

Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М.Марзєєва
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУЗНЕЦОВА ОЛЕНА МИХАЙЛІВНА

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ
ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК**

14.02.01 – Гігієна та професійна патологія

091 Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. М. Кузнецова

Науковий керівник: Корзун Віталій Наумович, доктор мед. наук, професор

Київ - 2020

АНОТАЦІЯ

Кузнецова О.М. Вдосконалення системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – «Гігієна та професійна патологія» (091 – біологія) – Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М.Марзєєва Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню проблем, які наявні при обігу дієтичних добавок (ДД) в Україні та вдосконаленню системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок.

У дисертаційній роботі узагальнено та науково обґрунтовано рішення актуальної проблеми, яка полягає в аналізі та гігієнічній оцінці якості та безпеки дієтичних добавок та визначенні їх впливу на здоров'я населення.

В роботі проаналізовано та узагальнено результати досліджень сучасного стану системи обігу дієтичних добавок в Україні та за її межами, визначено нормативно-правові документи, які регулюють обіг дієтичних добавок та визначено проблеми, які виникають внаслідок неналежного стану державного регулювання в галузі обігу дієтичних добавок, що свідчить про недосконалість системи обігу такої продукції. Так, нова редакція Закону «Про безпечність та якість харчових продуктів» внесла значні зміни в регулювання сфери спеціальних харчових продуктів, а саме відмінила державну реєстрацію ДД, що негативно вплинуло на якість та безпеку ДД, наявних на ринку України. Встановлено, що державна політика України в сфері обігу ДД обумовлює можливість потрапляння на ринок фальсифікованої продукції. Однак виявлено, що проблема фальсифікації дієтичних добавок характерна як для України, так і для інших країн світу.

В роботі визначені пріоритетні фактори, що впливають на якість та безпеку продукції.

Для визначення забезпечення українців можливості придбання ДД був проведений аналіз статистичних даних, який показав, що забезпеченість

населення України аптечними закладами суттєво не відрізняється для різних регіонів, і, відповідно, в усіх регіонах наявна достатня можливість придбання в аптеках та споживання ДД.

Проведено незалежне соціологічне опитування населення щодо вживання ДД та узагальнено дані з оцінки ситуації щодо застосування ДД українцями. За результатами анкетування встановлено, що 72% населення України вживають ДД. На основі даних статистики по Україні та використовуючи дані анкетування встановлено, що всього в 2019 році в Україні спожито близько 59,7 мільйонів упаковок ДД.

Анкетування показало, що майже половина опитуваних (49%) має невеликі проблеми зі здоров'ям, тож ДД вживались для корекції стану організму. 39% опитуваних не мають проблем зі здоров'ям, що свідчить про те, що громадяни нашої країни піклуються про своє здоров'я та запобігають його погіршенню шляхом корекції свого раціону харчування та вживають ДД. 12% опитуваних мають серйозні проблеми зі здоров'ям і вживають ДД.

Виявлено, що найбільш поширеними групами ДД, які вживаються українцями, є полівітамінні ДД (27%), 19% складають пробіотики та майже 17% складають ДД для підвищення імунітету.

Встановлено, що очікуваний ефект від прийому ДД отримують лише 65% населення. Отримано нові наукові дані щодо наявності ризиків при застосуванні дієтичних добавок.

Підтверджено, що на сьогоднішній день в Україні існує відносний ризик відсутності очікуваного ефекту при прийомі ДД ($RR=4,95$, $3,27 \div 6,62$, $p < 0,05$). Доведено, що в разі придбання ДД не в аптечній мережі, є досить високий ризик отримання негативних ефектів ($RR=4,39$, $3,12 \div 5,66$, $p < 0,05$).

За допомогою критерію хі-квадрат Пірсона встановлено, що опитувані найчастіше вживають полівітамінні ДД ($\chi^2=48,94$, $p < 0,001$). Визначено, що існує великий ризик того, що ДД, які є джерелами вітамінів і мінералів, обираються населенням на основі свого власного досвіду ($RR=4,75$, $4,11 \div 5,39$, $p < 0,05$), що може мати негативні наслідки, оскільки вони застосовуються без

консультації з лікарем. Встановлено, що є висока ймовірність купівлі даної групи в аптеці ($RR=10,18$, $9,33\div 11,03$, $p<0,05$). Також дані анкетування стверджують, що для вітамінів наявність очікуваного ефекту спостерігалась у 44,79% випадку, коли аналогічна цифра для інших груп ДД складала 55,21%. Таким чином, це обумовило проведення експериментальних досліджень щодо розробки визначень вмісту активних складових (а саме вітамінів та мінералів) в полівітамінних ДД.

При вживанні ДД для зниження маси тіла за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона було встановлено тенденцію до наявності негативних ефектів при їх застосуванні ($\chi^2=2,96$, $p=0,087$). Визначено, що наявність проблем зі здоров'ям є ризиком для вживання ДД для зниження маси тіла ($RR=5,33$, $3,80\div 6,86$, $p<0,05$). Це підтверджує можливість фальсифікацій для даної групи ДД та групу вибору ДД на експериментальних досліджень.

На основі отриманих результатів проведена кваліфікаційна оцінка груп ДД, для яких характерні фальсифікації на ринку України. Прийнято рішення про групування ДД відповідно до їх призначення.

Дослідження були виконані за допомогою бібліографічного (аналіз наукової інформації), соціологічного (анкетне опитування населення), фізико-хімічних (метод рідинної хроматографії, метод мас-спектрометрії) та медико-статистичних методів (дескриптивна статистика, виявлення взаємозв'язків, відносні ризики).

Для досягнення мети дисертаційної роботи та вирішення поставлених завдань були проаналізовані результати оцінки рівня забезпеченості українців дієтичними добавками, результати незалежного соціологічного опитування населення щодо застосування ДД та дані розрахунку відносних ризиків при прийомі ДД, результати досліджень різних кваліфікаційних груп ДД щодо їх якості та безпеки для здоров'я людини.

Доведено, що проблема неякісних та фальсифікованих ДД відіграє ключову роль при обігу ДД щодо впливу на здоров'я українців. Основною причиною цього є відсутність контролю даної продукції в процесі обігу. Як

зазначалося вище, реєстрація ДД відмінена, ДД підлягають продажу в Україні лише на основі сертифікату виробника, на нього і покладається вся відповідальність за якість продукції. Законом не передбачена будь-яка періодичність контролю продукції, а вибіркового контролю за необхідності покладений на лабораторії Держпродспоживслужби, яка його не виконує через ряд об'єктивних причин. Окрім того, навіть за умови проведення такого контролю в Україні відсутня належна нормативна база, яка дозволить забезпечити якість та безпеку ДД. Все це може призвести до збільшення фальсифікованих та неякісних ДД на ринку України, що, безперечно, матиме негативний вплив на здоров'я населення

Виявлено, що багато дієтичних добавок містять в своєму складі не задекларовані компоненти.

Встановлено, що в разі, якщо в ДД відсутні заявлені компонент, або їх вміст нижче зазначеної норми – це не дає змоги отримати очікуваного результату від споживання, а іноді може призводити до непоправної втрати часу. В разі ж наявності незаявлених недозволених фармацевтичних інгредієнтів дані ДД є фальсифікованими лікарськими засобами, які є незареєстрованими на території України, для яких відсутні доклінічні, клінічні випробування і не доведена їх безпека.

Показано, що з метою запобігання погіршення ситуації стану здоров'я українців через застосування небезпечних та неякісних дієтичних добавок система забезпечення контролю ДД має бути вдосконалена. В роботі обґрунтовано комплекс заходів щодо вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД в Україні.

Перш за все, відсутність встановлених вимог до складу активних інгредієнтів ДД, а також відповідних методів їх контролю призводить до відсутності механізму контролю ДД як українського виробництва, так і тих, які ввозяться на територію України.

Для отримання ДД з гарантованою якістю та безпекою доведена необхідність впровадження виробництва ДД у відповідності до вимог GMP та НАССР.

При оцінці небезпеки для населення шляхом розрахунку ризиків встановлено, що існують групи ДД, для яких необхідно впровадити обов'язковий контроль щодо підтвердження відсутності в них заборонених компонентів, які не дозволені для застосування в ДД. Наприклад, в ДД для схуднення слід проводити контроль на відсутність в них сильнодіючої небезпечної речовини сибутрамін, яка дозволяється для застосування лише в складі лікарських засобів під ретельним контролем лікарів. Для групи ДД, які застосовуються для покращення еректильної функції слід проводити контроль на відсутність в них лікарських компонентів, таких як силденафіл або його похідні, що заборонені для застосування в ДД. Методика визначення даних речовин розроблена в процесі виконання роботи.

При оцінці небезпеки ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів, встановлено, що для їх безпечного застосування необхідно проводити контроль їх активних складових. Експериментально визначено, що існують випадки, коли на етикетці багатокомпонентних ДД нормується кількість вітамінів, яка не відповідає дійсності, а саме не враховуються вітаміни, які містяться в сировині природного походження, що входить до складу ДД. Методика, розроблена з використанням валідованих методик Фармакопеї США (метод 1 та метод 2) дозволяє кількісно визначати водорозчинні вітаміни В1, В2, В6 та РР методом ВЕРХ з однієї проби з використанням єдиних стандартів. Методика запропонована для внесення до Державної фармакопеї України для визначення зазначених вітамінів в дієтичних добавках.

Аналіз наявних методик досліджень ДД показав необхідність у використанні єдиного підходу до контролю якості ДД на ринку України.

Застосування розробленого підходу, а саме застосування однакових методик контролю якості у різних лабораторіях з використанням єдиних

стандартів дозволяє надійно та достовірно проводити аналіз якості та безпеки ДД.

На основі визначення кількісного вмісту активних складових в дієтичних добавках та гігієнічній оцінці їх безпеки може бути прийнято рішення про безпечність даної продукції для застосування.

Аналіз нормативно-правової бази та експериментальних досліджень дозволив розробити нову загальну статтю «Дієтичні добавки» на основі сучасних вимог та можливостей, яка передбачає проведення контролю якості та безпеки ДД з використанням фармакопейних валідованих методів, використовуючи єдині стандарти.

Застосування розробленого підходу дозволяє всім зацікавленим сторонам, а саме виробниками, контролюючим та арбітражним установам здійснювати контроль якості та безпеки ДД для застосування людиною та підтвердити їх безпеку для споживання.

Ключові слова: дієтичні добавки, законодавство, якість, безпека, методи контролю, анкетування, здоров'я населення, ризик, стаття «Дієтичні добавки» в Державній Фармакопеї України.

SUMMARY

Kuznetsova O. M. Improvement of quality control system and safety of dietary supplements. – Qualification scientific work.

Dissertation work for the degree of candidate of biological sciences, specialty 14.02.01-"Hygiene and Professional Pathology" (091-Biology) - State Institution "O.M. Marzelev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, 2020.

The dissertation work is devoted to solving problems that are available in the circulation of dietary supplements in Ukrainian market and improvement the system of quality control and safety of dietary supplements (DS).

In the dissertation work has been generalized and scientifically based a decision of the actual problem, which consists in the analysis and hygienic

assessment of the quality and safety of dietary supplements and determining their impact on public health.

The work analyzed and generalized the results of researches of the present state of the system of circulation of dietary supplements in Ukraine and abroad, the legal documents, which regulating the presence of dietary supplements and determined the problems that arise as a result of the improper state of governmental regulation of market of dietary supplements, that is indicating imperfection system of circulation of such products as DS.

New version of the law "Safety and quality of food products" made significant changes in the regulation of special food products, namely cancelled the State registration of DS, which adversely affected the quality and safety DS, which are available in the Ukrainian market. It was determined that the State policy of Ukraine in the DS's business makes it possible to hit the market by counterfeit products. However, it is discovered that the problem of falsification of dietary supplements is typical for Ukraine and for other countries of the world.

The paper identifies priority factors that affect the quality and safety of products.

For determine the state of availability and opportunity to purchase DS by Ukrainians, an analysis of statistical data has been performed. Results of the analysis showed that the availability of the pharmacies by population of Ukraine with is quite the same for different regions, and, accordingly, in all regions there is sufficient opportunity to purchase and consume DS.

Independent survey of the population on consumption of DS and generalized data on assessment of the situation concerning consumption DS by Ukrainians has been conducted. According to the questionnaire, it was established that 72% of the Ukrainian population consume DS.

Based on data of statistics in Ukraine and using the data of questionnaires it is established that in total in 2019 in Ukraine about 59.7 million packages DS has been consumed.

Questionnaire showed that almost half of respondents (49%) has minor health problems, so DS used to correct organism condition. 39% of respondents have no health problems, indicating that the citizens of our country are concerned about their health and prevent its deterioration by correcting their diet and taking DS. 12% of respondents have serious health problems and consume DS also.

The most common DS groups used by Ukrainians are poly-vitamin DS (27%), 19% are probiotics and nearly 17% of DS for increased immunity has been discovered.

There was established, that expected effect of the reception DS received only 65% of the population. New scientific data on the presence of risks in the application of dietary supplements has been obtained.

It is confirmed that today in Ukraine there is a relative risk of lack of the expected effect when taking DS ($RR = 4,95, 3,27 \div 6,62, p < 0.05$). It is proved that in case of acquisition of DS not in the pharmacy network, there is a sufficiently high risk for negative effects ($RR = 4,39, 3,12 \div 5,66, p < 0.05$).

Using the criterion of the chi-squared of the Pearson it is found that the polled people are often consume DS which contained poly-vitamins ($\chi^2 = 48,94, p < 0.001$).

It is determined that there is a great risk that DS, which are sources of vitamins and minerals, that has been chosen by the population based on their own experience ($RR = 4,75, 4,11 \div 5,39, p < 0.05$), which may have negative consequences, because they are applied without consulting a doctor.

It is established that there is a high probability of purchasing a given group at the pharmacy ($RR = 10,18, 9,33 \div 11,03, p < 0.05$). Also, questionnaire's data argue that for vitamins, the presence of the expected effect was observed in 44.79% of the case when a similar figure for other groups DS amounted to 55.21%. That is why this has caused experimental researches on development of definitions of quantitative content of active constituents (namely vitamins and minerals) in multivitamin DS.

When using DS to reduce the body weight, by criterion of the chi-squared Pearson has been discovered the tendency to get negative effects when they are applied ($\chi^2 = 2,96, p = 0,087$).

It is determined that the presence of health problems is risk for the use of DS for weight loss ($RR = 5,33, 3,80 \div 6,86, p < 0.05$). This confirms the probability of a falsifications for this given group DS and selection of the group of DS for the experimental research.

Based on obtained results a qualification evaluation of DS groups was performed, which are characterized by falsification in the Ukrainian market. Have been decided to group DS according to their purpose.

The researches were carried out by means of bibliographic (analysis of scientific information), sociological (questionnaire of population), physical-chemical (method of liquid chromatography, method of mass-spectrometry) and medical-statistical methods (descriptor statistics, detection of interrelations, relative risks).

