распространенных социально значимых заболеваний, характеризующихся развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений [5, 6]. Несмотря на несомненные успехи современной эндокринологии и диабетологии, высокое качество используемых при лечении СД препаратов, разработку новых технологий его лечения, уровень инвалидизации и смертности больных существенно не

снижается, а количество заболевших не только не уменьшается, но неуклонно возрастает, причем во всех возрастных группах и социальных слоях населения [5].

Лекарственные растения (ЛР) традиционно используются для лечения СД практически во всех странах и традиционных медицинских системах мира [9, 17, 20, 54, 88] и служат сырьевыми источниками для производства растительных препаратов. На сегодняшний

день доказана также целесообразность их использования в качестве источников микроэлементов для специализированных пищевых продуктов (СПП) оптимизированного состава [15–17, 21, 22]. В то же время имеется значительный массив информации о нежелательных побочных реакциях при применении ЛР [3, 24, 26–28, 30, 37, 44, 78, 97], причем наиболее часто они вызывают аллергические реакции (около 50 видов ЛР) [3, 27].

По современным представлениям, врачи-аллергологи, клинические иммунологи, эндокринологи и другие специалисты должны быть хорошо информированы сами и информировать пациентов о возможных побочных эффектах и реакциях гиперчувствительности при использовании лекарственных и пищевых растений [29], однако тематических научных публикаций, посвященных аллергологическим и другим рискам применения лекарственных растений при сахарном диабете, в доступной литературе нами не обнаружено.

В соответствии с планом научных исследований по гранту Российского научного фонда «Специализированные пищевые продукты с модифицированным углеводным профилем для персонализированной диетотерапии сахарного диабета 2 типа» (14-36-00041) ранее мы провели анализ 550 традиционных растительных антидиабетических рецептов из 66 рецептурных справочников России, Беларуси и Украины и выявили наиболее часто встречающиеся в них растительные ингредиенты сборов, которые предположительно могут служить перспективными источниками фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава для больных сахарным диабетом [18–20]. В результате проведенного исследования нами выявлено 13 наиболее часто используемых растений, входящих более чем в половину рецептурных справочников в составе антидиабетических рецептов (близкородственные официальные виды растений учитывались как один вид) [20].

С учетом гармонизации требований по безопасности лекарственного растительного сырья, действующих в РФ, с требованиями, принятыми в ЕС и США, перед проведением экспериментальных (фармакологических) исследований растительных экстрактов выявленных 13 видов растений мы сочли целесообразным прогностически оценить возможные аллергологические и другие риски их исполь-

зования в качестве источников растительных препаратов и фитонутриентов при разработке специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом.

Целью настоящего исследования является выявление, анализ и обобщение достоверной информации о возможных нежелательных побочных реакциях на растительные экстракты и биологически активные вещества лекарственных растений, которые являются перспективными источниками лекарственных препаратов и микроэлементов для специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом.

В фокусе внимания настоящей работы находились лишь установленные аллергические и другие нежелательные побочные реакции при применении лекарственного растительного сырья и БАВ из него, но не вопросы токсичности, обусловленной экзогенными и эндогенными факторами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили нормативные документы и другие достоверные библиографические источники: научная периодика (PubMed), научные и официальные издания и международные базы данных, содержащие сведения об аллергенах и побочных видах действия лекарственных растений и продуктов на их основе. При оценке аллергологических рисков за основу мы брали информацию из электронной базы данных официального сайта Подкомитета по номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ ВОЗ (WHO/IUIS SubCommittee on Allergen Nomenclature) [24], а также использовали официальные материалы EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) [74, 75, 86, 102], FDA [37], American Herbal Products Association (AHPA) [26]. Использовали следующие методы исследования: описательный количественный, информационный, исторический, аналитический, оценочный.

Актуальность оценки аллергологических и других рисков применения лекарственных растений и продукции на их основе

Проблема пищевой и лекарственной аллергии остается одной из наиболее распространенных практически во всех странах мира и актуальна как для пациентов различных возрастных групп, так и для общества в целом [39, 50, 51, 74, 75].

Эффективность клинических мероприятий по предотвращению пищевой аллергии, по мнению экспертов, до сих пор остается недостаточной и требует специального изучения [51]. Грамотное научно обоснованное взаимодействие со специалистами, назначающими и отпускающими медикаменты (врачами, средним медицинским персоналом, аптечными работниками), а также с лицами, отпускающими пищу и помогающими надлежащему выбору продуктов (с сотрудниками больниц, детских садов, школ, ресторанов и др.), позволяет снизить риск серьезных (в ряде случаев смертельных) реакций на прием пищи и лекарственных средств, в том числе растительного происхождения [51, 73–75].

Информирование врачей и пациентов с риском развития аллергических реакций и/или непереносимости является чрезвычайно важным аспектом профилактики возникновения критических ситуаций как для больных, так и для лиц, считающих себя здоровыми людьми [74, 75]. В последние годы специалисты также уделяют повышенное внимание осведомленности в этой сфере среди государственных служащих, полагая, что это может улучшить процесс принятия решений по вопросам законодательства на местном и государственном уровнях, направленного на повышение безопасности для пациентов и потребителей пищевой продукции [74].

Особое место в процессе повышения безопасности использования природного лекарственного растительного сырья должно отводиться разработкам растительных лекарственных препаратов и специализированных пищевых продуктов на основе пищевых и лекарственных растений, имеющих минимальные аллергологические и другие риски применения в этих категориях медико-фармацевтической и пищевой продукции.

Многочисленные проспективные рандомизированные контролируемые исследования по безопасности использования лекарственных растений, лекарственного растительного сырья и продукции из него позволили накопить определенный массив информации о возможных побочных реакциях с позиций доказательной медицины [26, 44, 97]. Однако до 70 % пациентов, использующих фитотерапию, растительные лекарственные препараты и пищевую продукцию на основе лекарственных растений, не информированы о побочных эффектах ингредиентов растительного проис-

хождения и возможных их взаимодействиях с синтетическими препаратами. Поэтому они не могут оценить потенциальную опасность от их применения [4]. Врач также далеко не всегда имеет возможность учесть все потенциальные риски от применения растительных лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД) к пище и других продуктов на растительной основе [2, 3]. С учетом целесообразности использования лекарственных растений в качестве перспективных источников фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава [9, 17–19, 21, 23], эта проблема становится чрезвычайно актуальной и для диетологии, и для пищевой индустрии.

За рубежом значительный массив информации о нежелательных побочных реакциях при применении лекарственных растений в клинической практике и в составе БАД уже обобщен в виде нескольких монографий [3, 28, 30] и в форме специализированных баз данных, которые постоянно актуализируются [37, 44, 53, 78, 79]. По данным экспертов, среди всех известных нежелательных побочных реакций наиболее часто вызывают аллергические реакции неядовитые пищевые и лекарственные растения (около 50 видов ЛР) [3, 4, 27].

Научно обоснованные сведения о лекарственных растениях, группах биологически активных веществ (БАВ), отдельных БАВ или растительных экстрактах, вызывающих аллергические реакции или усиливающих чувствительность пациентов к другим химическим соединениям, продолжают активно накапливаться. В частности, установлено, что у пациентов, чувствительных к салицилатам, возможно развитие аллергических реакций на препараты ивы белой [94]. Зафиксированы аллергические реакции на кумарины, антоцианины [3] и на продукты метаболизма лигнанов корней лопуха [28]. Показано, что целый ряд терпеновых производных (в том числе из мятного масла [28, 35, 103]) достоверно повышает чувствительность пациентов к различным химическим соединениям [87].

Однако вновь появляющиеся работы пока разрозненны, а их результаты зачастую противоречат ранее опубликованным данным [3], которые, в свою очередь, нуждаются в анализе, обобщении и систематизации. Национальное руководство по аллергологии и иммунологии [1] содержит крайне ограниченный объем информации, связанной с рисками примене-

ния лекарственных растений и продукции на их основе.

Оценка аллергологических рисков в пищевой промышленности в развитых странах становится обязательным элементом разработки и производства пищевых продуктов [40, 73, 74]. Очевидно, что оценка аллергологических и других рисков фитотерапии также должна стать одним из рутинных этапов научно обоснованного лечения и профилактики с использованием лекарственных растений в любых возрастных группах населения, особенно у детей, в том числе при разработке специализированных пищевых продуктов. А создание баз данных по аллергологическим рискам применения лекарственных растений, растительных лекарственных препаратов и специализированной пищевой продукции на их основе является сегодня актуальной задачей медико-фармацевтических наук.