To achieve the goals of the dissertation work and solving the tasks, the results of assessment of the level of provision of Ukrainian dietary supplements were analyzed, results of independent sociological survey of the population on DS usage and data of relative risks calculation during taking DS, results of researches of different qualification groups DS concerning their quality and safety for human health.

It is proved that the problem of substandard and adulterated DS plays a key role of the impact on health of the Ukrainians. The main reason for this is the lack of control of this product in the process of presence it on the market. As noted above, the registration DS canceled, DS permitted to sale in Ukraine only on the basis of the manufacturer's certificate, and manufacturer carrying all responsibility for the quality of products. The law does not provide for any periodicity of product control, and the laboratory of State Food and Consumer Service is responsible for selective control, which is not performed through a number of objective reasons.

In addition, even such control will be provide in Ukraine there is no proper regulatory framework that will ensure the quality and safety of DS. All this can lead to an increase in falsified and low-quality DS on the Ukrainian market, which will undoubtedly have a negative impact on public health.

It is discovered that many dietary supplements contain non declared components in their composition.

It is determined that if in the DS have missing the component which has been declared or their contents below the specified norm – this makes it impossible to get the expected result from consumption, and sometimes can lead to irreparable loss of time. In the case of the presence of non-existent pharmaceutical ingredients, DS will be considering as falsified drugs, which are unregistered in the territory of Ukraine, for which there are no pre-clinical, clinical trials and are not proved their safety.

It is shown that in order to prevent the deterioration of the health of Ukrainians through the use of dangerous and low-quality dietary supplements, the system of control of DS should be improved. The paper substantiates a set of actions to improve the quality control system and safety of DS in Ukraine.

First of all, the lack of established requirements for the composition of active ingredients of DS, as well as appropriate methods of their control leads to the absence of a mechanism for control of DS of both Ukrainian and imported production.

To obtain DS with guaranteed quality and safety, the need to implement the production of DS in accordance with the requirements of GMP and HACCP has been proven.

By assessing the dangers of the population by calculating the risks established that there are DS groups, for which it is necessary to implement mandatory control over the absence of prohibited components in them, which are not permitted for use in DS. For example, in DS for weight loss should be monitored for the absence of a potential hazardous substance sibutramine, which is allowed for use only in the composition of medicines under the supervision of doctor. For the DS group that are used to improve erectile function, it is necessary to monitor the absence of medical components in them, such as sildenafil or its derivatives, which are prohibited for use in DS. During the process of research work the method of data definition of substances has been developed.

During assessment the danger of DS, which are sources of vitamins and minerals, it is established that for their safe application it is necessary to control their

active components. It is experimentally determined that there are cases when on the label of multi-component DS the quantity of vitamins is normalized, which is not true, because the vitamins contained in the raw material of natural origin, which is part of DS, are not taken into account. The technique developed based on using of validated methods of Pharmacopoeia of the United States (Method 1 and Method 2) allows the quantitatively to determine the water-soluble vitamins B1, B2, B6 and PP with the HPLC method of one sample using unified standards. The methodology is proposed for entering the state Pharmacopoeia of Ukraine for the determination of these vitamins in dietary supplements.

Analysis of available research methods DS showed the need to use a single approach to quality control DS in the Ukrainian market.

Usage of the approach which has been developed, namely the use of unified methods of quality control in different laboratories using equal standards allows to carry out the analysis of the quality and safety of DS.

On the basis of definition of quantitative content of active components in dietary supplements and hygienic assessment of their safety may be decided on the safety of this product for usage.

The analysis of the legal framework and experimental research has allowed the development of a new general article "dietary supplements" based of modern requirements and opportunities, which provides for the quality control and safety DS using validated methods from Pharmacopoeia with using unified standards.

The applying of the approach which has been developed allows all stakeholders, namely producers, institutions and agencies who are responsible for quality control and arbitration to provide quality and safety control of dietary supplements for human use and confirm their safety for consumption.

Keywords: dietary supplements, legislation, quality, safety, methods of control, questionnaire, public health, risk, article 'dietary supplements' in the state Pharmacopoeia of Ukraine.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

– у наукових фахових виданнях України:

1. Роль системи управління якістю в лабораторіях, які здійснюють контроль якості продукції / Останіна Н.В., Брязкало В.В., Кузнецова Е.М., Лысенко Ю.И. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2011. Вип. 57. С. 435-438.

2. Роль информационных технологий при внедрении стандартов ДСТУ ISO/IEC 17025 и ДСТУ ISO 9001 в лабораториях по контролю качества лекарственных средств в Украине / Останіна Н.В., Кузнецова Е.М., Очеретяная Н.Н., Брязкало В.В., Череменко А.Н. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2011. Вип. 58. С. 437-441.

3. Автоматизація розрахунку невизначеності вимірювань в лабораторії з контролю якості лікарських засобів /Останіна Н.В., Череменко А.М., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2012. Вип. 60. С. 376-378.

4. Деякі аспекти контролю якості продукції на основі досвіду роботи лабораторії контролю якості продукції / Останіна Н.В., Левін М.Г., Кузнецова О.М., Брязкало В.В., Немчінова І.В. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2012. Вип. 63. С. 351-359.

5. Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Вивчення та аналіз ситуації щодо споживання дієтичних добавок населенням України. Медичні перспективи № 3, 2020 рік, с.

6. Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Відносні ризики застосування дієтичних добавок на основі даних незалежного опитування населення. *Довкілля та здоров'я*. № 3, 2020 рік, с.

**- у виданнях, які входять до наукометричних баз даних,
та в міжнародних фахових виданнях:**

7. Levin M., Ostanina N., Gumeniuk O., Meleshko R., Tereshchenko O., Nikolaieva Y., Brytsun V., Tarasenko N., Savina N., Kuznetsova O., Ocheretiana N., Cheremenko A., Briazkalo V., Bykov S. / Development of simple and fast UV-method for the quantitative determination of mometasone furoate in a large number of metered doses of an aqueous nasal spray of mometasone furoate // *Heliyon*, 2019, Vol.5(11), e02748 ([https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(19\)36408-4](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(19)36408-4))

- в інших наукових виданнях:

8. Контроль якості продукції /Останіна Н.В., Брязкало В.В., Кузнецова Е.М., Лисенко Ю.І. та ін. *Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики*: зб. наук. праць. К., 2011. С. 324-337.

9. Забезпечення належної якості результатів випробувань в лабораторіях з контролю якості продукції / Кузнецова О.М., Останіна Н.В., Очеретяна Н.М., Череменко А.М. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 6. С. 26-30.

10. Останіна Н.В., Очеретяна Н.М., Кузнецова О.М. Реєстрація дієтичних добавок в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 2. С. 96-104.

11. Останіна Н.В., Кузнецова О.М. Створення додаткового розділу "Дієтичні добавки" Державної Фармакопеї України – шлях до забезпечення населення України якісною продукцією. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 1. С. 16-20.

12. Проблема дискримінації компонентів проби на прикладі визначення домішок методом газової хроматографії / Останіна Н.В., Левін М.Г., Стрельченко І.А., Кузнецова О.М., Череменко А.М. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2014. Вип. 64. С. 379-386.

13. Останіна Н.В., Кузнецова О.М. Роль дієтичних добавок для харчування людей та стан контролю їх безпеки та якості для споживання на сучасному етапі. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2019. Вип. 69. С. 185-191.

- тези доповідей:

14. Опыт использования функциональных пищевых продуктов и диетических добавок в питании/ Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Лисенко Ю.І., Корзун В.Н.// Матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції «Функціональні харчові продукти – харчові добавки- як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань - (11-12 квітня 2013 р.).–Х.:Вид-во «ЕСЕН», 2013.-311 с.

15. Визначення цианокобаламіну в дієтичних добавках / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Брязкало В.В. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 222-223.

16. Визначення водорозчинних вітамінів групи В в дієтичних добавках / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Череменко А.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання). Київ, 2016. Вип. 16. С. 223-225.

17. Останина Н.В., Кузнецова О.М. Важливі аспекти управління сумнівними результатами в лабораторії з контролю якості лікарських засобів. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (десяті марзеєвські читання). Київ, 2014. Вип. 14.

18. Кузнецова О.М. Регламентация процесу аналітичної обробки замовлень та управління сумнівними результатами в державній лабораторії з контролю якості лікарських засобів ДУ ІГМЕ НАМНУ. Семінар: “Зовнішні чинники розвитку фармацевтичного ринку»

19. Брицун В.М., Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Систематизація інформації з наркотичних та психотропних препаратів, які використовуються в лікарських засобах. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 205-206.

20. Особливості використання програмного забезпечення для розрахунків в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів у відповідності до сучасних вимог / Останіна Н.В., Брязкало В.В., Череменко А.М., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 220-221.

21. Розробка нових підходів до вибору генеричних препаратів для лікування населення України / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Лисенко Ю. І., Череменко А.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (чотирнадцяті марзеєвські читання, м. Київ, 11-12 жовтня 2018 р.). Київ, 2018. С. 22-23.

22. Останіна Н.В. Кузнецова О.М. Ніколаєва Я.Ю. /Роль дієтичних добавок в харчуванні населення і стан контролю їх безпечності та якості в умовах сьогодення/ Науковий симпозиум під час XVII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства/ м. Полтава, 14-16 листопада 2019 <https://drive.google.com/file/d/1EF7dsZVXzM7IUnhYiCHohIQ12mQK9ywB/view> (дата звернення: 01.12.2019)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОГО СТАНУ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Поширеність вживання дієтичних добавок в Україні та в світі.....	30
1.2. Аналіз нормативно-правової бази європейського та міжнародного рівня з питань обігу дієтичних добавок. Системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок, що існують в розвинених країнах	40
1.3 Сучасний стан вітчизняної нормативно-правової бази в сфері контролю якості дієтичних добавок.....	48
1.4 Фальсифікація дієтичних добавок.....	53
1.5 Методи дослідження, які застосовуються для контролю якості та безпеки дієтичних добавок.....	66
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ, МЕТОДИ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕНЬ	70
2.1 Матеріали та програма проведення досліджень	70
2.2 Методи математичної обробки результатів дослідження.....	72
2.3 Методи забезпечення якості ДД в гігієнічних дослідженнях.....	75
2.4 Методи досліджень, які використовуються для контролю ДД.....	77
РОЗДІЛ 3 НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ОЦІНКИ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОНТРОЛЮ.....	88
3.1 Аналіз необхідності та шляхи вдосконалення системи оцінки дієтичних добавок в Україні	88
3.2. Визначення забезпеченості населення України дієтичними добавками	95
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ДД В УКРАЇНІ	101
4.1. Визначення рівню споживання ДД в Україні та аналіз ефектів від їх споживання	101

4.2 Оцінка ризику застосування неякісних ДД	106
4.3 Виявлення зв'язків, які наявні при застосування ДД та ризиків, що з ними пов'язані.....	109
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ДД НА ВІДПОВІДНІСТЬ ЗАЯВЛЕНОМУ ВМІСТУ КОМПОНЕНТІВ	123
5.1 Результати випробувань, які підтверджують наявність неякісних та/або фальсифікованих ДД.....	123
5.2 Визначення силденафілу в ДД для покращення еректильної функції	128
5.3 Визначення водорозчинних вітамінів В1, В2, В6 та ніацину в полівітамінних дієтичних добавках	136
5.3.1 Визначення умов та відпрацювання методики дослідження.....	136
5.3.2 Рекомендація для впровадження методики визначення водорозчинних вітамінів В1, В2, В6 та ніацину для контролю полівітамінних ДД	145
РОЗДІЛ 6 РОЗРОБКА ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ «ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ ТА ВНЕСЕННЯ ЇЇ ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ	151
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	155
ВИСНОВКИ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	163
ДОДАТКИ.....	180

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

БАД	- Біологічно-активна добавка
БАР	- Біологічно-активна речовина
ДД	- Дієтична добавка
ВЕРХ	- Високоєфективна рідинна хроматографія
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРУ	- Верховна Рада України
ГДК	- Гранично допустима концентрація
Державний реєстр	- Державний реєстр харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок
ДСТУ	- Державний стандарт України
ДУ "ГЗ НАМНУ"	- Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М.Марзєєва Національної академії медичних наук України»
ДФУ	- Державна фармакопея України
DSHEA	- Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (закон США про дієтичні добавки)
ЄС	- Європейський Союз
КМУ	- Кабінет Міністрів України
ЛЗ	- Лікарський засіб
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я України

РФ	- Російська Федерація
СанПіН	- Санітарні правила і норми
СНД	- Союз Незалежних Держав
СОТ	- Світова організація торгівлі
СУЯ	- Система управління якістю
СХП	- Спеціальні харчові продукти
ПАВ	- Поверхнево-активні речовини
ISO	- Міжнародна організація із стандартизації
FDA	- Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (Food and Drug Administration)
Ph. Eur.	- Європейська Фармакопея
PIC/S	- Міжнародна система співробітництва фармацевтичних інспекцій (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)
USP	- Фармакопея США

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день дієтичні добавки (ДД) дуже широко представлені на ринку України, понад 200 виробників пропонують свою продукцію українцям для збагачення їх раціону харчування або покращення стану здоров'я організму. На відміну від лікарських засобів, ДД не мають лікувальної дії. До вживання ДД спонукають такі виклики сьогодення, як екологічне неблагополуччя, дисбаланс у структурі харчування, тощо. Спосіб життя сучасного суспільства та структура харчування не дозволяють забезпечити організм людини усіма необхідними речовинами. Ще з 70-х років минулого сторіччя ДД ввійшли в обіг в Америці і дуже швидкими темпами поширились у всьому світі. Питання харчування та безпеки харчових продуктів викликає занепокоєння у фахівців різних країн і континентів. Така ситуація негативно впливає на здоров'я населення, особливо економічно розвинутих країн (ожиріння, зниження імунного статусу, хронічні захворювання). За даними ВООЗ щорічно спостерігається зростання хронічних захворювань, профілактика яких та оздоровлення є однією з актуальних проблем системи охорони здоров'я. Тому не викликає сумніву, що ринок дієтичних добавок, харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів повинен постійно розвиватися та удосконалюватися. Середньорічні темпи приросту світового ринку дієтичних добавок оцінюється на рівні 4-5%. Український ринок добавок до їжі відносно молодий, але має стійку тенденцію до подальшого зростання.

Відповідно до законодавства України ДД є харчовим продуктом. Це означає, що до ДД застосовуються всі норми законодавства, які стосуються харчових продуктів. Основною ознакою ДД є те, що вони споживаються в невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону. Одночасно Законом України № 1602-VII від 20 вересня 2015 року було відмінено державну реєстрацію харчових продуктів, в тому числі і ДД, що в значній мірі відкрило наш ринок до фальсифікованої продукції. На даний час реєстр ДД не ведеться. Лікар та споживач не може он-лайн

дізнатися/перевірити інформацію про склад ДД, її дію, особливості застосування тощо. На відміну від ЛЗ, для ДД відсутній он-лайн-доступ до актуальної версії листка-вкладиша, отже лікарю складно перевірити відповідність рекламної інформації. Серйозних наукових публікацій про ДД і їх застосування в клінічній практиці дуже мало, та й ті стосуються тільки тих добавок, які містять вітаміни С, Е, омега-3 (жирні кислоти) та невеликий ряд інших відомих речовин. До складу деяких ДД недобросовісний виробник закладає лікарські речовини, про присутність яких не зазначається на упаковці, а це сильнодіючі, психотропні, гормональні та антигістамінні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, тощо.

Однак, при постійно зростаючій обізнаності населення та популярності дієтичних добавок, залишається не вирішеним питання їх стандартизації та контролю якості. Реформи останніх 5 років в сфері харчової продукції, постійні зміни законодавчої бази, ліквідація санітарно-епідеміологічної служби, "непрозорість ринку" призвели до безконтрольності ринку ДД.

На даний час в Україні питання, яке заплановано дослідити в дисертаційній роботі, є відкритим і досліджень цієї тематики фахівцями з громадського здоров'я в Україні практично не проводились. Накопичений досвід лабораторії з контролю якості і безпеки продукції ДУ "ІГЗ НАМНУ" та проведені дослідження демонструють, що на даний час в Україні виникла серйозна проблема обігу, реалізації та контролю якості на ринку України такої продукції, як ДД.

Літературний пошук, який наведений в розділі 1 даної роботи, показав, що наявні роботи останніх років висвітлюють проблеми обігу ДД в Україні. Було проведено огляд регуляторних змін у сфері обігу ДД в Україні, викликаних гармонізацією національного законодавства України і ЄС, та виявлення питань, що потребують законодавчого врегулювання. На сьогодні в Україні прийнято багато нових нормативних документів, які регламентують обіг ДД в країні, та, на жаль, іноді їх вимоги мають протиріччя. Закон України № 1602-VII скасував державну реєстрацію спеціальних харчових продуктів,

зокрема і ДД. Внаслідок адміністративної реформи системи державного контролю за безпечністю харчових продуктів, функції нагляду за ДД покладено на Держпродспоживслужбу та її територіальні органи, яка не контролює їх безпечність для споживача. Наразі в переліку наявних реєстрів Держпродспоживслужби реєстр ДД відсутній, але за певними електронними адресами можна отримати реєстри ДД, зареєстрованих в Україні станом з 2002 по 2012 рік.

Серйозну увагу дослідженням в галузі нормативного забезпечення обігу ДД в Україні присвятили вчені з Харкова. В своїй статті вони зазначають, що аналіз сучасного законодавства України у сфері обігу ДД виявив потребу у певних законодавчих змінах, які б дозволили не тільки зберегти, але й суттєво покращити якість цих продуктів. Серед першочергових змін варто зазначити: корекцію визначення терміна «дієтична добавка»; визначення переліку та дозування речовин, які не відносяться до вітамінів і мінералів, дозволених та/або заборонених до включення до складу ДД; відновлення процедур експертизи документів на ДД, тому що зараз як склад, так і дозування таких продуктів залишилися практично без оцінки спеціалістів; розробку нових методик ідентифікації та кількісного визначення компонентів, що входять до складу ДД [1].

Водночас, ми бачимо, що світовий рівень контролю якості і безпеки ДД досить високий. Однак, забезпечення якості дієтичних добавок як продуктів, що користуються широкою популярністю, є актуальною проблемою в усіх розвинених країнах. На сьогодні в світі сформовано законодавчо-нормативну і методичну бази, які повинні регулювати ключові аспекти якості і безпеки ДД. В світі існують як національні, так і міжнаціональні законодавчі бази, які мають регулювати ключові аспекти якості і безпеки ДД, при цьому Європейський Союз, незважаючи на національні особливості ринку ДД, був одним з перших інтеграційних об'єднань, який впровадив рамкове законодавство в даній сфері. Опубліковано ряд оглядів законодавства ЄС в галузі обігу ДД, які присвячені загальним аспектам регулювання ДД, оцінці співвідношення їх ефективності і безпеки [2, 3, 4].

Однак, аналіз досвіду організацій державного контролю якості лікарських препаратів в Європі, на прикладі Національного інституту лікарських препаратів Польщі, робота якого полягає в забезпеченні якості та безпеки лікарських препаратів і медичних виробів, дозволяє зробити висновок, що проблема фальсифікації ДД починає створювати в багатьох європейських країнах суттєву загрозу для громадського здоров'я.

Аналіз даних літератури та аналіз даних контролю лабораторних досліджень показав, що останнім часом частину лікарських засобів, наприклад вітамінних, пробіотичних препаратів тощо, в більшості країн світу відносять до дієтичних добавок. Виробляють їх, в тому числі, і на фармацевтичних заводах, а вимоги для них відрізняються від вимог до ліків [5].

За результатами наукового пошуку виявлено, що дане питання є вкрай актуальним. Аналіз вітчизняного законодавства щодо реєстрації, контролю якості та обігу ДД в Україні свідчить, що в нашій країні створені умови для надходження на ринок продукції, яка може містити в своєму складі незаявлені та/або недозволені компоненти. В Україні не здійснюють збір даних про наявність шкідливих добавок у продуктах, що продають як ДД, і не здійснюють контроль відповідності вказівок на етикетках фактичним концентраціям діючих речовин. Чинним законодавством України не передбачено встановлення якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин у ДД, але на сьогодні назріла необхідність в цьому [6].

У наукових працях Тимченко О.В. та Котова А.Г. неодноразово висвітлювались сучасні проблеми та недосконалості нормативно-правової бази в галузі обігу ДД. Авторами проведено огляд законодавчих змін у сфері забезпечення якості дієтичних добавок в Україні та доведено необхідність внесення змін в існуючу систему контролю ДД [2]. В квітні 2019 року голова Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками Роман Ісаєнко повідомив, що Держлікслужба вже звернулась до МОЗ України щодо створення спільної комісії із залученням фахівців Держлікслужби для визначення належності продукту до категорії ДД або лікарських засобів для створення та ведення реєстру відповідальних за якість та безпеку ДД [7].

Узагальнюючи вищенаведене, дана робота спрямована на вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД для забезпечення населення України якісною продукцією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР «Розробка та удосконалення методів ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів дієтичних добавок» (УДК: 543:615.2/3, № держреєстрації 0113U002341, шифр АМН.30.13). Автор була відповідальним виконавцем роботи.

Мета та задачі дослідження.

Метою дисертаційної роботи є наукове обґрунтування підходів до вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД для забезпечення населення України якісною та безпечною продукцією.

Для досягнення поставленої мети було визначено такі завдання:

1. Оцінити системи контролю якості та безпеки ДД в Україні та за її межами.
2. Визначити та науково обґрунтувати шляхи вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД.
3. Кількісно оцінити забезпеченість населення ДД в Україні.
4. Дослідити споживацькі аспекти вживання ДД (об'єми споживання, асортимент, джерела отримання продукції) та їх вплив на здоров'я населення (попередження вживання шкідливих речовин, неякісної продукції та збалансоване харчування).
5. Дослідити зв'язки і залежності характеристик, які пов'язані з прийомом ДД населенням України, та виявити ризики впливу на здоров'я при вживанні ДД.
6. Провести експериментальні фізико-хімічні дослідження зразків ДД, наявних на ринку України на наявність в них заборонених інгредієнтів, які не зазначені на маркуванні та можуть нести загрозу здоров'ю людини. Розробити методіку кількісного вмісту вітамінів В1, В2 і В6 в комплексних ДД, які є джерелами водорозчинних вітамінів та провести їх контроль на відповідність заявленому вмісту компонентів.
7. Сформулювати основні положення вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД і викласти її основні принципи в загальній статті «Дієтичні добавки» до Державної Фармакопеї України.

8. Оцінити ефективність впровадження вдосконаленої системи контролю якості та безпеки ДД (в порівнянні з попередньою).

Об'єкти дослідження: система контролю якості та безпеки дієтичних добавок, обіг та споживання ДД в Україні, небезпечні фактори для здоров'я, пов'язані із вживанням ДД.

Предмет дослідження: законодавство в галузі обігу дієтичних добавок; зразки дієтичних добавок; показники та методи контролю якості та безпеки дієтичних добавок; шляхи отримання та підстави вживання ДД споживачами.

Методи дослідження: бібліографічний (аналіз наукової інформації), соціологічний (анкетне опитування населення), фізико-хімічні (метод рідинної хроматографії, метод мас-спектрометрії) та статистичні методи (дескриптивна статистика, виявлення взаємозв'язків, відносні ризики).

Наукова новизна одержаних результатів.

Під час виконання дисертаційного дослідження:

- визначені недоліки системи забезпечення населення якісними та безпечними ДД та науково обгрунтовані нові підходи її вдосконалення.

- вперше в Україні досліджено обіг і споживання ДД в Україні в сучасних умовах, а також розрахована оцінка ймовірності споживання неякісних ДД.

- вперше встановлені зв'язки між характеристиками, які пов'язані з прийомом ДД населенням України (підстава вибору, джерело придбання, стан здоров'я особи, отримані ефекти та наслідки), виявлені та оцінені ризики для здоров'я при вживанні ДД.

- науково обгрунтовано ефективність застосування нових підходів до оцінки якості та безпеки ДД для вдосконалення системи контролю обігу ДД на ринку України.

Практичне значення одержаних результатів.

На основі проведених досліджень:

- вперше розроблено та внесено до Державної фармакопеї України статтю «Дієтичні добавки» та переглянуто її з огляду на нові сучасні вимоги, яка дозволить проводити контроль з метою забезпечення якості та безпеки ДД за стандартизованими методиками з використанням єдиних стандартів;

- розроблено нову сучасну методику визначення тіаміну, рибофлавіну і піридоксину в дієтичних добавках, яка передбачає одночасне визначення зазначених компонентів в багатокomпонентних зразках, яка дасть змогу проводити належний контроль якості ДД, які є джерелами вітамінів групи В;

- вперше запропоновано кваліфікаційну оцінку груп ДД (в залежності від мети їх застосування та з урахуванням оцінених ризиків), що дозволяє висувати особливі вимоги щодо підтвердження безпеки таких ДД шляхом контролю їх на вміст недозволених компонентів.

Результати роботи використано при підготовці наступних нормативних матеріалів:

1. Розроблено і впроваджено окремий розділ ДФУ 2.0, том 3 «Дієтичні добавки», до якого включено загальну статтю «Дієтичні добавки» (акт впровадження від 15.10.2.15 року).

2. Удосконалено і впроваджено загальну статтю до ДФУ 2.4 «Дієтичні добавки N) – акт про участь у розробці проекту №11/879-5 від 18.06.2020р. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості».

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри трансляційної медичної біоінженерії Національного технічного університету «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського (Акт впровадження від 17.06.2020 р.).

Пропозиції, викладені в дисертаційному дослідженні та розділ Державної Фармакопеї України «Дієтичні добавки» використовується при розробці дієтичних добавок та проведенні їх контролю якості на підприємствах-виробниках ДД (Акт впровадження №375 від 25.06.2020 р., Акт впровадження №1709 від 04.08.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження є самостійною роботою автора. Для визначення актуальності дисертаційної роботи автором самостійно здійснено літературний огляд підходів та результатів подібних досліджень, викладених у вітчизняних та міжнародних інформаційних джерелах. Спільно з науковим керівником, автором визначено мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження. На основі отриманих результатів

сформульовано висновки, підготовлено та подано до друку наукові публікації. Особисто дисертантом обґрунтовано методичні підходи до розв'язання поставлених завдань. За консультаційною допомогою д.мед.н. Антомонова М.Ю. було відібрано початкові дані для статистичної обробки результатів незалежного анкетування населення щодо вживання дієтичних добавок в Україні. Самостійно автором здійснена статистична обробка та аналіз даних за об'єктами дослідження. Спільно з колегами автором проведено розробку методик та виконаний контроль якості вибіркового груп ДД щодо їх якості та безпеки. Самостійно проведений аналіз результатів, кваліфікаційна оцінка різних груп ДД залежно від їх призначення та формулювання і узагальнення методик щодо визначення окремих компонентів в ДД. Спільно с колегами ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" проведено розробку загальної статті «Дієтичні добавки» в Державну Фармакопею України на основі сучасних вимог, з використанням валідованих фармакопейних методик та єдиних стандартів.

Разом з науковим керівником визначені основні напрямки проведення наукового дослідження, здійснений аналіз та проведене узагальнення отриманих даних, обґрунтовані провідні положення дисертаційної роботи, які виносяться на офіційний захист. У роботі не використовувались результати та ідеї співавторів публікацій. Особистий внесок здобувача становить понад 80% від загального обсягу роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені на семінарах «Поводження з дієтичними добавками в Україні» (Київ, 2011 (3 семінари), 2012 (2 семінари), 2013 (2 семінари)); на семінарі «Требования к лабораториям контроля качества в свете требований ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 Київ, 2013 р., на семінарі «Шляхи забезпечення належного контролю якості лікарських засобів та дієтичних добавок на сучасному етапі розвитку ринку України.», Київ, 2013 р., на семінарі: “Зовнішні чинники розвитку фармацевтичного ринку” Куба, 2014 р., на семінарі-практикумі «Обращение диетических добавок и косметических средств в Украине ». Київ, 2014 р., на семінарі-практикумі «Обязательная регистрация

диетических добавок в Минздраве: как действовать заявителям после» Київ, 2014 р., на семінарі-практикумі «Дієтичні добавки: встановлення вимог до якості, маркування, сертифікація» Київ, 23 травня 2018 р., на семінарі «Впровадження управління ризиками в фармацевтичній галузі на прикладі лабораторії з контролю якості лікарських засобів», Київ, 2019 р., на навчальному семінарі «Дієтичні добавки. Встановлення вимог до якості, маркування, сертифікація» Київ, 2019 р., на науково-практичній конференції «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України», Київ, 17-18 жовтня 2019 р., на навчальному семінарі «Актуальні питання якості дієтичних добавок» Київ, 2019 р., на науковому симпозиумі XVII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (м. Полтава, 2019 р.), на форумі Медико-правовий форум «Конституційні засади медичної реформи в Україні», м.Харків, 2019 р., під час участі у круглому столі на тему: «Кримінальна відповідальність та інші заходи кримінально-правового характеру за злочини у сфері медичної і фармацевтичної діяльності», м.Харків, 2019 р., на інтернет-конференції "Правові засади епідеміологічної безпеки: виклики та перспективи", квітень, 2020 р.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці, в т.ч. 5 статей у наукових фахових виданнях; 3 статті у наукових виданнях, які входять до наукометричних баз даних, та в міжнародних фахових виданнях, 5 статей - у інших виданнях, 9 тез доповідей. Опубліковано 2 фармакопейні статті.

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота складається з анотації, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, висновків, переліку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 179 сторінках (з них основного тексту – 162 сторінки), містить 19 таблиць, 30 рисунків. У роботі використано 136 літературних джерел, серед яких 92 – кирилицею, 44 – латиницею.

РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОГО СТАНУ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поширеність вживання дієтичних добавок в Україні та в світі

В останнє десятиліття у всьому світі одночасно з розвитком фармацевтичної галузі активно розвивається ринок дієтичних добавок (ДД) - продуктів, які широко представлені в аптеках, але не є лікарськими засобами. На сьогодні наявна тенденція зростання споживання ДД як в усьому світі, так і в Україні, зокрема. Найбільш динамічно розвиваються ринки США, ЄС, Китаю, Індії та Японії. Все більше поширення використання ДД у світі та Україні призводить до виникнення нових проблем щодо контролю їх виробництва, обігу та вживання з метою запобігання нанесенню шкоди здоров'ю населення. В Україні, як і у Європейському Союзі (ЄС) та США, ДД являють собою різновид продуктів харчування, а обіг ДД регулюється законодавством у сфері харчових продуктів [2].

Сучасна медицина приділяє велику увагу взаємозв'язку між здоров'ям людини та особливостями її харчування. На Міжнародній конференції з питань харчування в Римі у 1992 р. дефіцит мікронутрієнтів в організмі людини визнано найважливішою проблемою, що може призвести до кризи й подальшого розвитку «хвороб цивілізації»: гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, раку, алергії, цукрового діабету, тощо [8]. Останнім часом увагу вчених, спеціалістів, нутріціологів і дієтологів, а також фірм-виробників привертають фармацевтичні аспекти розробки та стандартизації препаратів біологічно активних речовин (БАР) рослинного, тваринного та мінерального походження, отриманих з натуральних продуктів, у тому числі, харчових, за допомогою високих технологій у концентрованому вигляді, у зручних для споживання і тривалого зберігання формах: капсулах, таблетках, драже, сухих і рідких екстрактах, чаях тощо. На сучасному етапі для профілактичного та

дієтичного застосування доволі розповсюдженими є біологічно активні добавки [9].

Відмічено, що близько 60% дегенеративних хвороб, на які страждає наше суспільство, безпосередньо залежать від того, що ми їмо. Адже відомо, що їжа здатна не тільки підвищувати запас життєвої енергії, надавати необхідні поживні речовини, а ще й, в окремих випадках, може негативно впливати на обмін речовин. Стає очевидним, що незбалансоване харчування, неякісна їжа, а також окремі сукупні чинники (стрес, екологічні фактори та ін.) здатні суттєво негативно впливати на стан організму людини [10].

Як зазначено в [11], поняття «біологічно активні, або дієтичні, добавки» з'явилося у другій половині ХХ століття завдяки розвитку знань про харчування і дію окремих харчових речовин на організм людини. Нашому організмові потрібно близько 600 різних корисних речовин, із яких 40% він може синтезувати самостійно, а решта має надходити з їжею, але може й не надходити з різних причин. Термін «дієтичні добавки» (від англ. nutraceuticals) було запропоновано доктором Стівеном де Фелісом (Stephen L. DeFelice) – засновником і головою Фонду інновацій у медицині (Foundation for Innovation in Medicine, FIM) у 1989 р. для опису продуктів харчування. Форми випуску таких продуктів – найрізноманітніші: порошки, таблетки, капсули, сиропи, екстракти, напої, концентрати; вони виготовлені з рослинної, тваринної та мінеральної сировини хімічним або біотехнологічним способом.

В останні десятиліття кількість експериментальних і клінічних досліджень в області харчування настільки стрімко зростає, що багато фахівців кажуть буквально про формування нової, прикордонної між наукою про харчування і фармакологією області знань – фармаконутріціології [12, 13].

В підручнику [14] Н.М. Зубар зазначено, що зміни відносин вчених-медиків до харчування і становленню сучасної профілактичної та лікувальної дієтології сприяє широкий комплекс причин:

По-перше, корінні зміни як в способі життя, так і в структурі харчування людини, які настали в ХХ столітті і не дозволяють в даний час навіть чисто

теоретично забезпечити традиційними шляхами організм всіма необхідними речовинами, призвели до вкрай негативних наслідків для здоров'я населення економічно розвинених країн. По-друге, це ряд причин пов'язаних з розвитком науки і сучасних технологій. По-третє, значущий економічний аспект створення нових синтетичних лікарських засобів - надзвичайно тривалий і дорогий шлях від відкриття активної речовини до ліків. Істотно коротше, дешевше, а в ряді випадків і не менш ефективним став шлях від виявлення біологічної активності у природних біосубстратах для створення ДД. По-четверте, наявність у багатьох лікарських препаратів побічних, негативних ефектів, нерідко створюють проблеми, особливо при їх довгостроковому застосуванні, а також надзвичайна поширеність в навколишньому середовищі техногенних забруднень, сформували у частини населення суб'єктивний, психологічний фактор - заперечення всього синтетичного, штучного і, навпаки, несвідома віра в силу природи, натуральні продукти, препарати, стародавні рецепти народної медицини.

Сучасна наука про харчування – нутриціологія (від Nutricum – харчування і Logos – вчення) переконливо довела, що для росту, розвитку, збереження здоров'я, підтримання працездатності, опірності організму інфекційним та іншим факторам навколишнього середовища необхідно фізіологічно повноцінне харчування [15].

Здоров'я людини багато в чому визначається ступенем забезпеченості організму енергією і цілим рядом харчових речовин (за оцінками експертів ВООЗ, фактор харчування спричиняє більш ніж 40% захворювань людства). Здоров'я може бути збережено лише при задоволенні фізіологічних потреб людини в енергії та всьому комплексі харчових і біологічно активних речовин, і, навпаки, будь-яке відхилення від збалансованого харчування веде до порушення функцій організму, особливо якщо ці відхилення виражені і тривалі [16].

В силу значущості харчування для здоров'я, проблему причин і характеру порушень структури харчування сучасної людини слід обговорити докладніше.

Існування окремих незамінних (есенціальних) харчових речовин для сучасної людини є відображенням харчового стародавнього статусу людини. Внаслідок найширшої доступності в минулому багатьох поживних речовин людина втратила ряд ферментних систем, відповідальних за їх ендogenous синтез. Іншими словами, їжа сформувала багато особливостей людського організму, а існуючий зараз метаболічний дисбаланс людини з природою є наслідком активної діяльності самої людини [17].

Дієта наших предків збирачів-мисливців (1-3 млн років тому) була змішаною, тому що включала дуже широкий спектр переважно рослинної їжі (коріння, ягоди, насіння, горіхи, листя) і невелику кількість тваринної (при вдалому полюванні або рибалці). При цьому їх енерговитрати були дуже високі, нерідко перевищуючи 5-6 тис. ккал в день, що вимагало споживання досить значного обсягу їжі [18].

В [19] зазначено, що розвиток осілого способу життя, землеробства, скотарства (близько 10 тис. років тому) різко звузили спектр рослинної їжі, а застосування вогню, розширення кулінарних прийомів, способів переробки та зберігання їжі призвело до додаткових втрат багатьох харчових і біологічно активних речовин. Але енерговитрати людей в ті часи залишалися ще значними (4,5-5 тис. ккал на день) і тому вимагали досить великого об'єму їжі, який, як правило, цілком задовольняв потреби людини у вітамінах, мінеральних і біологічно активних речовинах. XIX-XX століття з характерним для них стрімким розвитком науки і техніки внесли корінні зміни й у спосіб життя, і в харчування сучасної людини. По-перше, індустріалізація сільськогосподарського виробництва призвела до різкого зниження харчової цінності багатьох рослинних продуктів харчування. Іншим негативним чинником, що істотно порушує структуру харчування, є широко поширена в харчовій промисловості практика очищення або рафінування продуктів харчування. У ході цього процесу від цільних натуральних продуктів відділяється так звана баластова частина, яка не має, здавалося б, значущою енергетичної та пластичної цінності для людського організму - лушпиння,

шкірка, волокна і т.д. Але, як виявилось, найчастіше саме частина цільних продуктів, яка відкидається, найбільш багата найважливішими для людини мікронутрієнтами - вітамінами, мінералами і мікроелементами. До надзвичайно негативних змін у структурі харчування в 70-80 роках ХХ сторіччя розвитку нашої цивілізації додався ще один загрозливий фактор - в економічно розвинених країнах світу різко (майже в 2 рази) скоротилися енерговитрати більшості населення, і в даний час вони досягли, мабуть, критичного рівня (близько 2,2-2,5 тис. ккал на день). Природно, що ця кількість енергії забезпечується надходження набагато меншого об'єму їжі. Настільки малий об'єм їжі, до того ж з урахуванням прогресивно зниженої харчової цінності багатьох рослинних продуктів, не дозволяє в даний час навіть чисто теоретично забезпечити організм людини всіма необхідними харчовими речовинами. Насамперед, це стосується вітамінів, мінералів, мікроелементів та інших біологічно активних речовин, присутніх в їжі у вкрай малих кількостях [19].

Саме порушенням харчового статусу слід пояснити зростання в популяції, з одного боку, таких захворювань як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, з іншого - числа осіб з порушеною імунореактивністю і резистентністю до природних і техногенних факторів навколишнього середовища. І, безсумнівно, саме порушення структури харчування в значній мірі "відповідальні" за низьку тривалість життя українців, за високу смертність, яка реєструється в Україні в останні роки, від серцево-судинних і онкологічних захворювань [20].

В своїй статті [21] автори зазначають, що причинами нестачі мікроелементів в раціонах харчування населення України є:

- зменшення мікроелементів у ґрунті;
- забруднення довкілля токсикантами, які блокують доступність мікроелементів до кореневої системи рослин;
- технологічна переробка сировини, що приводить до втрати частини мікроелементів;

- зменшення потреби в енергії, а тому і в їжі;
- монотонізація раціону, втрата різноманітності, перехід до вузького стандартного набору основних груп продуктів й готової їжі;
- збільшення вживання рафінованих, висококалорійних, але бідних на вітаміни та мінеральні речовини продуктів харчування (білий хліб, макаронні вироби, цукор, алкогольні напої тощо);
- зменшення вживання м'ясних та молочних продуктів, втрата національної звички до регулярного вживання великої кількості овочів, фруктів, городньої зелені тощо;
- недостатнє використання в раціоні харчування морепродуктів (риби, молюсків, водоростей);
- суттєве зростання потреб людини в мікронутрієнтах як важливого захисного чинника в умовах науково-технічної революції, підвищеного нервово-емоційного напруження, дії шкідливих факторів виробництва і зовнішнього середовища.

Таким чином, при традиційному харчуванні людина сучасного суспільства, по суті, приречена на різні види харчової недостатності. А з ними його завжди супроводжуватиме нездатність відповідних інтегруючих, адаптаційних і захисних систем організму адекватно контролювати внутрішнє середовище і відповідати на дії навколишнього середовища, що багаторазово підвищує ризик розвитку багатьох захворювань і істотно обтяжує їх перебіг. Тому в даний час серед фахівців у галузі харчування та медицини все більш широке поширення має точка зору, що найбільш швидким, економічно обґрунтованим і прийнятним шляхом вирішення обговорюваної проблеми є створення і широке застосування в повсякденному харчуванні хворих і здорових людей біологічно активних добавок до їжі або "Food supplements", як їх називають за кордоном [22].

Дієтичні добавки – популярні засоби «лікування», переважно самолікування, які формально не є медикаментами і використання яких набуло надзвичайного поширення у світі. Для порівняння, дієтичні добавки щоденно

використовують 90% мешканців Японії, 80% – США, 60% – Німеччини і Франції і лише 3% – Росії. Населення Японії почало використовувати дієтичні добавки більше 50 років тому, США – більше 20 років тому. Широкому використанню їх у США спонукало прийняття в 1994 році Конгресом документа про дієтичні добавки [23-25].

У США в 1980-і роки дієтичні добавки у вигляді вітамінів, мінералів та інших компонентів споживали 36% чоловіків і 48% жінок. Ця тенденція простежувалася й надалі завдяки дії документа «Оздоровчий і просвітницький акт про дієтичні добавки 1994 р.», який визначає політику щодо цих засобів і сьогодні. Усі дієтичні добавки вважаються безпечними, доки FDA не визнає небезпеку за час їх інтенсивного споживання населенням. Поверхнева оцінка безпечності дієтичних добавок призвела до того, що кількість їхніх найменувань протягом останніх 15 років збільшилася з 4000 до 55 000, а об'єм щорічних продажів – до 32 млрд доларів [26-27].

Виникає питання, що ж являють собою дієтичні добавки, чи є вони їжею або ліками? В цілому, дієтичні добавки - це природні або ідентичні природним біологічно активні речовини, одержані з рослинної, тваринної або мінеральної сировини, а також, але набагато рідше, шляхом хімічного або мікробіологічного синтезу. Вони можуть включатися до складу харчових продуктів, напоїв, або використовуватися самостійно в різних формах з метою забезпечення організму людини необхідною кількістю незамінних харчових речовин (повноцінні білки або окремі амінокислоти і їхні комплекси, поліненасичені жирні кислоти, фосфоліпіди, вітаміни, мінерали та мікроелементи, харчові волокна та ін.) і деяких регуляторів фізіологічних функцій органів і систем організму (органічні кислоти, глікозиди, сапоніни, алкалоїди, антоциди, біофлавоноїди і т.д.) [28].

В [29] зазначено, що, з певною мірою умовності, дієтичні добавки до їжі підрозділяють на нутрицевтики і парафармацевтики.

Нутрицевтики - це незамінні харчові речовини або їх близькі попередники. Дану групу ДД можна з усіма підставами зарахувати до їжі,

оскільки вона в більшості випадків представлена добре вивченими природними її компонентами, фізіологічна потреба і біологічна роль яких встановлені. Використання нутрицевтиків є ефективним засобом профілактики, а також додаткового (в комплексній терапії) лікування хворих при широко поширених хронічних захворюваннях, таких як ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, злякисні новоутворення, імунодефіцитні стани, захворювання шлунково-кишкового тракту, дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату [30].

Важлива група нутрицевтиків - ДД, що містять білки і амінокислоти. Їх основне призначення - додаткове збагачення звичайного, традиційного раціону білком і незамінними амінокислотами. Іншу групу нутрицевтиків представляють ДД, що є джерелами харчових волокон.

Велика група дієтичних добавок до їжі – парафармацевтики [31-32]. Це, як правило, продукти, що містять мінорні компоненти їжі - біофлавоноїди, органічні кислоти, глікозиди, біогенні аміни, регуляторні олігопептиди, полісахариди, олігосахара і т.д. Властивості парафармацевтиків дозволяють адаптувати організм людини до змінених, екстремальних умов і забезпечують проведення додаткової, допоміжної терапії різних захворювань, що якісно розширює можливості основних методів лікування. У переважній більшості парафармацевтики безпечні в застосуванні. Хоча, при застосуванні парафармацевтиків, не виключені явища індивідуальної непереносимості окремих їх компонентів, що, втім, характерно і для деяких харчових продуктів і ще більше - для лікарських препаратів.