Оценка потенциальных аллергологических и других рисков применения лекарственных растений при лечении сахарного диабета

В результате анализа 550 традиционных растительных антидиабетических рецептов из 66 рецептурных справочников России, Беларуси и Украины нами было выявлено 13 наиболее часто используемых растений, входящих более чем в половину из изученных традиционных справочников в составе антидиабетических рецептов [20]. Результаты проведенной прогностической информационной оценки потенциальных аллергологических рисков использования этих 13 видов растений как перспективных источников фитонутриентов при разработке специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом сведены нами в табл. 1.

Сравнительный анализ собственных результатов исследования с Номенклатурой аллергенов WHO/IUIS позволил установить, что из 13 исследуемых видов растений на сегодняшний день только 2 вида включено в эту базу [24]: фасоль обыкновенная – *Phaseolus panus* L. и земляника садовая (клубника) – *Fragaria ananassa* (Strawberry) (табл. 1). Не обнаружено в Номенклатуре информации об 11 растениях из 13 исследуемых.

Сравнительный анализ с данными о пищевых аллергенах. Из исследуемых 13 видов растений 7 видов включено в Национальное руководство по аллергологии и иммунологии [1]. Из них к пищевым аллергенам отнесено 4 вида –

овес посевной, цикорий обыкновенный, мята перечная, фасоль обыкновенная (белая, красная, стручковая и спаржевая (вьющаяся) [1].

Имеются данные о развитии анафилаксии и анафилактического шока [28, 93] после перорального употребления отвара корня лопуха (табл. 1). В эксперименте *in vitro* лигнан арктиин подвергается расщеплению (по гликозидной связи) с образованием агликона арктигенина [28, 80]. Его деметилирование в кишечнике крыс на 3"-положение создает вторичный метаболит 2-(3",4"-дигидроксibenзил)-3-(3',4'-диметил-бутиролактон), который, возможно, является причиной анафилактических реакций [28].

Описано также значительное число побочных эффектов и реакций гиперчувствительности при применении зверобоя, аллергические и псевдоаллергические (неиммунологические) реакции (особенно у детей до 3 лет) при приеме земляники ананасной и лесной (табл. 1).

Анализ рисков перекрестных аллергических реакций. В Национальном руководстве по аллергологии и иммунологии перекрестные аллергические реакции описаны для 5 из 13 исследуемых видов (овес посевной, мята перечная, шиповник (разные виды), одуванчик лекарственный, фасоль обыкновенная) [1].

Проведенный нами анализ потенциальных рисков перекрестных аллергических реакций позволил установить, что из 13 исследуемых видов отечественных лекарственных растений (перспективных источников фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом), включенных в табл. 1, к семейству Астровых (Сложноцветных) – относится 3 растения, к семействам Бобовых и Розоцветных – по 2 растения, к семействам Брусничных, Зверобойных, Злаковых, Крапивных, Хвощовых и Яснотковых – по 1 растению.

Из перечисленных семейств наиболее неблагоприятный аллергологический прогноз имеется для представителей семейства Астровых. В официальных документах ВОЗ присутствуют указания на перекрестные аллергические реакции между ингаляционными и пищевыми аллергенами различных представителей этого семейства [43, 103]. В настоящем исследовании к нему принадлежит 3 вида растений: одуванчик лекарственный – *Taraxacum officinale* Wigg.s.l., лопух большой – *Arctium lappa* L., цикорий обыкновенный – *Cichonum intubus* L.

Возможные аллергические и другие риски при применении наиболее популярных растений из традиционных антидиабетических рецептов (по убыванию частоты использования растений в 66 рецептурных справочниках России, Беларуси и Украины)

№	Русское и латинское название растения и семейства	Возможные аллергические реакции при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов	Примечание: предостережения и противопоказания к применению
1	2	3	4
1	Черника обыкновенная <i>Vaccinium myrtillus</i> L. Сем. Брусничные – Vacciniaceae	В очень больших дозах препараты плодов могут вызывать кожные проявления аллергии [3].	Препараты плодов малотоксичны, но в очень больших дозах могут вызывать функциональные нарушения ЖКТ [3].
2	Фасоль обыкновенная <i>Phaseolus nanus</i> L. <i>Phaseolus vulgaris</i> (L.) Savi var. <i>nana</i> Ach. Сем. Бобовые – Fabaceae	Фасоль: белая, красная, стручковая и спаржевая (выошьяся) -относится к пищевым аллергенам [1]. Имеется риск развития перекрестных аллергических реакций у пациентов при наличии сенсибилизации к сое, арахису и другим бобовым [1]. Выявленные алергокомпоненты: Pha v 3. Биохимическое название: non-specific lipid transfer protein type 1, молекулярная масса 8,8–9,0 кДа [24].	Помимо индивидуальной непереносимости, других противопоказаний к применению створок фасоли в доступных библиографических источниках не обнаружено.
3	Крапива двудомная <i>Urtica dioica</i> L. Крапивные – Urticaceae	Имеются сообщения о кожных проявлениях аллергии [99, 103], в том числе уртикарной сыпи [3]. Корни, листья и трава противопоказаны при аллергических реакциях на растения семейства Urticaceae (Крапивные) [103].	В связи с возможным влиянием на метаболизм андрогенов и эстрогенов, применение корней крапивы во время беременности и лактации, а также для лечения детей в возрасте до 12 лет противопоказано [3, 7, 8, 103]. Имеются сообщения о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе и тошнота [99, 100, 103]. С осторожностью при склонности к гиперкоагуляции [8], заболеваниях ЖКТ [3].
4	Одуванчик лекарственный <i>Taraxacum officinale</i> Wigg.s.l. Сем. Астровые – Asteraceae	Имеются сообщения об аллергических реакциях [3], включая анафилаксию и контактный дерматит [33, 34, 61, 64]. Потенциальными аллергенами могут являться в т.ч. горечи терпеноидной структуры [7]. Подтверждены алергологические риски у пациентов при наличии аллергии на пыльцу полыни и амброзии [1]. Отмечена перекрестная чувствительность у отдельных лиц с аллергией на пыльцу других растений семейства Астровых (Сложноцветных) [43, 103].	Препараты малотоксичны [3, 103]. Противопоказаны при билиарной обструкции, непроходимости кишечника, остром холецистите [103], острых заболеваниях желудка и 12-перстной кишки [8]. Могут вызвать повышение кислотности желудочного сока (горечи) [30, 103]. Применения следует избегать при дискинезии желчевыводящих путей и нарушениях моторики кишечника [7]. Возможно уменьшение всасывания ципрофлоксацина со снижением его концентрации в плазме [3].
5	Шиповник майский (коричный) и др. виды – <i>Rosa majalis</i> Herrn. – (<i>Rosa cinnamomea</i> L.) Сем. Розоцветные – Rosaceae	Прием в дозах, превышающих терапевтические, или длительное применение провоцируют аллергические реакции. Риск их появления возрастает на фоне лечения антибактериальными препаратами или препаратами сульфаниламидного ряда [7]. Отмечена перекрестная чувствительность у лиц с аллергией на другие растения семейства Розоцветных (яблоки) [1]. Описаны аллергические реакции при приеме в составе Сборов витаминных № 1 и № 2, а также сиропа плодов шиповника [7].	Плоды (настой) противопоказаны при гиперацидных гастритах, тромбофлебитах, эндокардитах, недостаточности кровообращения (в высоких дозах способствуют появлению отеков) [8]; отвар корней и спиртовая настойка плодов – при гипертонической болезни [7, 8]. Рекомендуемая профилактическая доза вит. С – 45–60 (до 70) мг в сутки [7]. В чрезвычайно высоких дозировках витамин С обладает тератогенным действием, в завышенных - способствует образованию конкрементов и повышает риск тромбофлебитов, кровотечений в акушерско-гинекологической практике [7]. Настой плодов и препараты аскорбиновой кислоты не назначают в высоких дозировках при гиперацидных гастритах, тромбофлебитах, эндокардитах, недостаточности кровообращения. Длительный прием противопоказан при гипертонической болезни [8], может спровоцировать рецидивы флебитов [7].
6	Земляника лесная – <i>Fragaria vesca</i> L. Сем. Розоцветные – Rosaceae	Описаны аллергические реакции (особенно у детей до 3 лет) при приеме земляники ананасной и лесной, проявляющиеся как правило рецидивирующей крапивницей и кожным зудом [8]. Ангиоотек может быть спровоцирован даже запахом земляники [7]. Земляника и клубника часто вызывают псевдоаллергические (неиммунологические) реакции за счет гистаминолибераторов, гистамина и ароматических веществ [1]. Выявленные алергокомпоненты: Fga a 1. Биохимическое название: Pathogenesis-related protein PR-10, Bet v 1 family member, молекулярная масса 18 кДа. Fga a 3. Биохимическое название: Non-specific lipid transfer protein type 1 (nsLTP1), молекулярная масса 9 кДа. Fga a 4. Биохимическое название: Profilin, молекулярная масса 13 кДа [24].	Плоды противопоказаны при гиперацидных состояниях, печеночных и почечных коликах, аппендиците [7]. В больших дозах не рекомендуется беременным и детям. С осторожностью – при повышенной кислотности желудочного сока, рецидивирующих печеночных и почечных коликах [8]. Рекомендуемая доза бета-каротина 30–300 мг для взрослых и 15–150 мг для детей [7]. По некоторым данным, земляника и препараты из нее вообще не рекомендуются беременным [7].
7	Лопух большой – <i>Arctium lappa</i> L. Сем. Астровые – Asteraceae	Возможно развитие системных аллергических реакций (анафилактический шок, ангиоотек) и реакций со стороны органов дыхания (удушье) на фоне перорального применения извлечений из корня лопуха [28]. Отмечена перекрестная чувствительность у отдельных лиц с аллергией на пыльцу других растений семейства Астровых (Сложноцветных) [43].	Плоды противопоказаны при диарее [8].