Парафармацевтики найчастіше є джерелами природних компонентів їжі, в більшості випадків, не володіють живильною цінністю, проте в силу того, що вони здатні м'яко регулювати функції окремих органів і систем, ці компоненти їжі також слід розглядати як незамінні фактори харчування.

Особливий клас парафармацевтиків представляють ДД, що регулюють мікробіоценоз кишечника. У першу чергу це звичайно, так звані, пробіотики і

еубіотики - продукти, приготовані композиції мікроорганізмів, призначені для нормалізації і підтримки мікрофлори кишечника.

Згідно з даними, опублікованими у звіті "Global Vitamins, Minerals&Supplements Review 2011" компанії "Nicholas Hall", обсяг світового ринку вітамінів, мінералів і ДД у 2010 році збільшився на 3,9 % у порівнянні з 2009 роком. Є підстави зазначити, що основними лідерами росту світового ринку вітамінів, мінералів та ДД виступили продажі кальцієвмісних добавок і засобів на основі риб'ячого жиру. Збільшення обсягу продажів було відмічено для імуномодуляторів рослинного походження, продуктів для покращення стану суглобів і більшості полівітамінів [33].

Як зазначено в [34], загальне зростання ринку вітамінів, мінералів і ДД було забезпечене продажами останніх, оскільки збільшилась зацікавленість споживачів у збереженні свого здоров'я, підвищенні працездатності та зменшенні кількості часу, проведеного на лікарняному. Крім того, піклуючись про своє здоров'я, споживачі прагнули заощадити кошти, та надавали перевагу ДД на противагу лікарським засобам. Ще 10 років тому основними виробниками ДД були компанії розвинутих країн Західної Європи та Америки. При цьому на ринку простежувався значний рівень консолідації. На сьогодні це змінилось, і більша частина ДД виробляється в Китаї та Індії. Виробники із країн Азії домінують на ринку водорозчинних вітамінів, у тому числі вітамінів В і С.

У розрізі структури ринку споживання ДД найбільшу частку обсягу продаж займають ДД, основним компонентом яких є вітамін Е. Однак, за прогнозами, очікується значне збільшення обсягу продажів мультивітамінних комплексів.

На даний час європейський ринок вітамінів є найбільшим у світі. Другу позицію посідає США. При цьому прогнозується, що подальше зростання світового ринку ДД буде забезпечено за рахунок азійсько-тихоокеанського регіону, який має найбільші перспективи росту у найближчі декілька років.

Згідно з інформацією, опублікованою аналітичною компанією "TABS Group Inc.", ринок вітамінів, мінералів і ДД США у 2008-2010 рр. збільшився більше, ніж на 20 %. При цьому його об'єм оцінюється в 11 млрд дол. США. Однак, деякі аналітичні компанії оцінюють цей показник на рівні, який перевищує 20 млрд дол. Причиною збільшення обсягів продажу продукції цього сегменту послужило розширення асортименту товарів [35].

Згідно з інформацією, опублікованою в звіті "Nutritional and Dietary Supplements Market in the US - Opportunities and Future Outlook" аналітичної компанії "AM Mind Power Solutions", у 2010 році обсяг продаж вітаміну D, який займає лідируючі позиції серед вітамінів, збільшився на 11,5 % в порівнянні з 2009 роком і склав 369,8 млн дол. За підсумками першої половини 2011 року обсяг продажу вітамінів, мінералів та ДД збільшився на 8 % у порівнянні з аналогічним періодом попереднього року. На сьогодні продовжує спостерігатися стійка тенденція росту [36-37].

Обсяг ринку вітамінів, мінералів та ДД Великобританії за показником MAT скоротився на 8,5 % і склав 374,8 млн фунтів стерлінгів (427 млн євро). Збільшення обсягів продажів вітамінів, мінералів і ДД у цій країні, як правило, відбувається на фоні економічного росту, а також має сезонний характер - відзначається восени. У розрізі структури продажів вітаміни акумулювали 35 % ринку, що на 4 % більше, ніж у попередній звітний період. Таким чином, згідно з показником MAT, на ДД припадає 65 % ринку.

Очікується, що тенденція до старіння населення Великобританії призведе до подальшого збільшення обсягу продажів вітамінів, мінералів і ДД, оскільки їх споживання підвищується з віком. Відслідковується тенденція до створення комплексів, які включають вітаміни та речовини, що сприяють зниженню ступеня прояву вікових патологій і мають адресну дію (на орган зору, серце, мозок і суглоби).

У країнах Західної Європи та Америки протягом останніх 50 років проведено чимало фундаментальних досліджень з питань використання

мікронутрієнтів з профілактичною, дієтичною та лікувальною метою в різних галузях медицини [38-40].

В статті [41] зазначено, що питання харчування та безпеки харчових продуктів викликає занепокоєння у фахівців різних країн і континентів. Обговорюючи проблему про місце і роль дієтичних добавок в житті сучасної людини, слід ще раз підкреслити, що широке застосування в повсякденній практиці харчування ДД - це єдиний швидкий, ефективний шлях повернення людства до симбіозу з природою, в якому (і тільки в ньому) організм людини здатний повністю використовувати свій природний потенціал адаптації, захисту, самовідновлення. Це - прямий шлях до підвищення рівня здоров'я, зниження захворюваності, продовження життя людини [42].

Дієтичні добавки входять до переліку супутніх товарів аптечного асортименту. Особливістю сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку є можливість конкуренції даної категорії продуктів з лікарськими засобами. Тому обґрунтування правильного їх позиціонування та інформаційного забезпечення раціонального використання є особливо актуальним [43].

1.2. Аналіз нормативно-правової бази європейського та міжнародного рівня з питань обігу дієтичних добавок. Системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок, що існують в розвинених країнах

У 1994 р. Конгресом США був прийнятий закон про дієтичні добавки «Dietary Supplement Health and Education Act of 1994» (далі - DSHEA). [44]. У законі дано визначення поняття «дієтична добавка», положення щодо регулювання обігу і маркування таких продуктів. У цьому документі також наголошувалося на необхідності дослідження різних аспектів застосування ДД, аналізу та поширення отриманої інформації. Згідно DSHEA, в Національному інституті здоров'я був організований відділ ДД (Office of Dietary Supplements). Законом були затверджені два основних напрямки діяльності даного відділу:

- поглиблення дослідження потенційних можливостей використання ДД в системі охорони здоров'я в США;

- сприяння проведенню наукових досліджень ДД і їх ролі в зміцненні здоров'я та попередження хронічних захворювань і інших відхилень в стані здоров'я.

Відділ був створений в листопаді 1995 р. Роль Відділу в забезпеченні та координації наукових проектів постійно росте. За 1998-2003 рр. бюджет цієї організації збільшився з 3,5 млн до майже 20 млн дол. США. Протягом останніх 5 років діяльність Відділу спрямована на проведення наукових конференцій і симпозіумів, на підтримку дослідницьких проектів, ініціацію програм з вдосконалення аналітичної методології та створення стандартів по ДД на підставі доклінічних досліджень і клінічних випробувань, на створення власних web-сайтів і газети, на складання баз даних, таких як International Bibliographic Information on Dietary Supplements (IBIDS) і Computer Access to Research on Dietary Supplements (CARDS). Стратегічний план Відділу на найближчі 5 років передбачав роботу в наступних напрямках:

- з'ясування ролі ДД в запобіганні хворобам і скорочення факторів ризику розвитку захворювань;

- участь в проведенні досліджень, які оцінюють роль ДД в підтримці і поліпшенні фізичного і психічного здоров'я, а також працездатності;

- ініціювання і сприяння проведенню досліджень, спрямованих на поглиблення знань про біохімічні і клітинні ефекти ДД в біологічних системах і їх фізіологічному впливі на життєвий цикл;

- участь в розвитку і вдосконаленні методологій наукового вивчення компонентів ДД;

- участь у заходах з навчання та інформування споживачів, працівників сфери охорони здоров'я та вчених щодо позитивних і негативних сторін застосування ДД [45].

Ю. Губін в своїй роботі [46] зазначив закони США, які напряду впливають на обіг дієтичних добавок:

- DSHEA: Закон про дієтичні добавки.
- NLEA: Закон про маркування продуктів харчування.
- FFDCSA: Федеральний закон про харчові продукти, лікарські засоби та косметику.
- Закон про відображення істини на упаковці та маркуванні товарів.
- Закон про запобігання біотероризму.
- Закон про маркування алергенів.
- Закон про захист прав споживачів дієтичних добавок та лікарських засобів, що відпускаються без рецепту.

Відповідальність за нормативне регулювання в США покладена на FDA. Федеральний закон вимагає, щоб кожна дієтична добавка була визначена як така, або терміном, який замінює слово «дієтична(ий)», наприклад, «трав'яна добавка» або «кальцієва добавка». Разом з цим, Федеральний закон не вимагає, щоб дієтична добавка була затверджена FDA до її надходження у продаж. Взагалі, роль FDA розпочинається вже після випуску дієтичної добавки на ринок. Як тільки дієтична добавка з'являється на ринку США, FDA бере на себе відповідальність за моніторинг безпеки дієтичної добавки. До даної сфери відповідальності відноситься моніторинг обов'язкових повідомлень про небажані ефекти від фірм-виробників дієтичних добавок, а також повідомлень зі сторони споживачів. FDA також переглядає етикетки та іншу інформацію про продукт, включаючи, таку як вкладиші в упаковку, а також будь-яку супровідну літературу та просування в Інтернеті. Головною проблемою є те, що виробники дієтичних добавок не зобов'язані отримувати дозвіл на виробництво/реалізацію дієтичних добавок у FDA, а єдиною вимогою до виробників є заборона маркетингової діяльності з просування дієтичної добавки як засобу для лікування хвороби або її симптомів. Для швидкого зв'язку та розгляду рекламації використовується веб-портал звітності з безпеки The Safety Reporting Portal. Але відповідальність виробників дієтичних добавок за порушення у маркуванні та складі дієтичних добавок є незначною, що не стимулює виробників до належного рівня контролю за безпекою. В 2007 році

FDA опублікувала Поточну Виробничу Практику (cGMP), що надає рекомендації виробникам, спонукаючи до тестування продукції з метою забезпечення належної якості та відсутності контамінантів, а також встановлення вимог до виробництва, маркування та ринкового нагляду. Тим не менш ці встановлені керівні принципи не зачіпляють основну безпечність самої добавки.

В [47] зазначено, що Скотт Готліб (Scott Gottlieb), комісар FDA, виступив 11 лютого 2019 року з заявою про ініціювання нових комплексних кроків щодо посилення регулювання ринку харчових добавок.

Використання харчових добавок, таких як вітаміни, мінерали або трави, стало звичайною частиною американського способу життя, зазначив керівник FDA. Троє з чотирьох американців вживають їх регулярно; серед осіб похилого віку - чотири з п'яти. Навіть кожній третій дитині батьки дають добавки, а багато підлітків взагалі самотійно приймають рішення про їх вживанні.

FDA, заявив С. Готліб, оголошує про нові регуляторні заходи, що включають негайне інформування громадськості в разі стурбованості з приводу дієтичних добавок, а також забезпечення гнучкості нормативно-правової бази, що дозволяє як адекватно оцінювати безпеку продукту, так і просувати інновації.

Головним пріоритетом в сфері харчових добавок, на думку керівника FDA, є забезпечення безпеки; другим - якість продукту: хочеться, щоб харчові добавки містили інгредієнти, зазначені на етикетці, і нічого більше, і щоб ці продукти постійно вироблялись відповідно до стандартів якості. Третій пріоритет - інформування. FDA планує створити середовище, в якому споживачі, медичні і фармацевтичні працівники зможуть приймати обґрунтовані рішення, перш ніж рекомендувати, купувати або вживати дієтичні добавки.

Так, розробляють новий інструмент швидкого реагування, щоб попереджати громадськість про необхідність уникати придбання або використання тих чи інших продуктів, і повідомляти відповідальних операторів

галузі про заборону проводити або продавати їх. По-друге, впроваджується подача повідомлень про нові харчові інгредієнти (new dietary ingredient - NDI). Ефективний процес експертизи являє для FDA єдину можливість оцінити безпеку нового інгредієнта до того, як він стане доступним для споживачів [46-47].

Аналіз законодавства Європейських країн виявив наступне:

На території Європейського Союзу (ЄС) харчові добавки регулюються як харчовий продукт згідно чинного законодавства. Нормативне регулювання харчових добавок в ЄС здійснюється за вимогами Директиви 2002/46/ЄС, мета якої захистити споживачів від потенційних ризиків пов'язаних з харчовими добавками, а також для забезпечення відсутності оманливої інформації. Додатково вищезазначений документ відображає перелік дозволених вітамінів та мінералів, а також їх мінімальні та максимальні дозування. Дана директива була розроблена Європейським органом з безпеки харчових продуктів (The European Food Authority (EFSA)), але цей орган являється радником Європейської Комісії та не може притягнути до відповідальності виробників, які не дотримуються положень директиви. До того ж, директива 2002/46/ЄС не встановлює вимоги до контролю якості дієтичних добавок [2].

Згідно головному регуляторному документу ЄС в галузі обігу ДД - директива 2002/46/ЄС Європейського парламенту та Ради від 10.06.2002 «Про гармонізацію законодавства держав-членів, що стосується дієтичних добавок », термін «дієтична добавка» («food supplement») визначений як «концентроване джерело поживних речовин або інших речовин з живильним або фізіологічним ефектом, метою споживання якого є доповнення нормальної дієти до звичайного раціону харчування, у вигляді як одного компонента, так і в комбінації, виготовлений в дозованій формі, такій як: капсули, пастилки, таблетки, пігулки, саше, ампули, флакони та інші подібні форми упаковки рідин і порошків, призначених для вживання в певних невеликих кількостях» [48]. Необхідно відзначити деякі відмінності в термінології: в ЄС у визначенні ДД використовується термін «food supplements», тоді як в США - «dietary

supplements». Для харчових добавок (речовин, що додаються в харчові продукти в технологічних цілях в процесі виробництва, упаковки, транспортування або зберігання для додання їм бажаних властивостей - певного аромату, кольору, тривалості зберігання, смаку, консистенції і т.д.) використовується термін «food additives » [3].

Перелік вітамінів і мінералів, що використовуються в ДД, чітко регламентований Директивою 2002/46/ЄС, згідно якої до складу ДД можуть входити тільки вітаміни і мінерали, які є частиною нормального раціону людини і перераховані в Додатку I до Директиви, в хімічних формах, перерахованих в Додатку II. При цьому максимальні допустимі рівні вітамінів і мінералів в ДД не регламентовані [1,2,48].

Регламент № 1925/2006 Європейського парламенту і Ради ЄС «Про додавання вітамінів, мінералів і інших речовин в продукти харчування» від 20.12.2006 також регламентує перелік вітамінів і мінералів (Додаток 1) і їх форм (Додаток 2), які можуть входити до складу продуктів харчування. Крім того, Регламент No 1925/2006 має Додаток 3 з підрозділами «Заборонені речовини» (трава ефедри і її препарати), «Обмежені в використанні речовини» і «Речовини, які підлягають оцінці Співтовариством» (кора йохимбе і препарати з йохимбе). Переліки вітамінів, мінеральних речовин і їх форм, відображені в Додатках 1 і 2 Директиви 2002/46/ЄС, є нормами прямої дії, обов'язковими до дотримання всіма 28 державами-членами ЄС [49].