Таблица 1 (продолжение)

№	Русское и латинское название растения и семейства	Возможные аллергические реакции при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов	Примечание: предостережения и противопоказания к применению
1	2	3	4
8	Мята перечная – <i>Mentha piperita</i> L. Сем. Яснотковые – Lamiaceae	Трава относится к пищевым аллергенам, возможны перекрестные реакции с шалфеем [1]. Описаны системные аллергические реакции при приеме мятного масла внутрь: анафилактический шок, ангионевротический отек, а также реакции со стороны органов дыхания (бронхоспазм, удушье) [7, 28, 32, 68]. Аллергические реакции на пероральный прием мятного масла (в том числе в составе сложных смесей и продуктов) могут проявляться также в виде высыпаний на коже, в т.ч. уртикарных, кожного зуда, головной боли, головокружений, диспепсии, дизурии [7, 28, 32, 68]. Мятное масло, как и другие эфирные масла, вызывают аллергические реакции не только при пероральном приеме, но и при контакте с кожей и слизистыми: контактные дерматиты, рецидивирующие афтозные стоматиты [7, 28, 41, 47, 71, 82, 103]. Описана гиперчувствительность к мятному маслу и ментолу при наружном применении [35, 45, 92, 103], а также повышенная индивидуальная чувствительность. Помимо ментола, сенсибилизаторами могут служить другие терпеновые производные мяты, например, -пинен, дипентен, фелландрена и др. [28, 35].	Противопоказания для приема препаратов листьев и травы: беременность, детский возраст до 5 лет [7, 8, 30, 103]. Без медицинского наблюдения не следует применять пациентам с желчнокаменной болезнью и гастритом, беременным женщинам [30, 103]. Мятное масло противопоказано при воспалительных заболеваниях ЖКТ или желчного пузыря и при нарушениях функции печени [30, 103]. При передозировке любых препаратов мяты возможно появление реакций со стороны пищеварительной системы (тошнота), органов дыхания (бронхоспазм, удушье) и сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, гипотония, брадикардия) и центральной нервной системы (судороги, тремор, атаксия) [7, 8, 28, 32, 68]. Побочные эффекты: изжога, усиление менструальных кровотечений [3]. Все лекарственные формы (в т.ч. эфирное масло) в больших дозировках угнетают ЦНС [8]. В стоматологии чрезмерное длительное использование продукции на основе мяты ассоциировано со стоматитами и гипертрофией сосочков на языке [28, 91].
9	Цикорий обыкновенный – <i>Cichorium intubus</i> L. Сем. Астровые – Asteraceae	Относится к пищевым аллергенам [1]. Отмечена перекрестная чувствительность у лиц с аллергией на пыльцу других растений семейства Астровых (Сложноцветных) [43].	Противопоказаний к применению в доступной литературе не выявлено.
10	Зверобой продырявленный (обыкновенный) – <i>Hypericum perforatum</i> L., Зверобой пятнистый (четырёхгранный) – <i>Hypericum maculatum</i> Crantz (H. quadrangulum L.) Сем. Зверобойные – Hypericaceae	Имеются сообщения о наличии значительного числа побочных эффектов и реакций гиперчувствительности при применении зверобоя [29]. Аллергические реакции наиболее часто проявляются в виде кожного зуда [7]. Любые извлечения из травы противопоказаны в случаях известной аллергии к растениям семейства Clusiaceae (Клюзиевые) [103]. Причиной появления выраженных аллергических реакций может служить одновременный прием препаратов зверобоя с антибактериальными средствами [7]. За счет ускорения биотрансформации антигистаминных лекарственных средств на фоне препаратов зверобоя возможно ослабление их противоаллергического эффекта [3].	Противопоказания: беременность, лактация [3]. На фоне приема препаратов следует избегать методов лечения с использованием ультрафиолета или длительного пребывания под прямыми солнечными лучами из-за возможной фотосенсибилизации [30, 103]. Также вследствие фотосенсибилизирующей активности конденсированных производных антрацена при приеме в летнее время могут возникать ожоги и кожные эритемы [8]. Длительный прием и передозировка препаратов могут привести к развитию артериальной гипертензии (сосудосуживающее действие), обострению хронических заболеваний ЖКТ, возникновению стойких запоров (дубильные вещества) и нарушению биоценоза кишечника (выраженная бактерицидная активность), особенно у лиц пожилого возраста. С осторожностью – при желчнокаменной болезни, хронических болезнях почек [8].
11	Хвоц полевой – <i>Equisetum arvense</i> L. Сем. Хвощовые – Equisetaceae	Возможно появление дерматитов при применении препаратов хвоща на фоне диеты с высоким содержанием холестерина [52, 103]. Препараты не используют вновь после появления реакции гиперчувствительности к ним [103].	Препараты противопоказаны при беременности (утеротоническое действие) [12, 103], острых и хронических заболеваниях почек в период обострения (раздражают почечную паренхиму) [8, 10, 11, 103], отеках при заболеваниях сердца и почек [3]. По другим данным (открытое неконтролируемое клиническое исследование) [14, 103], напротив, позитивный эффект (усиление диуреза при приеме сока из травы в дозе 1 ст. ложка 3 раза в день) был получен у пациентов с сердечной недостаточностью и отеками. В том же исследовании использовали настой (15 г сырья в 180 мл воды) в дозе 1 ст. л. через каждые 2 ч при водянке; диурез усилился более чем у 50 % пациентов [14, 103]. Однако в любом случае пациентам с отеками, вызванными сердечной и почечной недостаточностью, не рекомендуется ирригационная терапия [14, 103]. Препараты не применяют без наблюдения врача более 6 недель (могут вызвать симптомы диспепсии) [46, 103]. Не рекомендуется прием больших количеств травы и препаратов хвоща на фоне диеты с высоким содержанием холестерина [63, 103]. Свежую и высушенную траву и порошки из нее не следует использовать кормящим матерям и в педиатрии [103] из-за содержания неорганических кремниевых компонентов и алкалоидов [38, 103]. Без консультации врача не используют для добавления в ванну даже при значительных поражениях кожи, а также острых поражениях кожи неизвестной этиологии, серьезных лихорадочных и инфекционных заболеваниях, сердечной недостаточности и гипертензии [46, 103]. Особая осторожность необходима при любых заболеваниях, связанных с серьезным нарушением деятельности и воспалениями почек (нефрит, нефроз) [10, 11, 103].

Таблица 1 (продолжение)

№	Русское и латинское название растения и семейства	Возможные аллергические реакции при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов	Примечание: предостережения и противопоказания к применению
1	2	3	4
12	Овес посевной – <i>Avena sativa</i> L. Сем. Злаковые – Poaceae (Gramineae)	Относится к пищевым аллергенам [1]. Имеется аллергологический риск у лиц с аллергическими реакциями на злаки, пыльцу злаковых трав, а также на растения семейства Крестоцветных (Капустных) и Лилейных (перекрестные аллергические реакции) [1]. Возможны негативные реакции у пациентов с сенситизацией к глютену [3]. Витамин В12 усиливает аллергические реакции, вызываемые витамином В1 [7].	Противопоказания: непереносимость глютена [3]. Настойка из травы противопоказана при острой сердечной и почечной недостаточности [8].
13	Галега (козлятник лекарственный) – <i>Galega officinalis</i> L. Сем. Бобовые – Fabaceae	В доступных библиографических источниках данных не выявлено.	Показано гипотензивное и нейротоксическое действие гуанидинового алкалоида галегина [56].

Поскольку в диетотерапию сахарного диабета обычно включают популярные пищевые растения этого семейства (подсолнечник, артишок, топинамбур, салат-латук и др.), при создании специализированных пищевых продуктов следует учитывать возможность возникновения перекрестных аллергических реакций у пациентов. Особую осторожность следует соблюдать и при использовании у больных сахарным диабетом фитотерапии с применением препаратов из весьма популярных представителей этого семейства: ромашки аптечной и безъязычковой, тысячелистника, арники, череды, расторопши, полыни, пижмы, василька, мать-и-мачехи, календулы, сушеницы, девясила, эхинацеи, бессмертника и многих других. Применение пищевой и лекарственной продукции на основе трех исследуемых в настоящей работе растений (одуванчика, лопуха и цикория) должно осуществляться с осторожностью для пациентов с аллергическими реакциями на пыльцу Астровых (Сложноцветных), например, полыни, амброзии, одуванчика, а также популярных садовых растений, принадлежащих к этому семейству – астр, хризантем, георгинов и др.

Одним из потенциально значимых растительных аллергенов, включенных в Номенклатуру WHO/IUIS [24], является фасоль обыкновенная (сем. Бобовые) – все ее подвиды, сорта и формы. Как и у других представителей семейства Бобовых, при использовании фасоли имеется высокий риск развития перекрестных аллергических реакций у лиц, сенситизированных к сое, арахису и другим бобовым [1]. Поэтому, несмотря на высокую частоту традиционного применения створок фасоли в антидиабетических рецептурах [20], перспективность широкого использования ее

галеновых экстрактов в составе специализированных пищевых продуктов, по-видимому, будет невысока. Использование же индивидуальных БАВ гипогликемического действия, выделенных из створок фасоли, потребует специальных исследований. К семейству Бобовых также относится и алкалоидоносное растение галега лекарственная, или козлятник, обладающее в том числе нейротоксичным действием (табл. 1).

Третью строку в перечне наиболее популярных ингредиентов традиционных антидиабетических рецептур занимает крапива двудомная. Прогностические аллергологические риски применения крапивы значительно менее значимы по сравнению с представителями семейства Астровых и Бобовых, поскольку перекрестные аллергические реакции на корни, листья или траву крапивы возможны только при наличии аллергии на другие растения семейства *Urticaceae* (Крапивные) [103]. К числу используемых растений в официальной и традиционной отечественной медицинской практике относится лишь 3 представителя этого семейства: крапива глухая (яснотка), крапива жгучая и сама крапива двудомная. Близко к семейству крапивных стоит семейство ильмовых, или вязовых (*Ulmaceae*), представители которого не имеют ни пищевого, ни лекарственного значения – вяз гладкий (*Ulmus laevis*), вяз шершавый, или ильм (*Ulmus scabra*), и вяз равнинный, или берест (*Ulmus campestris*).

Исследуемые представители семейства Розоцветных (шиповник, земляника) способны вызывать перекрестные аллергические реакции у лиц с аллергией на другие растения семейства Розоцветных (например, яблоки, персики) [1]. Представители семейства Розо-

цветных широко применяются не только как пищевые растения, но и в качестве источников лекарственного растительного сырья, используемого в том числе при лечении сахарного диабета (цветков и плодов боярышника, цветков лабазника вязолистного, корневищ и корней кровохлебки, корневищ лапчатки и сабельника, плодов рябины и др.)

Десятку наиболее популярных лекарственных растений традиционных антидиабетических рецептов замыкает зверобой продырявленный (в некоторых рецептурах – зверобой четырехгранный). Однако, по данным ВОЗ, любые извлечения из травы зверобоя противопоказаны при наличии аллергических реакций на растения семейства Clusiaceae (Клюзиевые) (син.: Камеденосные) [103], близкого к Зверобойным, с которым часто объединяется. В последнее время некоторые тропические представители этого семейства стали чаще употребляться в пищу жителями нашей страны в связи с расширением туристической географии (например, мангостан и антильский абрикос).

Высокий риск развития перекрестных аллергических реакций существует для растений семейства Злаковых, в частности, овса посевного (табл. 1), в случае наличия сенсибилизации к другим злакам (рису, пшенице, ржи и др.) или пыльце злаковых трав, а также к растениям семейств Крестоцветных (Капустных) и Лилейных. У пациентов с непереносимостью глютена возможно развитие негативных реакций при приеме препаратов или употреблении пищевых продуктов на основе овса [3].

Анализ токсикологических рисков и рисков побочных реакций. Анализ современной специализированной литературы, посвященной вопросам токсичности, побочных эффектов и противопоказаний к применению наиболее часто используемых в традиционных антидиабетических рецептурах лекарственных растений, а также БАВ и экстракционных извлечений из них позволил установить следующее.

Черника обыкновенная (Vaccinium myrtillus L.). Токсичность и побочные действия листьев, побегов и плодов не установлены и не описаны, ограничения по применению отсутствуют. Злоупотребление плодами может ухудшить состояние пациентов с нарушениями моторики кишечника и дискинезиями желчевыводящих путей по гипокинетическому типу [8]. В эксперименте препараты черники ингибируют полипептид, транспортирующий органические

анионы В (ОАТР-В или SLCO2B1), что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов ОАТР-В (репаглинида в плазме) [3].

Антоциановые производные плодов черники тормозят агрегацию тромбоцитов у животных и человека. У животных при введении внутрь в дозе 5–400 мг/кг антоцианиды (антоцианозиды) вызывают кровотечения, выраженность которых возрастает с увеличением дозы [3, 31, 85]. У здоровых добровольцев антоцианины (препарат Myrtocyan) в дозе 480 мг угнетают агрегацию тромбоцитов в течение длительного времени [70]. Другие виды побочного действия, противопоказания к применению и возможные алергологические риски при применении черники в составе готовых препаратов и пищевых продуктов представлены в табл. 1 (колонка 4).

Фасоль обыкновенная (Phaseolus nanus L. Phaseolus vulgaris (L.) Savi var. nana Ach.). Может провоцировать неиммунологические реакции за счет афлатоксинов в семенах (бобах фасоли). Семена противопоказаны при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения; долго перевариваются, усиливают образование газов в кишечнике. Чрезмерное употребление в пищу ведет к метеоризму, нарушениям сна. У некоторых сортов (к.п. с яркими цветками) в сыром виде семена слабоядовиты [8]. Помимо индивидуальной непереносимости, других противопоказаний к применению створок фасоли в доступных библиографических источниках не обнаружено.

Крапива двудомная (Urtica dioica L.). Взаимодействие с другими лекарственными средствами не описано [Булаев, 2013]. Применение листьев следует строго дозировать при склонности к гиперкоагуляции, а длительный прием в высоких дозах способствует прогрессированию тромбофлебитов и артериальной гипертензии [7]. По некоторым данным, ограничением к длительному применению в высоких дозах является атеросклероз [7, 8].

Не применяют в качестве кровоостанавливающего при кровотечениях, связанных с кистами и полипами эндометрия, доброкачественными опухолями матки и ее придатков [7, 8]. Побочные эффекты: раздражение слизистой оболочки желудка, кожные высыпания, периферические отеки, олигурия [3]. Имеются данные о зарегистрированных нежелательных побочных реакциях для кумаринов и аскорби-

новой кислоты [3, 27, 59]. Другие виды побочного действия крапивы, противопоказания к применению и возможные риски при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов представлены в табл. 1 (колонка 4).

Одуванчик лекарственный (Taraxacum officinale Wigg.s.l.). Препараты усиливают эффект диуретиков, уменьшают всасывание ципрофлоксацина, что сопровождается снижением его концентрации в плазме [3]. В частности, снижение максимальной концентрации ципрофлоксацина отмечалось у крыс, которые одновременно получали перорально (2,0 г/кг веса тела) водный экстракт цельного растения и (20,0 мг/кг веса тела) ципрофлоксацин [103, 105].

Препараты малотоксичны [3], но длительный их прием приводит к повышению свертываемости крови [7]. Как и другие источники горечей, одуванчик может стимулировать секрецию и повышать кислотность желудочного сока, провоцировать боли в эпигастриальной области, усиливать перистальтику кишечника [7, 30, 103], поэтому препараты из него не назначают при острых и в период обострения хронических гастродуоденитов [8]. Имеются данные о зарегистрированных нежелательных побочных реакциях для кумаринов [3, 27, 59]. Другие виды побочного действия одуванчика, противопоказания к применению и возможные риски при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов представлены в табл. 1 (колонка 4).

Шиповник майский (коричный) и др. виды (Rosa majalis Herrn., Rosa cinnamomea L.). При длительном применении препаратов шиповника в дозах выше терапевтических существует риск развития гепатита, гипокоагуляции и кровотечений [7].