Директива 2002/46/ЄС передбачає встановлення максимальних і мінімальних кількостей вітамінів і мінералів в ДД через певну процедуру Постійного комітету з рослин, тварин, продовольства і кормів (PAFF Committee; Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed). Однак консенсус за цими параметрами між законодавчими органами країн ЄС досі не досягнутий, хоча спроби систематизації і аналізу допустимих максимальних і мінімальних кількостей вітамінів і мінералів приймаються як на національному, так і на загальноєвропейському рівнях [48].

Поряд з вітамінами, мінералами і рослинними інгредієнтами в ДД використовуються інші біологічно-активні речовини (БАР) (амінокислоти, незамінні жирні кислоти, ферменти і т.д.). Як і у випадку з рослинними компонентами, гармонізація законодавства країн-членів ЄС щодо використання БАР в ДД відсутня, а можливість їх включення в ДД визначається національними законодавствами країн-членів ЄС. Існують національні списки БАР, дозволених або заборонених до включення в ДД.

Таким чином, в даний час, не дивлячись на відсутність повної гармонізації законодавства країн-членів ЄС в області визначення можливих компонентів ДД (крім вітамінів і мінералів), Європейським Співтовариством робляться активні спроби уніфікації відповідної нормативної бази [50].

Що стосується реклаमाцій щодо дієтичних добавок, специфічний нормативний акт на території ЄС відсутній, але харчові добавки вважаються харчовим продуктом, тому регулюються згідно Постанови ЄС 1924/2006 «Про відомості щодо продуктів харчування стосовно поживної цінності і здоров'я». Постанова 1924/2006 встановлює вимоги до промоційної діяльності щодо харчових продуктів, вимагаючи, щоб дані, які відносяться до здоров'я людини, базувалися на загальноприйнятих наукових даних та мали доказову базу, що підтверджує достовірність зазначеної інформації. Додатково, національні органи влади можуть вимагати від виробників надати копії етикеток перед розміщенням препарату на ринок. Національні органи влади також можуть призупинити або обмежити продаж добавки, якщо вони вважають, що це може загрожувати здоров'ю людини [51-57].

У Росії основними законодавчими актами, що визначають обіг БАД, є федеральний закон від 30 березня 1999 № 52-ФЗ «Про санітарно-епідеміологічне благополуччя населення» і федеральний закон від 2 січня 2000 № 29-ФЗ «Про якість та безпеку харчових продуктів».

Реєстрація БАД в Росії здійснюється відповідно до постанови Головного державного санітарного лікаря РФ від 15.08.2003 р. № 146 «Про санітарно-епідеміологічну експертизу біологічно активних добавок», на підставі

федеральних законів № 52-ФЗ від 30 березня 1999 року федерального закону № 29-ФЗ від 2 січня 2000 р. Дані про реєстрацію БАД заносяться в Федеральний реєстр БАД в порядку, визначеному Департаментом держсанепіднагляду МОЗ Росії [58].

У Росії вимоги, що пред'являються до процесів виробництва і обігу БАД, знаходяться на стадії розробки, нижче наведені загальноприйняті вимоги різних документів, що регламентують питання санітарного стану підприємств харчової та переробної промисловості, торгівлі, а також включені в існуючу технічну документацію на БАД [59].

Якість і безпека кожної партії (серії) БАД підтверджуються виробником в посвідченні про якість. Організації, які здійснюють діяльність у сфері поводження БАД, несуть відповідальність за забезпечення їх якості та безпеки. Вони зобов'язані проводити заходи, спрямовані на виконання вимог санітарних правил і гігієнічних нормативів, технічної документації щодо забезпечення умов транспортування, зберігання і реалізації БАД.

24 квітня 2014 в Державній Думі Російської Федерації відбулися парламентські слухання, присвячені нормативному регулюванню ринку БАД. Учасники слухань відзначили активний розвиток ринку БАД в Росії за минулий рік - зростання в сегменті БАД склало 19,1 % порівняно з 2012 роком. Також було відзначено активний розвиток нормативного регулювання галузі в минулому році, основними векторами якого стали: гармонізація законодавства Росії з нормами міжнародного права, а також захист споживачів від недобросовісної реклами та шахрайських дій.

В ході слухань учасники порушили актуальні для ринку біологічно активних добавок проблеми, зокрема, розповсюдження фальсифікованих БАД. Було відзначено необхідність прийняття проекту закону «Про внесення змін в окремі законодавчі акти Російської Федерації в частині протидії обороту фальсифікованих, контрафактних, недоброякісних та незареєстрованих лікарських засобів, медичних виробів і фальсифікованих біологічно активних добавок».

Законопроект вводить спеціальний склад злочину, що стосується виробництва, продажу та ввезення на територію Росії фальсифікованих біологічно активних добавок, що містять у своєму складі заборонені компоненти, що істотно полегшить збір доказової бази по подібним злочинам, а значить, сприятиме підвищенню розкриття такого роду злочинів і очищення ринку від недобросовісних учасників [60].

1.3 Сучасний стан вітчизняної нормативно-правової бази в сфері контролю якості дієтичних добавок

В останнє десятиліття в Україні одночасно з розвитком фармацевтичної галузі активно розвивається ринок дієтичних добавок (ДД) - продуктів, які широко представлені в аптеках, але не є лікарськими засобами. На сьогодні в Україні наявна тенденція зростання споживання ДД [5]. Темпи приросту доходів від їх продажів у різних територіальних сегментах світу коливаються у межах від 5 до 15 %. Все більше поширення використання ДД у світі та Україні призводить до виникнення нових проблем щодо контролю їх виробництва, обігу та вживання з метою запобігання нанесення шкоди здоров'ю населення. В Україні, як і у Європейському Союзі (ЄС) та США, ДД являють собою різновид продуктів харчування, а обіг ДД регулюється законодавством у сфері харчових продуктів [1]. Відповідно до закону України №771 «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» дієтична добавка - харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже, порошків, рідин або інших формах. [6].

Як зазначено в [60], доступність ДД на вітчизняному фармацевтичному ринку пояснюється тим, що процедура реєстрації ДД в нашій країні значно спрощена, а точніше не проводиться взагалі в порівнянні з такою ж для лікарських засобів. В Україні не здійснюють збір даних про наявність

шкідливих домішок у продуктах, що продають як ДД, і не здійснюють контроль невідповідності вказівок на етикетках фактичним концентраціям діючих речовин. Чинним законодавством України не передбачено встановлення якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин у ДД.

На сьогоднішній день ДД дуже широко представлені на ринку України, понад 200 виробників пропонують свої добавки українцям для збагачення їх раціону харчування або покращення стану організму. Ще з 70-х років минулого сторіччя добавки ввійшли в обіг в Америці і дуже швидкими темпами поширились у всьому світі. За даними ВООЗ щорічно спостерігається зростання хронічних захворювань, профілактика яких та оздоровлення є однією з актуальних проблем системи громадського здоров'я. Тому не викликає сумніву, що ринок дієтичних добавок, харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів повинен постійно розвиватися та удосконалюватися. Середньорічні темпи приросту світового ринку дієтичних добавок оцінюється на рівні 4-5%. Український ринок дієтичних добавок до їжі відносно молодий, але має стійку тенденцію до подальшого зростання [61-62].

ДД можуть містити широкий спектр поживних речовин та інших інгредієнтів (у тому числі вітаміни, мінерали, амінокислоти, клітковину, лікарську рослинну сировину, екстракти рослинних і тваринних матеріалів, рослинні олії, живі мікроорганізми, тощо), що вважаються необхідними або корисними для харчування та оптимізації функціонування органів та систем організму людини [63].

Однією з важливіших ланок якості ДД є її науково обґрунтований склад, який зазвичай включає вітаміни, мінерали, рослинні компоненти (як листя, квітки, плоди, насіння, корені та інші частини рослин, так і препарати на їх основі, наприклад екстракти), а також інші біологічно-активні речовини, такі як амінокислоти, жирні кислоти, харчову клітковину, пробіотичні мікроорганізми, мед, різні ферменти і т.д. [64].

Наявні роботи останніх років, присвячені проблемам обігу ДД в Україні, висвітлюють питання їх ефективності та безпечності, основні етапи обігу ДД певних категорій, результати маркетингових досліджень ринку ДД [1, 32].

Наразі, як і протягом багатьох років, головним законодавчим актом України у сфері спеціальних харчових продуктів, зокрема ДД, є Закон України № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» [59], у який у 2014 р. були внесені суттєві зміни Законом України № 1602-VII від 22.07.2014 «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» [65].

Метою законодавчих нововведень, які, згідно із Законом України № 1602-VII, вступили в дію у 2015 р., була гармонізація законодавства у сфері харчових продуктів в Україні та ЄС

24 січня 2016 р. набув чинності наказ МОЗ України від 19.12.2013 р. № 1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок» (далі — Гігієнічні вимоги) [66], яким встановлено вимоги до дієтичних добавок, їх етикетування та реклами, а також наведено переліки вітамінів і мінералів та їх форм, дозволених до використання у виробництві дієтичних добавок.

Наказом МОЗ України № 1073 від 03.10.2017 року затверджені «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії» [67].

Існує також Наказ МОЗУ № 368 від 13.05.2013 «Державні гігієнічні правила і норми (ДГПіН) «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах» [68] та Постанова КМУ від 7 серпня 2013 року N767 «Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок та їх державної реєстрації» [69].

Законом України № 1602-VII від 20 вересня 2015 року було відмінено державну реєстрацію харчових продуктів, в тому числі і ДД, що в значній мірі відкрило наш ринок до фальсифікації. Внаслідок адміністративної реформи

системи державного контролю за безпечністю харчових продуктів, функції нагляду за ДД покладено на Держпродспоживслужбу та її територіальні органи, яка не контролює їх безпечність для споживача [55].

Прийнятий Закон не передбачає повноваження Держсанепідслужби з надання експлуатаційних дозволів та висновків державної санітарно-епідеміологічної експертизи харчових продуктів.

Однією із законодавчих новацій нового Закону стало створення єдиного державного органу (компетентний орган), який здійснюватиме контроль харчових продуктів, інших об'єктів санітарних заходів. А саме, Положенням про Державну ветеринарну та фітосанітарну службу України, затвердженим Указом Президента України від 13 квітня 2011 року № 464. Держветфітослужбі надано повноваження щодо забезпечення реалізації державної політики у галузі ветеринарної медицини, безпечності харчових продуктів та інших визначених сферах. Тобто, якщо раніше головним регулятором було Міністерство охорони здоров'я України і безпосередньо Санітарно-епідеміологічна служба, то на сьогодні таким органом затверджено Кабінет Міністрів України та новостворений компетентний орган - Державну службу України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (далі - Держпродспоживслужба). Держпродспоживслужбі надано значні повноваження. Зокрема, вона встановлює порядок затвердження експортних потужностей, внесення та виключення їх з реєстру та відповідає за проведення постійних консультацій з відповідними органами інших країн щодо визнання еквівалентності всіх або окремих санітарних заходів з метою подальшого підписання відповідних угод. Також дана служба:

- організовує та здійснює державний контроль;
- видає документи дозвільного характеру;
- здійснює державний контроль за впровадженням постійно діючих процедур, заснованих на принципах системи аналізу небезпечних факторів та контролю у критичних точках (НАССР);

- уповноважує лабораторії та референс-лабораторії на проведення досліджень (випробувань) об'єктів санітарних заходів для цілей державного контролю та ін.

Не дивлячись на чітко встановлені вимоги до маркування такої продукції, як зазначено в [70], виявлені випадки, коли в рекомендаціях до застосування спеціальних харчових продуктів, зустрічається детальний опис лікувальних властивостей продукту та перелік хвороб та симптомів, при яких необхідно його застосовувати. Городецька І.Я. та співавтори зазначають, що кількість вітамінних продуктів у вигляді ДД (325) на ринку України станом на початок 2019 р. майже вдвічі перевищує кількість вітамінів, зареєстрованих як ЛЗ (170) [35].

Недостатність у споживачів інформації про товари даної групи впливає на формування стереотипу про їх лікувальні властивості, що, в свою чергу, сприяє розвитку конкуренції між ДД та лікарськими засобами, до складу яких входять рослинні компоненти: валеріана, гінкго білоба, женьшень, кінський каштан, розторопша, чорниця, часник, шавлія, ехінацея та інші. Виявлені напрями конкуренції, які виникають між ДД та лікарськими засобами, визначені складові конкуренції, спільні риси та відмінності між даними групами товарів.

Виникає питання кваліфікованих фахівців, які б могли працювати в сфері обігу ДД. Як вважають автори в [71], враховуючи широке розповсюдження дієтичних добавок та стабільний попит на товари цієї групи у населення, є доцільним включити питання щодо їх аналізу та контролю якості до обов'язкової навчальної програми підготовки провізорів.

Близько 60 % дегенеративних хвороб, на які страждає наше суспільство, безпосередньо залежать від того, що ми їмо. Адже відомо, що їжа здатна не тільки підвищувати запас життєвої енергії, надавати необхідні поживні речовини, а ще й, в окремих випадках, негативно впливати на обмін речовин [72].

Гоцуля Т. С. та співавтори в [11] зазначають, що розповсюдження отримала реалізація ДД за системою багаторівневого маркетингу, коли

розповсюдженням ДД займаються люди, не завжди компетентні у питаннях медицини. На жаль, у цій системі велике значення відіграє фінансова зацікавленість розповсюджувачів, адже їх основне завдання полягає у реалізації якомога більшої кількості продукції. Споживач став об'єктом діяльності численних комерційних компаній, фірм і часто майже «кустарних» виробництв, недостатньо визнаних офіційною медициною. Добавки до їжі, як і раніше, мають двозначне, а часто й помилкове тлумачення серед лікарів, пацієнтів і широкої громадськості. Така ситуація, з одного боку, несправедлива, а з іншого, може призводити до серйозних проблем і помилкових організаційних висновків і дій. Як показує досвід, у більшості випадків оздоровчі й профілактичні властивості цієї продукції фахівці визначають здебільшого за хімічним складом, що не може бути основою оцінки біологічної дії та фармакологічного ефекту.

Аналіз обігу дієтичних добавок щодо можливості вмісту в них заборонених компонентів показав, що результати дослідження розвитку ринку ДД дозволяють розробити класифікацію основних видів ризиків, з якими зіштовхуються його суб'єкти. Більшість з них виникають внаслідок непрозорої конкуренції та несумлінної підприємницької діяльності, а також постійних змін у політичній та економічній ситуації в країні. Для ринку ДД в Україні характерні і специфічні види ризиків: нормативно-правові, ризик поширення фальсифікованих товарів, ризик конкуренції з лікарськими засобами, ризик недовіри з боку лікарів та населення [73].