Отвар плодов может служить причиной появления отеков у больных с заболеваниями сердца. Продолжительное употребление при артериальной гипертензии может препятствовать снижению артериального давления (эффект «запирания») даже на фоне приема антигипертензивных лекарственных препаратов [7]. В клинике после трех недель приема у пациентов отмечено увеличение концентрации ионов калия и натрия в сыворотке крови одновременно. После 6 недель достоверно возросла концентрация глюкозы в плазме и уменьшилось время свертывания крови, появились зуд, кожные высыпания, слабость [7].

Отвар из плодов (за счет высокого содержа-

ния органических кислот) повреждает эмаль зубов, а сироп может вызывать метеоризм [7].

Как и отвар, настой плодов и препараты аскорбиновой кислоты не назначают в высоких дозировках при гиперацидных гастритах, тромбозах, эндокардитах, недостаточности кровообращения. Длительный прием противопоказан при гипертонической болезни [8].

Аскорбиновая кислота и продукты, ее содержащие, могут ослаблять действие некоторых лекарственных средств, например, комбинированных оральных контрацептивов, и снижать усвояемость витамина В12; повышают всасывание железа, но связывают ионы цинка и меди в организме [7]. Прием антиоксидантов (вит. С, Е) в высоких дозах может быть ассоциирован с увеличением риска преждевременного разрыва плодного пузыря у беременных [13, 96]. При наличии хронических болезней почек избыточное потребление витамина С может усиливать кристаллургию и способствовать образованию конкрементов [7]. В чрезвычайно высоких дозировках витамин С обладает тератогенным действием, в завышенных – способствует образованию конкрементов и повышает риск тромбозов, кровотечений; рекомендуемая профилактическая доза – 45–60 (до 70) мг в сутки [7]. Бета-каротин в высоких дозах эмбриотоксичен и противопоказан беременным; рекомендуемая доза – 30–300 мг для взрослых и 15–150 мг для детей [7].

Другие предостережения и противопоказания к применению плодов шиповника представлены в табл. 1 (колонка 4).

Земляника лесная (Fragaria vesca L.). При приеме ягод и препаратов из них натошак возможно появление тошноты, болей в животе [7].

Терпеновые производные могут увеличивать чувствительность пациентов к различным химическим соединениям [87]. Бета-каротин в высоких дозах эмбриотоксичен и противопоказан беременным; рекомендуемая доза – 30–300 мг для взрослых и 15–150 мг для детей [7]. Другие виды побочного действия земляники, противопоказания к применению и возможные риски при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов представлены в табл. 1 (колонка 4).

Лопух большой (Arctium lappa L.). Описаны случаи легкого отравления (слабость, головокружение, сухость во рту, затуманенное зрение, мидриаз, задержка мочи, спутанность сознания) после употребления отвара корня лопуха [28, 89]. Плоды противопоказаны при

диарее [8]. При местном применении корня в качестве пластыря или повязки возможно появление контактного дерматита [28, 90].

Мята перечная (Mentha piperita L.). В эксперименте препараты мяты перечной ингибируют СYP1A2, СYP2C8, СYP2C9, СYP2D6, СYP3A4, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов указанных изоферментов цитохрома P450 [3, 28]. В высоких дозировках (существенно превышающих терапевтические) препараты из листьев угнетают ЦНС, однако в некоторых случаях вызывают бессонницу. При передозировке в течение длительного времени описано появление симптомов недержания мочи [7].

Терпеновые производные могут увеличивать чувствительность пациентов к различным химическим соединениям [87]. В эксперименте масло мяты перечной снижает эффективность амфотерицина в отношении *Candida albicans*, но усиливает антибактериальное действие нитрофурантоина в отношении энтеробактерий [3]. В эксперименте интрагастральное введение мятного масла (100 мг/кг) ежедневно в течение 28 дней вызывало гистопатологические изменения в белом веществе мозга у крыс, при этом нарушений поведенческих реакций и появления клинической симптоматики не установлено [98, 103].

При превышении терапевтических дозировок мятного масла и ментола в литературе описаны: диспепсии, высыпания на коже, зуд, брадикардия, головная боль, тремор мышц и атаксия [28, 32, 45, 62, 67, 68, 82, 84, 103]. При применении препаратов, содержащих ментол или мятное масло, не имеющих специального пленочного покрытия, возможна изжога, особенно у пациентов, страдающих рефлюкс-эзофагитом [28, 41, 103]. При пероральном приеме эфирного масла отмечены рецидивирующие миалгии [103, 104]. Другие виды побочного действия мяты и индивидуальных БАВ из нее, противопоказания к применению и возможные риски при применении в составе готовых препаратов и пищевых продуктов представлены в табл. 1 (колонка 4).

Цикорий обыкновенный (Cichorium intubus L.). Токсичных явлений при приеме цикория и препаратов на его основе не описано.

Зверобой продырявленный, или обыкновенный (Hypericum perforatum L.), *Зверобой пятнистый, или четырехгранный (Hypericum maculatum Crantz (H. quadrangulum L.)*. Экстракт зверобоя – сильный индуктор СYP3A4

в гепатоцитах и энтероцитах кишечника, что показано в эксперименте *in vitro* (на микросомах печени человека), *in vivo* (мыши, крысы, кролики, мини-свиньи) и в клинике [3]. Совместное применение экстракта зверобоя с лекарственными средствами-субстратами СYP3A4 приводит к снижению эффективности данных ЛС за счет ускорения их биотрансформации (комбинированные оральные контрацептивы; иммунодепрессанты; статины; блокаторы медленных кальциевых каналов, некоторые цитостатики). Индуцируя СYP2C9, экстракт зверобоя способен снижать концентрацию лекарственных средств-субстратов СYP2C9: нестероидных противовоспалительных средств, производных сульфонилмочевины, флувастатина и др., что особенно клинически значимо для пероральных антикоагулянтов (ослабление эффекта). Индуцируя еще целый ряд ферментов, экстракт зверобоя снижает концентрацию лекарственных средств-субстратов различных классов препаратов [3].

При совместном применении экстракта с антидепрессантами группы ингибиторов обратного захвата серотонина, возможно проявление маниакальной симптоматики [3]. Если лечение проводится вне врачебного наблюдения, то комбинирование экстракта зверобоя с другими стандартными антидепрессантами (трициклическими антидепрессантами или флуоксетином и др.) также не рекомендуется [103].

Не рекомендуется одновременный прием зверобоя и ингибиторов протеазы или ингибиторов нуклеозидной обратной транскриптазы при лечении ВИЧ-инфекции, поскольку совместное применение может привести к падению концентрации антиретровирусного препарата ниже оптимального, как следствие – к снижению противовирусной активности и развитию резистентности [83, 103].

На основании анализа 29 достоверных публикаций результатов исследований лекарственного взаимодействия экстракта зверобоя с различными классами препаратов Barceloux D.G. составил сводную таблицу и обзор, пригодный для оценки возможных рисков применения экстракта зверобоя [28].

Доказаны следующие побочные эффекты: фотодерматиты, утомляемость (до 5%), головная боль (до 7%), нарушение функции ЖКТ [3]. Анализ фоточувствительности показал, что порог повышенного риска находился на уровне суточной дозы 2–4 г экстракта (ок. 5–10 мг гиперицина) [28, 95].

При длительном употреблении препараты вызывают стойкое сужение просвета кровеносных сосудов, что может приводить к развитию атеросклероза и артериальной гипертензии [7, 8]. После 3-недельного приема настоя травы отмечено увеличение концентрации ионов калия и натрия в сыворотке крови одновременно. Выраженные изменения развиваются на 8-й неделе приема: повышается свертываемость крови и уровень глюкозы в крови, существенно нарушается электролитный баланс [7].

При элиминации через почки препараты могут раздражать почечную паренхиму, провоцируя обострение хронических болезней почек. Не рекомендуется принимать в качестве единственного компонента при гломерулонефрите, однако, допускается применение в составе сборов [7]. Препараты обладают холекинетическим действием, поэтому противопоказаны при желчнокаменной болезни. Могут вызвать неприятные ощущения в области печени и желчного пузыря, горечь во рту, снижение аппетита [7].

У женщин выявлено большое число лекарственных взаимодействий с препаратами и другой продукцией лечебно-профилактического свойства на основе зверобоя [97]. Имеются сообщения о появлении у них на фоне приема препаратов признаков вирилизации [7]. По некоторым данным, негативное влияние препаратов на клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может инициировать развитие новообразований, влияние на тургор кожи – появление морщин [7].

Терпеновые производные могут увеличивать чувствительность пациентов к различным химическим соединениям [87]. Гиперицин вызывал тяжелую кожную фотосенсибилизацию (в клинических испытаниях у ВИЧ-инфицированных лиц) в дозе до 0,5 мг/кг два раза в неделю у 11 из 23 пациентов [28, 49]. Токсическая реакция проявляется в виде эритематозной сыпи. Отмечены также другие побочные реакции [28].

Гиперфорин является ответственным за активацию изофермента CYP3A4 (при приеме экстракта зверобоя) [28, 69] и соответствующие виды действия (снижение эффективности препаратов, метаболизирующихся с его помощью) [28, 81]. Важно, что прием в течение 3 дней не приводит к клинически значимым изменениям активности CYP3A4 или CYP2D6 [28, 65], но 14-дневный курс в дозе 900 мг экстракта в день снижает биодоступность ряда препаратов уже

на 39 % [28, 101]. Причем, индукция CYP3A4 после перорального приема выше, чем после внутривенного введения [28, 36]. Гиперфорин также вызывает индукцию CYP2C19, который катализирует метаболизм трициклических антидепрессантов [28, 55]. Взаимодействие зверобоя и дигоксина зависит от дозы и способа приготовления экстракта зверобоя, точнее от концентрации гиперфорина [28, 72].

При длительном употреблении препаратов зверобоя:

- дубильные вещества могут вызывать атрофию слизистой оболочки желудка, снижение ее секреторной функции, способствовать возникновению запоров [7];

- антраценпроизводные – раздражение слизистой оболочки кишечника, диарею, абдоминальные боли [8].

При бесконтрольном применении препаратов зверобоя в высоких дозах гиперозид (гликозид кверцетина) может провоцировать нарушения сердечного ритма и колебания артериального давления [7]. Другие предостережения и противопоказания к применению зверобоя представлены в табл. 1 (колонка 4).

Хвощ полевой (Equisetum arvense L.). По данным Европейской Комиссии Е [Цит. по: Булаев, 2013], побочные эффекты от применения травы и ее взаимодействия не описаны.

По другим данным, препараты из травы хвоща могут раздражать паренхиму почек, поэтому противопоказаны при беременности [12, 103]. Утеротоническое действие метанольного экстракта травы выявлено в опытах на изолированном препарате матки самок крыс в концентрации 5 мг/мл *in vitro* [76, 103]. Метанольный экстракт травы в средней эффективной дозе 20 µg/ml вызывал цитотоксическое действие на клеточной линии лейкемии человека (L1210) [60, 103]. Водный экстракт (10 %) и метанольный экстракт в концентрации 50 µg/ml не проявили цитотоксического действия на клетки HeLa и клеточную культуру CA-9KB, соответственно [25, 77, 103].

Диуретический эффект хвоща является следствием раздражения эпителия почечных канальцев, что обуславливает ряд противопоказаний к применению, в частности, хронические болезни почек в стадии обострения, а также выраженная сердечная недостаточность [7]. Однако в открытом неконтролируемом клиническом исследовании [14, 103], напротив, был получен позитивный эффект (усиление диуреза при приеме сока из травы в дозе 1 ст.

ложка 3 раза в день) у пациентов с сердечной недостаточностью и отеками. В том же исследовании использовали настой (15 г сырья в 180 мл воды) в дозе 1 ст. л. через каждые 2 ч при водянке; диурез усилился более чем у 50 % пациентов [14, 103].

При содержании крыс в течение 14 дней на обогащенной холестерином диете (0,5 % холестерина и 0,15 % холата натрия), с добавлением 4 % порошка травы хвоща, фиксировалось появление дерматитов в области шеи, головы и спины у 65 % животных. При нормальной диете такого эффекта не выявлено [52, 103]. Антигистаминовая (вит. В1) активность установлена также для лошадей, получавших высушенную траву хвоща в количестве 20 % и более от массы всего рациона в течение 2–5 недель (эквизетоз) [38, 66, 103].

Без консультации врача хвощ не рекомендуется использовать для добавления в ванну при заболеваниях кожи, инфекционных заболеваниях, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [46, 103].

При изучении токсичности отдельных групп БАВ хвоща было показано, что флавоноиды оказывают дозозависимое влияние на иммунный статус: в малых дозах незначительно стимулируют иммунный ответ, в высоких – могут вызывать иммуносупрессию [7]. Алкалоиды никотинового и пиримидинового ряда в сочетании с другими БАВ травы хвоща могут быть токсичны: у детей, жевавших стебель растения, обнаруживались симптомы интоксикации, схожие с никотиновым отравлением [38, 103]. Поэтому, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, свежую и высушенную траву и порошки из нее не следует использовать кормящим матерям и в педиатрии [103] из-за содержания неорганических кремниевых компонентов и алкалоидов [38, 103].

Овес посевной (Avena sativa L.). Побочные эффекты не описаны. Препараты овса не рекомендуется назначать одновременно со статинами [3]. Зерно овса может провоцировать неиммунологические реакции за счет гистаминлибераторов и афлатоксинов. Другие виды побочного действия, противопоказания к применению и возможные риски при применении овса в составе готовых препаратов и пищевых продуктов представлены в табл. 1 (колонка 4).

Галега, или козлятник лекарственный (Galega officinalis L.). Травя усиливает лактацию, стимулирует секрецию потовых желез и желез слизистой оболочки мочевых путей [8].

У животных также увеличивает лактацию, хотя в специализированных изданиях отмечается, что крупный рогатый скот избегает употребления галеги при выпасе [48].

Описана гибель 38 овец на бельгийской ферме от употребления сена, загрязненного травой галеги. У выживших после отравления овец повторный прием травы даже в низких дозировках вызывал аборт [42]. Токсичность данного растения для овец наиболее высокая, по сравнению с другими животными (коровы, козы, лошади) [48]. У травоядных животных токсичность зависит от времени заготовки травы (укоса сена). В эксперименте кролики, собаки, хомяки, морские свинки и крысы нечувствительны к токсичным веществам галеги [48, 58]. Чувствительность людей варьирует индивидуально вплоть до дозы 25 г/кг травы [48, 57].

Показано гипотензивное и нейротоксическое действие гуанидинового алкалоида галегина [56]. ЛД₅₀ для травы у крыс линии Вистар составляет более 5 г/кг, у мышей (подкожные инъекции спиртовых извлечений из семян и листьев) в пересчете на галегина сульфат ЛД₅₀ 77,5 мг/кг [48, 58].

Выявление перспективных видов растений как источников антидиабетических лекарственных препаратов и фитонутриентов, обладающих минимальными прогностическими аллергологическими и другими рисками

Поскольку причиной развития аллергических реакций у сенсibilизированных лиц может служить присутствие даже следовых количеств аллергена, оценка прогностических аллергологических рисков является необходимым условием создания эффективных и безопасных продуктов на основе лекарственного растительного сырья (лекарственных препаратов, БАД к пище, специализированных пищевых продуктов).

С учетом результатов оценки опубликованных в литературе данных, проанализированных рисков развития перекрестных аллергических реакций и сравнительного анализа с официальной Номенклатурой аллергенов WHO/IUIS, наиболее перспективными могут быть признаны два вида лекарственных растений (черника обыкновенная, крапива двудомная) и 4 вида отечественного многотоннажного лекарственного растительного сырья: листья (или побеги) черники обыкновенной и листья

(или трава) крапивы двудомной. А с учетом возможных перекрестных аллергических реакций на корни, листья или траву крапивы при наличии аллергии на другие растения семейства Urticaceae (Крапивные) [103], а также противопоказаний к применению препаратов крапивы при повышенной свертываемости крови [7, 8] и специфического вкуса экстракта из листьев (травы) крапивы, наиболее перспективными видами лекарственного растительного сырья как источника фитонутриентов для СПП для больных СД являются листья (побеги) черники обыкновенной.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 14-36-00041).

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного информационно-аналитического исследования показано, что при разработке продукции на основе растительного лекарственного и пищевого сырья в обязательном порядке следует учитывать возможные аллергологические и другие риски от применения лекарственных растений в качестве ингредиентов растительных препаратов и фитонутриентов в составе специализированных пищевых продуктов.

2. С учетом международных рекомендаций по прогностической оценке безопасности растительных препаратов и специализированных пищевых продуктов проведена предварительная информационная оценка потенциальных аллергологических рисков использования 13 лекарственных растений – перспективных источников лекарственных препаратов и фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом.

3. Из 13 наиболее часто используемых в традиционных рецептурных справочниках отечественных лекарственных растений (источников фитонутриентов) для лечения сахарного диабета прогностически наиболее безопасными в части аллергологических и токсикологических рисков специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава для больных сахарным диабетом являются листья (побеги) черники обыкновенной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 656 с.