1.4 Фальсифікація дієтичних добавок

Вивчався та аналізувався закордонний досвід організації державного контролю якості ДД [74] на прикладі Національного інституту лікарських препаратів Польщі, завдання якого полягає в забезпеченні якості та безпеки лікарських препаратів та медичних виробів. У Польщі за перевірку безпеки та якості лікарських препаратів, медичних виробів і ДД, відповідно до законодавства, відповідає в першу чергу Національний інститут лікарських

препаратів (НІЛП), в якому, на підставі постанови Міністра Охорони здоров'я, була створена Національна лабораторія контролю лікарських препаратів, дієтичних добавок, медичних виробів та біоцидної продукції (НЛКЛПМіБП), відповідно Official Medicines Control Laboratory (OMCL). Контроль певної продукції, відповідно до повноважень, виконується також Національним інститутом громадського здоров'я - Державним гігієнічним управлінням (сироватки і щеплення), Інститутом гематології (кров і препарати з крові), Державним інститутом ветеринарії (сироватки та ветеринарні щеплення), а також Інститутом продовольства і харчування, які співпрацюють з НІЛП в рамках державного контролю, здійснюваного Міністерством Охорони здоров'я та реалізованого Державною фармацевтичною інспекцією та Державною санітарною інспекцією. Ці організації виконують функції державної служби в системі охорони здоров'я, реалізуючи, таким чином, певні завдання політики держави в галузі охорони здоров'я. Національний інститут лікарських препаратів бере участь у держконтролі лікарських препаратів та медичних виробів та експертизі реєстраційної документації з 1951 року, а з середини дев'яностих років минулого століття щільно співпрацює з Європейським директором якості лікарських препаратів в Страсбурзі. Він дуже швидко, при цьому, зміг продемонструвати свою компетентність при дослідженнях якості лікарських препаратів (дослідження компетентності - це визначення дослідницької ефективності лабораторії шляхом порівняння результатів з іншими лабораторіями) і довів, що може бути повноцінним членом Мережі OMCL. Контакти з EDQM та Мережею OMCL дали Інституту можливість швидше модернізувати організаційну структуру, розробити необхідні процедури і Книгу якості, а також ввести систему управління якістю на підставі норми PN-EN ISO/IEC 17025.

В даний час OMCL Інституту проводить лабораторно-контрольні дослідження та експертизу за заявками поліції, прокуратури і митних служб.

У групі нелегальної продукції, призначеної для охорони здоров'я, у країнах ЄС найчастіше допускаються до реалізації фальшиві біодобавки (в основному рекомендовані при дисфункції ерекції і для схуднення), у тому

числі, в першу чергу, в області традиційної китайської медицини - Traditional Chinese Medicine (TCM). У цю групу входить, в основному, продукція на основі лікарських трав, трав і мінералів або, містить документально не підтвержені діючі речовини. Більші ускладнення для правильної класифікації такої продукції створює відсутність визначення фальшивої біодобавки в європейському та польському законодавстві. У зв'язку з цим не зрозуміло, чим повинна вважатися біодобавка, що містить незадекларовану фармацевтичну діючу речовину - фальшивим лікарським препаратом або якщо не відповідає складу, задекларованому на упаковці, харчовим продуктом. Безумовно, наслідки для здоров'я та юридичні наслідки в обох випадках принципово відрізняються. У мережі OMCL і в НІЛП така продукція вважається фальшивим лікарським препаратом, тому загроза, якій піддаються пацієнти, набагато більша - вони вірять, що вживають натуральну продукцію (найчастіше декларовану як продукцію цілком рослинного походження), безпечну і позбавлену побічної дії та взаємодії з іншими прийнятими препаратами. У зв'язку з цим, виникаючі у них проблеми зі здоров'ям вони не асоціюють з цією продукцією, що додатково збільшує ризик серйозної загрози для їх здоров'я та життя.

Роль та важливість державного контролю лікарських препаратів, заснованого на аналізі ринку в країнах Європейського Союзу і в Польщі, постійно зростає. Це пов'язано, в першу чергу, з правовим зобов'язанням національних та європейських органів, що забезпечують безпеку та ефективність лікарських препаратів і медичних виробів, шляхом повного нагляду над продукцією від її виробництва до поставки пацієнтові. З іншого боку, зростаючі ціни на препарати, проблеми зі страховим поверненням витрачених коштів або труднощі в доступі до лікаря-фахівця призводять до розвитку напівлегального (сірого) і нелегального (чорного) ринку лікарських препаратів, медичних виробів і ДД, що починає створювати в багатьох європейських країнах серйозну загрозу для громадського здоров'я [75].

За останнє десятиріччя зросла втричі кількість зафіксованих випадків ураження печінки, причиною яких стало вживання дієтичних добавок. У

більшості випадків подібні наслідки викликали дієтичні добавки спортивного призначення. Серед наслідків також зафіксовані і смертельні випадки. Одна третя частина таких добавок містила нелегальні стероїди. Токсичні отруєння різної ступені тяжкості також були зафіксовані, як наслідок вживання фальсифікованих дієтичних добавок, навіть, у випадках, коли, в якості активних інгредієнтів, були поживні речовини, такі як вітаміни, мінерали або амінокислоти. [76]

Дані із річного звіту RASFF (The Rapid Alert System for Food and Feed (Європейська система швидкого оповіщення про харчові продукти і корми)) за 2014 рік [77] підтверджують, що проблеми фальсифікації притаманні ринку США. На рис 1.1 показано, які саме форми фальсифікатів найчастіше мали місце.



Рисунок 1.1 – Інгредієнти, не дозволені до використання у складі ДД [77].

Питання щодо того, яким має бути склад дієтичних та харчових добавок не втратило актуальність для регулюючих органів, оскільки все ще трапляються випадки погіршення здоров'я громадян, що приймали дієтичні добавки, що містили у складі не заявлені інгредієнти. Актуальною є і проблема продажу таких продуктів через Інтернет.

За 2014 рік найчастіше, серед виявлених заборонених інгредієнтів, траплялись речовини мінерального походження або амінокислоти, що заявлені у директиві (2002/46/ЕС), як ті, що не можуть використовуватись у складі ДД. Такі продукти часто є американського виробництва і доступні для продажу в

мережі Інтернет. Зазвичай, такі компоненти, заявлені на етикетці, є легальними для продажу на території США [78].

Дієтичні добавки, що містять у складі силденафіл або аналогічні сполуки, де дійовість ефекту приписують дії натуральних екстрактів. Такі продукти, зазвичай, виробляють у Китаї.

Вінпоцетин – фармацевтичний інгредієнт, що використовується при порушеннях мозкового кровообігу та при погіршенні пам'яті (що пов'язано із віком). Були виявлені такі ДД виробництва США (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 – ДД виробництва США [78].

У 2014 році в США виявили нові інгредієнти, що раніше не зустрічали у дієтичних добавках. Літій - один із них (як відомо, літій використовують при психіатричному лікуванні). Але, досі не проведено оцінку ризиків, щодо кількості літію у дієтичних добавках.

Тетрагідроканнабінол (ТГК) є активним компонентом канабісу і тому йому не місце у дієтичних добавках. Зафіксовано випадок виявлення даної сполуки у ДД з екстрактом *Tribulus terrestris*. У Чехії також зафіксовано випадок виявлення анаболічних стероїдів у дієтичних добавках, вироблених у Болгарії.

Мають місце повідомлення щодо виявлення несанкціонованого продажу дієтичних добавок, найчастіше виробництва США, що містять рослинні екстракти, що не дозволені у використанні у дієтичних/харчових добавках, так як вони мають лікувальні властивості. За 2014 рік було зафіксовано 19 таких повідомлень.

Інгредієнти, що не використовувались до 15 травня 1997 року мають пройти процедуру авторизації перед тим, як потрапити на ринок ЄС. Зафіксовано 28 повідомлень, стосовно виявлення нових інгредієнтів. У Польщі було виявлено бетаїн у складі ДД, але інші члени ЄС, стверджують, що дана сполука не є новинкою у складі ДД. Тому всі 8 позивів з Польщі були відкинуті.

Найбільша кількість випадків стосується наявності аспартату магнію у ДД. Дана сполука дозволена лише у продуктах спеціального медичного призначення [79].

У жовтні 2015р. Лабораторія з контролю якості продукції ДУ ІГЗ НАМНУ приймала участь у семінарі «International training program» в США. На семінарі обговорювались проблема фальсифікації ДД та шляхи її вирішення.

Огляд зафіксованих випадків, пов'язаних із фальсифікацією дієтичних/харчових добавок, наведено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Зафіксовані випадки, пов'язані із фальсифікацією дієтичних/харчових добавок

Рік, країна	Випадок
2012 рік, США	Дієтичні добавки, що начебто обіцяють полегшити біль у м'язах та суглобах, під назвою Reumofan Plus і Reumofan Plus Premium від виробника Riger Naturals (Мексика),
	продавались як через мережу Інтернет, так і в інших торгових мережах. В результаті аналізу, проведеного за ініціативою FDA, було виявлено, що дані продукти містили фармацевтичні інгредієнти, такі як диклофенак натрію, метакарбамол та дексаметазон. Кількості вищезазначених речовин різнилися в залежності від вироблених партій (лотів) дієтичних добавок. В FDA були направлені чисельні повідомлення щодо побічних дій, включаючи два смертельних випадки.

2014 рік, Угорщина	Було виявлено дієтичні добавки виробництва Німеччини , що мали назву «Екстракт шпинату». Фактично даний продукт містив ціанотіс (багаторічна рослина сімейства комелінових, поширена в Африці, Азії та Австралії). Даний випадок свідчить про особливий тип фальсифікації: передбачувана фармакологічна активність підвищувалась за рахунок додавання незаявлених екстрактів альтернативних рослин, які містять більш високі концентрації того ж активного інгредієнта.
2015 рік, Бразилія	В результаті кількісного аналізу, проведеного на 2898 дієтичних добавках, було виявлено 180 випадків фальсифікації, 41 % з яких містили незаявлені інгредієнти, в основному - це анаболічні стероїди, аноректики і афродизіаки. Всі вищезазначені інгредієнти вважаються лікарськими засобами, згідно із законодавством Бразилії.
2015 рік, США	В результаті проведення контролю якості популярних брендів дієтичних добавок рослинного походження, що були доступні для продажу в найбільших торгових мережах, таких як GNC, Target, Walgreens and Walmart, було виявлено, що чотири із п'яти проаналізованих дієтичних добавок не містили жодного із заявлених на етикетці рослинних інгредієнти. Результати показали, що в якості інгредієнтів використовували такі дешеві наповнювачі, як порошкоподібний рис, спаржу та деякі кімнатні рослини та, в деяких випадках, субстанції, що можуть бути небезпечні для людей, які можуть страждати від алергії.

2015 рік, Росія	Низка іноземних фармацевтичних компаній висловили підозри щодо продажу в аптечних мережах РФ фальсифікованої продукції, що містить субстанції, які дозволено використовувати лише у складі лікарських засобів. У зв'язку із даною інформацією, у квітні 2015 року була організована «контрольна закупівля» 29 препаратів у 5 аптеках Москви. Далі ця продукція перевірялась в трьох лабораторіях, акредитованих Росздравнадзором. Результати показали, що 80 % засобів для покращення потенції, що продаються під видом дієтичних добавок, містили заборонені речовини іФДЕ-5м (тадалафіл і силденафіл), не контрольоване вживання яких несе загрозу для здоров'я (як наприклад, безпліддя у чоловіків) і життя громадян.
--------------------	---

В процесі проведення міжнародної програми навчання, організованої конвенцією фармакопеї США (USP Convention), мала місце зустріч із представниками контролюючих органів у сфері якості лікарських засобів та продуктів харчування як із США (FDA), так і інших країн – учасників програми. Представники багатьох країн виразили бажання і готовність до співпраці в області питань щодо якості дієтичних добавок [80].

На сьогодні в Україні дуже багато випадків наявності на ринку ДД, які містять заборонені інгредієнти. Так, ДД на основі мелатоніну наявні на полицях аптек, проте мелатонін відноситься до лікарських препаратів, які відпускаються за рецептом лікар, причому доза мелатоніну в ДД значно перевищує дозу мелатоніну в лікарському препараті. Також слід зазначити, що мелатонін не є дозволеним компонентом для ДД, оскільки може мати побічні ефекти, які спричиняють негативний вплив для життя людини.

Зафіксовано 11 випадків щодо завищеного вмісту вітамінів у ДД, вироблених у США, 9 із яких стосуються вітаміну В6 (піридоксину). У 2000

році було встановлено максимальну рекомендовану дозу піридоксину - 25 мг/день для дорослих. Відповідно, споживання даної речовини у більших кількостях може призвести до незворотних побічних ефектів неврологічного характеру.

Співробітник фармакопеї США (USP), фахівець в області дієтичних добавок рослинного походження та автор запропонованої монографії <2251> Adulteration of Dietary Supplements with Drugs and drugs analogs, Антон Бжелянські, відмітив різке погіршення якості дієтичних добавок на ринку США. «Відсутність контролю якості даних продуктів дає можливість виробнику наповнювати капсули хоч піском. В основному, такі продукти потрапляють на ринок США із-за кордону. Тому є дуже важливим виявляти місцезнаходження таких кустарних виробництв. Ми (фармакопея США) не в змозі зупинити це свавілля, тому дуже сподіваємось, що органи влади нам у цьому допоможуть» [81].

Незважаючи на це, кількість осіб, які вживали дієтичні добавки впродовж принаймні 1 місяця, з 1999-2000 по 2011-2012 роки не змінилася і становила 52% [82], однак відносно споживання конкретних складників впало (наприклад, вітамінів С, Е та селену – з 37 до 31%). Хоча результати ефективності глюкозаміну/хондроїтину в лікуванні артриту, за даними досліджень, опублікованими в 2006 р., виявилися негативними, споживання їх і сьогодні лишається активним. Обсяг закупівель інших добавок (ω -3 жирні кислоти, лікопен, вітамін D, пробіотики) продовжує зростати. Хоча окремі публікації і свідчать про помірний ефект дієтичних добавок, загалом результати їх прийому не відрізняються від таких для плацебо [18].

Разом із тим стали більш зрозумілими ризики для здоров'я вживання дієтичних добавок. Так, вживання добавок, що містили ефедрин, було пов'язано з такими ускладненнями, як інфаркт міокарда, інсульт, спазми і раптова смерть. У 2002 р. до Центру з контролю за отруєннями надійшли повідомлення про 10 000 випадків, пов'язаних із згаданим алкалоїдом. Негативний вплив дієтичних добавок нерідко виявляється лише після тривалого

їх застосування. Так, зазначено, що β -каротин у курців збільшує ризик раку легень [83].