2. Астахова А.В. Проблема безопасности биологически активных добавок и лекарственных трав // Безопасность лекарств. Экспресс информация. Бюллетень №1. – 2000. – С.83–95.

3. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. безопасность и эффективность лекарственных растений: Учеб. пособие 2-е изд. – М.: Практическая медицина, 2013. – 272 с.

4. Гурвич К.Г. Побочные эффекты лекарственных веществ растительного происхождения // Качественная клиническая практика. – 2003. – №1. – С.71–74.

5. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. – 2013. – №3. – С.2–10.

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2011. – №4. – С.6–17.

7. Дрозд Г.А. Ограничения и противопоказания для применения лекарственного растительного сырья: Информационно-аналитическое пособие по побочным эффектам лекарственных растений. – Курск: Изд-во Курского государственного медицинского университета, 2006. – 79 с.

8. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Блинков И.Л., Дронова М.А., Цветаева Е.В.; Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии: Справочник практического врача // Под ред. Т.Л. Киселевой. – М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2010. – 592 с.

9. Киселева Т.Л., Тутельян В.А., Кочеткова А.А., Киселева М.А. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №3. – С.110–121.

10. Кортиков В.Н., Кортиков А.В. Полный справочник лекарственных растений. – Ростов-на-Дону: Проф-Пресс, 2002. – 800 с.

11. Ладьянина Е.А., Морозова Р.С. Фитотерапия. – Ленинград: Медицина, 1987. – 206 с.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Фитотерапия: Методические рекомендации // Карпеев А.А., Киселева Т.Л., Коршикова Ю.И. и др. / Методические рекомендации № 2000/63, утв. 26.04.2000 г. – М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2000. – 28 с.

13. Опасность применения некоторых БАД во время беременности // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. – №2. – С.45–46

14. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. – 616 с.

15. Тутельян В.А., Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Безопасность и эффективность биологически активных веществ растительного происхождения. – Новосибирск: «ЭКОР-КНИГА», 2007. – 316 с.

16. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н., Михайлов В.И., Москаленко К.А., Одинок А.Г., Сбежнева В.Г., Сергеев В.Н. Научные основы здорового питания /

Под ред. В.А.Тутельяна. – М.: Издательский дом «Панорама», 2010. – 816 с.

17. Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А., Киселева М.А. Методологические подходы к созданию рецептур специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом на основе опыта отечественной традиционной медицины // Традиционная медицина. – 2015. – №3 (42). – С.44–51.

18. Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А. Анализ традиционных растительных рецептур как перспективных источников микронутриентов для разработки специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем // Вопросы питания. Материалы Региональной научно-практической конференции «Лечебное питание: актуальные вопросы». – 2015. – Том 84. №5 (Приложение). – С.82–84.

19. Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А. Пищевые и лекарственные растения традиционных антидиабетических рецептур России, Беларуси и Украины – перспективные источники микронутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем // Терапия. – Сборник материалов X Национального конгресса терапевтов, Москва, 14–16 октября 2015 года. 2015. – С.164–165.

20. Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Киселева М.А., Саркисян В.А. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины // Вопросы питания, 2016. – Т.85. №4. – С.46–60.

21. Тутельян В.А., Смирнова Е.А. Роль пищевых микроингредиентов в создании современных продуктов питания // В кн.: Пищевые ингредиенты в создании современных продуктов питания; под ред. В.А.Тутельяна, А.П. Нечаева. – М.: ДеЛи плюс, 2014. – С.10–24.

22. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. – М.: Колос, 2002. – 424 с.

23. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Лапик И.А., Воробьева И.С., Суханов Б.П. Приоритеты в разработке специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава для больных сахарным диабетом 2 типа // Вопросы питания. – 2014. – Том 83. №6. – С.41–51.

24. Allergen nomenclature / WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. <http://www.allergen.org/search.php?TaxSource=Plantae%20Magnoliopsida> – Электронный ресурс по состоянию на 05.06.2016 г.

25. Arisawa M. Cell growth inhibition of KB cells by plant extracts. *Natural Medicine*, 1994. 48: 338–347.

26. American Herbal Products Association (AHPA) // <http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Category:Botanical> – по состоянию на 05.06.2016 г.

27. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. *Herbal medicines. A guide for health-care professionals*, 5th edn. Strasbourg, 2005: 2034.

28. Barceloux D.G. *Medical toxicology of natural substances : foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals* / Hoboken, New Jersey: Wiley (John Wiley & Sons, Inc.), 2008. 1180 p.

29. Bielory L. *Complementary and alternative*

interventions in asthma, allergy, and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Aug; 93 (2 Suppl 1): S45–54.

30. Blumental M. Et al. Eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council. 1998.

31. Bottecchia D, Bettini V., Martino R., Camerra G. Preliminary report on the inhibitory effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on platelet aggregation and clot retraction. *Fitoterapia* 1987, 58: 3–8.

32. Burr M.L. et al. Food allergic asthma in general practice. *Human Nutrition and Applied Nutrition*. 1985. 39A: 349–355.

33. Chivato T et al. Anaphylaxis induced by ingestion of a pollen compound. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 1996. 6: 208–209.

34. Dawe RS et al. Daisy, dandelion and thistle contact allergy in the photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome. *Contact Dermatitis*. 1996. 32: 109–110.

35. Doooms - Goossens A , Degreef H , Holvoet C , Maertens M . Turpentine-induced hypersensitivity to pepper-mint oil // *Contact Dermatitis*. 1977. Vol. 3. – P. 304–308.

36. Dresser G.K., Schwarz U.I., Wilkinson G.R., Kim R.B. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. 73: 41–50.

37. Drug Safety and Availability / FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm> – по состоянию на 05.06.2016 г.

38. Duke J.A., Bogenschutz-Godwin M.J., Cellier J., Duke P.-A.K. *Handbook of medicinal herbs - 2nd ed.* p. / FL, CRC Press. 2002. 893 p.

39. Eigenmann PA, Zamora SA. An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2002. 57: 449–453.

40. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines* / Editors: A. Muraro, G. Roberts. – Zurich: EAACI, 2014. – 276 p.

41. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) *monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicule 3.* Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.

42. Faliu L., Puyt J.D., Jean-Blain C. Intoxication végétale : *galega officinal*. // *Point vét.* – 1985. – V.17. №91. – P.453–455.

43. Fernandez C et al. Analysis of cross-reactivity between sunflower pollen and other pollens of the Compositae family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1993. 92: 660–667.

44. FDA Poisonous Plant Database: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Plantox/> - по состоянию на 05.06.2016 г.

45. Fisher A. Reactions to menthol // *Cutis*. – 1986. – Vol. 38. – P.17–18.

46. Fleming T. *Physicians desk reference (PDR) for Herbal Medicines*. – Montvale: Medical Economics Company Inc. 2000. – 1108 p.

47. Foti C. Contact dermatitis from peppermint and menthol in a local action transcutaneous patch. *Contact Dermatitis*. 2003; 49: 312–313.
48. Fraiture A. Toxicity to livestock and medicinal uses of *Galega officinalis* (Leguminosae) and galegine // *Ann. Méd. Vét.* 2014. 158(2). – P.99–108.
49. Gulick R.M., McAuliffe V., Holden-Wiltse J., Crumpacker C., Liebes L., Stein D.S., Meehan P., Hussey S., Forcht J., Valentine F.T. Phase I studies of hypericin, the active compound in *St. John's Wort*, as an antiretroviral agent in HIV- infected adults. *AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258 // Ann Intern Med* 1999; 130: 510–514.
50. Gupta R., Sheikh A., Strachan D., Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ* 2003;327:1142–1143.
51. Heine R.G., Tang M.L. Dietary approaches to the prevention of food allergy // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2008 May; 11(3): 320–328.
52. Henderson J.A., Evans E.V., McIntosh R.A. The antithiamine action of equisetum // *J. of American Veterinary Medicine Association*. – 1952. – Vol. 120. – P.375–378.
53. Herbal medicines for human use / European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d - по состоянию на 05.06.2016 г.
54. Hui H., Tang G., Go V.L. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms // *Chin Med*. – 2009. Jun 12; 4: 11.
55. Johne A., Brockmoller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 338–345.
56. Keeler R.F., Johnson A.E., Stuart L.D., Evans J.O. Toxicosis from and possible adaptation to *Galega officinalis* in sheep and the relationship to *Verbena encelioides* toxicosis // *Vet. hum. Toxicol.* 1986; 28: 309–315.
57. Keeler R.F., Baker D.C., Evans J.O. Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to *Galega officinalis* L. // *Vet. Hum. Toxicol.* 1988; 30: 420–423.
58. Köhler H. Die Prüfung von *Galega*-Arten auf ihren Gehalt an Giftstoffen mit Hilfe biologischer Methoden, I – Die Giftigkeit der Geißraute (*Galega officinalis* L.) für Warmblütler. *Biol. Zentralbl.* 1969. 88. 165–177.
59. Lake B. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment // *Food Chem. Toxicol.* 1999; 37: 423–452.
60. Lee E.B. The screening of biologically active plants in Korea using isolated organ preparations. IV. Anticholinergic and oxytocic actions in rat's ileum and uterus // *Korean Journal of Pharmacognosy*. 1982. 13: 99–101.
61. Lovell C.R., Rowan M. Dandelion dermatitis // *Contact Dermatitis*. 1991; 25: 185–188.
62. Lubow R.M. et al. Plasma-cell gingivitis: report of a case // *Journal of Periodontology*. 1984; 55: 235–241.
63. Maeda H., Miyamoto K., Sano T. Occurrence of dermatitis in rats fed a cholesterol diet containing field horsetail (*Equisetum arvense* L.) // *J. of Nutritional Science and Vitaminology*. – 1997. – Vol.43. – P.553–563
64. Mark K.A. et al. Allergic contact and photoallergic contact dermatitis to plant and pesticide allergens // *Archives of Dermatology*. 1999; 135: 67–70.
65. Markowitz J.S., deVane C.L., Boulton D.W., Carson S.W., Nahas Z., Risch S.C. Effect of *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P – 450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers // *Life Sci*. 2000; 66: PL133–PL139.
66. May G., Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures // *Arzneimittel-Forschung*. 1978; 28: 1–7.
67. Mintec capsules // *Pharmaceutical Journal*. 1986; 237: 355.
68. Moller N.E. et al. Allergic and pseudo-allergic reactions caused by penicillins, cocoa and peppermint additives in penicillin factory workers examined by basophil histamine release // *Acta Pharmacologia Toxicologia*. 1984; 55: 139–144.
69. Moore L.B., Goodwin B., Jones S.A., Wisely G.B., Serabjit Singh C.J., Willson T.M., Collins J.L., Kliever S.A. *St. John's wort* induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 7500–7502.
70. Morazzoni P., Magistretti M. Activity of Myrto-cyan®, an anthocyanoside complex from *Vaccinium myrtillus* (VMA), on platelet aggregation and adhesiveness // *Fitoterapia*. 1990; 61: 13–22.
71. Morton C.A., Garioch J.T. odd P., Lamey P.J., Forsyth A. Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms // *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 281–284.
72. Mueller S.C., Uehleke B., Woehling H., Petzsch M., Majcher Peszynska J., Hehl E.M. et al. Effect of *St. John's wort* dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75: 546–557.
73. Muraro A., Clark A., Beyer K., Borrego L.M., Borres M, Lødrup Carlsen K.C. et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010. Vol. 65. P. 681–689.
74. Muraro A., Agache I., Clark A., Sheikh A., Roberts G., Akdis C.A., Borrego L.M., Higgs J., Hourihane J.O'B., Jorgensen P., Mazon A., Parmigiani D., Said M., Schnadt S., van Os-Medendorp H., Vlieg-Boerstra B.J., Wickman M. // EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community // *Allergy* 2014. Vol. 69. Issue 8. P. 1046–1057.
75. Muraro A., Hoffmann-Sommergruber K., Holzhauser T., Poulsen L.K., Gowland M.H., Akdis C.A., Mills E.N.C., Papadopoulos N., Roberts G., Schnadt S., van Ree R., Sheikh A., Vieths S. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs // *Allergy* 2014; 69: 1464–1472.
76. Nagai T., Myda T., Nagashima T. Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (*tsukushi*) *Equisetum arvense* L. // *Food Chemistry*. 2005; 91: 389–394.

77. Nam S.H., Yang M.S. Isolation of cytotoxic substances from *Chrysanthemum boreale* M. Han'guk Non-ghwa Hakhoe Chi. 1995; 38: 273–277.
78. Natural Medicines Comprehensive Database: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=ND&AspxAutoDetectCookieSupport=1> - по состоянию на 05.06.2016 г.
79. Natural Medicines in the Clinical Management of Diabetes / Natural Medicines Comprehensive Database: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/ce/ce-Course.aspx?s=ND&cs=&pc=15-105&cec=1&pm=5> - по состоянию на 05.06.2016 г.
80. Nose M., Fujimoto T., Takeda T., Nishibe S., Ogihara Y. Structural transformation of lignan compounds in rat gastrointestinal tract // *Planta Med.* 1992; 58: 520–522.
81. Obach R.S. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 88–95.
82. Parys B.T. Chemical burns resulting from contact with peppermint oil. Burns including Thermal Injuries. 1983; 9: 374–375.
83. Piscitelli S.C. et al. Indinavir concentrations and St. John's wort // *Lancet.* 2000; 355: 547–548.
84. Pittler M.H., Ernest E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and meta-analysis // *American Journal of Gastroenterology.* 1998; 93: 1131–1135.
85. Pulliero G., Montin S., Bettini, Martino R., Mogno C., Lo Castro G. Ex vivo study of the inhibitory effects of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on human platelet aggregation // *Fitoterapia.* 1989; 60: 69–75.
86. Radauer C., Nandy A., Ferreira F., Goodman R. E., Larsen J. N., Lidholm J., Pomes A., Raulf-Heimsoth M., Rozynek P., Thomas W.R., Breiteneder H. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences // *Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 413–419
87. Rea W.J., Restrepo C., Pan Y. Terpenes and terpenoids in chemical sensitivity // *Altern. Ther. Health Med.* – 2015 Jul-Aug. – Vol. 21(4). – P.12–17.
88. Ríos J.L., Francini F., Schinella G.R. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // *Planta Med.* 2015 Aug; 81(12-13): 975–94.
89. Rhoads P.M., Tong T.G., Banner W.Jr., Andersen R. Anticholinergic poisoning associated with commercial burdock root tea // *Clin. Toxicol.* 1984 – 1985; 22: 581–584.
90. Rodriguez P., Blanco J., Juste S., Garces M., Perez R., Alonso L., Marcos M. Allergic contact dermatitis due to burdock (*Arctium lappa*) // *Contact Dermatitis.* 1995; 33: 134–135.
91. Rogers S.N., Pahor A.L. A form of stomatitis induced by excessive peppermint consumption // *Dental Update.* 1995; 22: 36–37.
92. Saito F., Oka K. Allergic contact dermatitis due to peppermint oil // *Skin Research.* – 1990. – Vol.32 (Suppl. 9). – P.161–167.
93. Sasaki Y., Kimura Y., Tsunoda T., Tagami H. Anaphylaxis due to burdock // *Int. J. Dermatol.* – 2003; 42: 472–473.
94. Shara M., Stohs S.J. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts // *Phytother Res.* 2015 Aug; 29(8): 1112–1116.
95. Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of hypericum preparations // *Phytomedicine.* 2001; 8: 152–160.
96. Spinnato J.A. 2nd, Freire S., Pinto e Silva J.L., Rudge M.V., Martins-Costa S., Koch M.A., Goco N., Santos Cde B., Cecatti J.G., Costa R., Ramos J.G., Moss N., Sibai B.M. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis // *American journal of obstetrics and gynecology,* 2008. Vol. 199. № 4. P. 433.e1–e8.
97. Tesch B.J. Herbs commonly used by women: an evidence-based review // *Dis Mon.* 2002 Oct; 48(10): 671–696.
98. Thorup I. et al. Short-term toxicity in rats dosed with peppermint oil // *Toxicology Letters.* – 1983. Vol. 19. P. 207–210.
99. Tosch U. et al. Medikamentöse Behandlung der benignen Prostatahyperplasie // *Euromed.* 1983; 6: 1–3.
100. Vontobel H.P. et al. Ergebnisse einer Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von ERU-Kapseln in der konservativen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie // *Urologie [A].* 1985; 24: 49–51.
101. Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A., Huang S.M., Lesko L.J., Hall S.D. The effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70: 317–326.
102. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Enrique E., Knulst A.C., Mari A., Muraro A., Ollert M., Poulsen L.K., Vieths S., Worm M., Hoffmann-Sommergruber K. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens // *Allergy* 2015; 70: 1079–1090
103. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). – WHO (ISBN 978 92 4 159772 2). – 2010. – 441 p.
104. Williams B. Palindromic rheumatism // *Medical Journal of Australia.* 1972; 2: 390.
105. Zhu M., Wong P.Y., Li R.C. Effects of *Taraxacum mongolicum* on the bioavailability and disposition of ciprofloxacin in rats // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1999; 88: 632–634.

Адрес автора

Д.фарм.н., проф. Киселева Т.Л., ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи

KiselevaTL@yandex.ru