У США склалася парадоксальна ситуація. Адже практично половина дорослого населення в країні приймає дієтичні добавки. Лікарі ж попереджають пацієнтів про шкідливість дієтичних добавок лише тоді, коли з'являються повідомлення про їхню побічну дію. Відомо, що чимало добавок містять фармакологічно активні рослинні компоненти, які мають виражений клінічний ефект. Наприклад, пророслий червоний рис, йохімбе, кофеїн – усі вони біологічно активні. Хоча натуральна ефедра заборонена, однак різні її синтетичні аналоги і сьогодні використовуються як стимулятори в спорті і для схуднення. FDA систематично повідомляє про факти побічної дії добавок і забороняє їх продаж [84 - 86]. Потрібні регуляторні реформи для чіткої інформації щодо ідентифікації продуктів, які мають більшу шкоду, ніж користь [87].

На думку Р. Cohen, є кілька причин, через які дієтичні добавки, незважаючи на сумнівний ефект, продовжують використовувати [19]. По-перше, лікарі не інформують пацієнтів про негативні результати досліджень впливу добавок, і пацієнти, не знаючи про це, приймають їх роками. По-друге, пацієнти інтуїтивно вважають за необхідне приймати мультивітаміни. Однак лікар повинен їх переконати, що їжа, яка також містить вітаміни, має переваги перед таблетками. По-третє, законодавство США дозволяє виробникам дієтичних добавок не повідомляти про негативні факти. Більше того, «Оздоровчий і просвітницький акт про дієтичні добавки 1994 р.» дозволяє вказувати на етикетках конкретне призначення добавки: «для запобігання хворобам серця», «засіб для підтримки розумової діяльності», хоча FDA не дозволяє вказувати, що даний продукт використовується для діагностики, лікування та профілактики конкретного захворювання [22]. Виробники дієтичних добавок орієнтуються не на користь своїх продуктів, а на попит. І коли нові дослідження, наприклад, доводять неефективність екстрактів часнику або глюкозаміну, вони спритно організовують наступну промоцію – коензим Q

для хворих на патологію серця або метилсульфонілметан для лікування суглобів.

Дієтичні добавки дуже популярні в США, і в 1980-2000-х роках споживання їх дуже виросло [18]. Хоча їх вживали для підтримання або поліпшення здоров'я, лише у 23% випадків вони використовувалися за конкретними рекомендаціями медиків [20]. Проте їх використання повинно бути мотивованим, наприклад, через переконання у зменшенні ризику раку або серцевих захворювань [21,22]. Однак результати досліджень ефективності цих засобів були суперечливими, у рандомізованих дослідженнях не було показано позитивного впливу [88]. Більше того, у великих дозах харчові добавки можуть мати побічну дію, що породжує скептицизм щодо їх користі [89]. Останніми роками використання мультівітамінних (до 10 вітамінів) добавок із мінералами збільшується. Їх здебільшого вживають особи старшого віку [89],

Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration - FDA) опублікувала рекомендації споживачам щодо декількох біодобавок, які можуть бути небезпечні для здоров'я. Всі вони продавались в американських магазинах та на веб-сайтах, і, отже, були доступні для споживачів.

В [89] зазначено, що в поле зору FDA потрапив засіб Black Storm для підвищення потенції у чоловіків. Лабораторний аналіз підтвердив, що Black Storm містить силденафіл, активний інгредієнт, дозволений FDA для застосування в лікарських засобах «Віагра», які відпускаються за рецептом, але заборонений в ДД

«Віагра» використовується для лікування еректильної дисфункції, її застосування повинно контролюватися лікарем", - йдеться в повідомленні FDA. Силденафіл може взаємодіяти з нітратами, що входять до складу деяких ліків (наприклад, нітрогліцерин), які відпускаються за рецептом, і може знизити кров'яний тиск до небезпечного рівня. Тим часом, нітрати часто призначають для постійного прийому пацієнтам з діабетом, гіпертонією, високим рівнем холестерину, хворобами серця.

«Це повідомлення має інформувати громадськість про зростаючу тенденцію виробництва ДД або звичайних харчових продуктів, які містять приховані препарати і хімічні речовини. Як правило, мова йде про препарати, які сприяють сексуальній активності, засобах для схуднення, добавках, що допомагають наростити м'язовий каркас, які зазвичай підносяться покупцям, як «повністю натуральні», - йдеться в офіційному повідомленні FDA.

При цьому в контролюючій службі чесно визнають: «FDA не в змозі перевірити і виявити всі продукти, які продаються в якості харчових добавок, та які потенційно можуть мати шкідливі приховані інгредієнти. Споживачі повинні проявляти обережність перед покупкою будь-якого продукту з зазначених вище категорій».

FDA виступило проти використання та попереджає споживачів про небезпеку застосування ряду ДД для лікування еректильної дисфункції: Zimaxx, Libidus, Neophase, Nasutra, Vigor-25, Actra-Rx і 4EVERON. Ці продукти продавалися через мережу Інтернет і позиціонувалися на деяких сайтах як засоби сексуальної стимуляції і терапії еректильної дисфункції, однак фактично вони є незаконними продуктами, які містять потенційно небезпечні для здоров'я інгредієнти. До складу зазначених препаратів входять деякі компоненти, подібні або ідентичні активним речовинам, які застосовуються в деяких інших засобах цього ряду, раніше схвалених FDA та поширюваних через аптечні мережі за рецептами, як ЛЗ.

Так, результати хімічного аналізу, проведеного FDA, свідчать, що, наприклад, Zimaxx містить силденафіл, який є активним фармацевтичним компонентом Віагри. Інші продукти містять хімічні компоненти, які є аналогами або силденафілу, або варденафілу (діючої речовини препарату Левітра). Однак в анотаціях зазначених незаконних ДД немає жодної згадки ні про один з цих компонентів.

Оскільки еректильну дисфункцію найчастіше виявляють у чоловіків з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця і гіперхолестеринемією та ці пацієнти застосовують нітрати, зокрема в нітрогліцерині, потенційна небезпека інгредієнтів зазначених засобів полягає в

тому, що вони можуть підсилювати дію останніх, знижуючи артеріальний тиск до критичного рівня. Крім того, оскільки невідомі умови виробництва таких ДД, немає ніякої гарантії, що їх компоненти є безпечними та ефективними.

FDA направило фірмам-виробникам листи з попередженням про неприпустимість подальшого поширення продуктів, що не відповідають вимогам, які пред'являються до лікарських засобів та їх компонентів, а також мають свідомо неправдиві та неповні анотації.

Крім того, FDA вжило заходів для припинення імпорту в США ДД Libidus і 4EVERON та має готовність посилити свої дії для недопущення потенційно небезпечних незареєстрованих засобів на фармацевтичний ринок країни.

Слід зазначити, що цей крок FDA був першим дослідженням 17 харчових добавок, призначених для лікування еректильної дисфункції та тих, які продаються через мережу Інтернет. Так як у складі деяких добавок виявлені речовини, що є компонентами лікарських засобів і не дозволені до використання в ДД, це дозволяє розглядати такі засоби як незареєстровані лікарські засоби. FDA має намір захищати інтереси населення, видаляючи подібні незареєстровані і небезпечні продукти з ринку.

Як показують дослідження в США, рослинні добавки, застосування яких спрямовано на підвищення сексуального потенціалу чоловіків, нерідко містять активні інгредієнти препаратів, призначених для виправлення еректильної дисфункції, таких як Віагра. Крім того, дослідники виявили, що деякі з цих нібито «натуральних рослинних засобів» містять такі інгредієнти, які не допускається рецептурою відповідних лікарських препаратів. «Це - дуже страшні речі», - сказав провідний автор дослідження Ніл Кемпбелл, науковий співробітник найбільшої біофармацевтичної компанії «Pfizer», яка займається виробництвом та збутом віагри. - «Дані продукти взагалі не є рослинними, вони сфальсифіковані на всі 100 %».

У 2013 році FDA опублікувало 11 застережень споживачів про наявність у складі згаданих «продуктів для сексу» інгредієнтів, які не санкціоновані фармацевтичною промисловістю і FDA.

Кемпбелл і його колеги зробили контрольні закупівлі цих добавок в магазинах і АЗС в районі Атланти та Балтімора, а потім проаналізували 91 зразок з 58 ринкових позицій цієї категорії продукції. Незважаючи на те, що в анотаціях до 57 продуктів стверджувалося, що «всі складові добавок - натурального походження», 81 % з них містили силденафіл або тадалафіл, які входять до складу Віагри і Сиаліса, або аналогічні інгредієнти, які не отримали дозволу FDA для використання.

У ході дослідження також було виявлено порушення маркування, які полягали у зазначенні неточного складу, неіснуючих сертифікатів, неправильного терміну придатності та іншої інформації, яка не відповідала дійсності, внаслідок чого виробників даної продукції так і не вдалося ідентифікувати. Ніл Кемпбелл заявив, що, враховуючи можливі побічні ефекти і небезпеку для здоров'я даних препаратів, чоловіки при їх вживанні ризикують не тільки власним здоров'ям, але й життям.

Згідно з даними дослідження Кемпбелла і його групи, опублікованими в «Журналі сексуальної медицини» («Sexual Medicine»), сім проаналізованих зразків взагалі містили тільки невідомі речовини. «Як правило, постраждали пацієнти повідомляють щось на зразок: «Препарат спочатку діяв, як годиться, а потім чомусь перестав». Ніл Кемпбелл рекомендує тим, хто зацікавлений у прийомі згаданих добавок, в першу чергу проконсультуватися зі своїм лікарем. Основною підставою, чому постраждали пацієнти обирали цю продукцію, була їх відносна дешева вартість.

Для вирішення даної проблеми, фармакопея США організовує семінари, участь у яких беруть організації з контролю якості продукції, виробники дієтичних добавок, та, вперше, представники організації «Інтерпол» [90-92].

1.5 Методи дослідження, які застосовуються для контролю якості та безпеки дієтичних добавок

Спиридонов С. В. та співавтори в [93] зазначають, що невід'ємною частиною роботи зі створення препарату є розроблення методик кількісного визначення основних груп біологічно активних речовин. На даний момент існує

чимало методів визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин у лікарської рослинної сировини. Серед них фізико-хімічні методи, такі, як гравіметричні (вагові), титриметричні, хроматоденситометричні; електрохімічні методи, до яких відноситься потенціометрія; полярографічні методи, капілярний електрофорез. Однак, в останні роки все більшого поширення отримали різні інструментальні методи аналізу, які здатні швидко і точно виявити навіть незначні кількості біологічно активних речовин. До таких методів належать газова хроматографія і високоефективна рідинна хроматографія.

В [94] проведено критичний аналіз фармакопейної процедури валідації методик атомно-абсорбційної спектрофотометрії та показана її метрологічна некоректність. Також розроблено метрологічно обґрунтовану стандартизовану процедур валідації методик кількісного визначення за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії у варіанті калібрувального графіка. додатково показано, що більш надійним є підхід, заснований на припущенні рівності невизначеностей калібрування і випробуваної проби; показано також, що для досить вузьких аналітичних діапазонів (не ширше 70 - 130 % від номінального значення) може застосовуватися також і метод із застосуванням стандарту.

Можна виділити одну велику групу дієтичних добавок – вітамінно-мінеральні комплекси, що на сьогодні є дуже поширеними. Давно визнано ефективність вітамінно-мінеральних комплексів, що мають заповнювати добову потребу організму в межах 10–15%. Якщо перевищується поріг 15%, вітамінно-мінеральні комплекси розглядаються вже не як ДД, а наближаються до ліків. Вітаміни і мінерали часто входять до складу різних ДД, оптимізуючих дію, але комплекси вітамінів і мінералів, а також полівітамінні препарати в «чистому» вигляді все ж доцільно вважати окремою групою таких речовин. Використання нутріцевтиків може стати ефективною формою профілактики й лікування хронічних захворювань - ожиріння, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, імунодефіциту, злоякісних новоутворень [94].

З кожним роком кількість лікарських засобів, мультивітамінних препаратів та дієтичних добавок збільшується. Визначити склад багатокomпонентного препарату або ДД при широкому діапазоні концентрацій інгредієнтів, які аналізуються, та виявити домішки, застосовуючи універсальний метод, практично неможливо. Зростаючі вимоги, які висуваються до безпеки, ефективності та якості лікарських засобів і ДД обумовлюють необхідність розробки нових та удосконалення існуючих методів аналізу.

В США вимоги щодо якості та безпеки ДД чітко регламентовані в USP [95], де впроваджений окремий розділ "Дієтичні добавки".

Найпоширенішими методами кількісного визначення водорозчинних вітамінів є хроматографічні методи аналізу: іон-парна хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) обернених фаз, міцелярна рідинна хроматографія, колонкова рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією, також відомі методи ВЕРХ з УФ- та кулонометричною детекцією. Для аналізу вітамінів групи В використовують також електрохімічні методи, такі як циклічна вольтамперометрія (наприклад, для аналізу тіаміну, піридоксину, ціанокобаламіну, аскорбінової кислоти в катодній ділянці на ртутному та гладкому карбоновому електродах), для аналізу мультивітамінних сумішей – метод диференційної вольтамперометрії [96, 97].

ВИСНОВКИ

За даними літератури встановлено, що ДД, на сьогодні, є дуже важливою складовою раціону людини. Дійсно, в умовах сьогодення прийом ДД став необхідний для отримання збалансованого раціону з метою нормалізації функціонування організму людини.

Виявлено, що як в Україні, так і за її межами ДД відносяться до харчових продуктів, та їх обіг керується нормативними документами в харчовій сфері. Однак, слід зазначити, що різні країни мають своє законодавство, яке забезпечує якість та безпеку для споживання ДД. В США та Європі чітко регламентовані компоненти, які можуть входити до складу ДД та їх кількості,

встановлені методики, за якими можна підтвердити якість та безпеку ДД, затверджені вимоги до обігу такої продукції та відповідальність за порушення в даній сфері.

В Україні на сьогодні відмінена реєстрація ДД, відсутні повні переліки з допустимими нормами речовин, які можуть входити до складу ДД (наявні лише для вітамінів та їх форм, деяких інших речовин, повністю відсутні для рослинних компонентів, багатьох дозволених в Європі речовин). В Україні відсутні законодавчо затверджені методики для контролю якості дієтичних добавок та законодавчо встановлена, але не виконується відповідальність за порушення в галузі обігу ДД.

Встановлено, що ринку ДД в усьому світі притаманна фальсифікація продукції. Фальсифікації спостерігаються для багатьох видів ДД.

Отже, вважається доцільним шляхом лабораторних досліджень становити, чи наявні випадки фальсифікованих ДД в Україні та які групи ДД найбільше підлягають фальсифікації.

Дані літератури підтверджують, що в даний час в Україні стоїть нагальна потреба в упорядкуванні та вдосконаленні системи контролю ДД.

Для вирішення даної задачі доцільно:

- провести науковий аналіз даних літератури щодо шляхів вдосконалення системи оцінки ДД в Україні;
- оцінити забезпеченість населення України дієтичними добавками на основі даних щодо кількості населення та об'ємів продажу ДД;
- провести анкетне опитування населення та встановити ризики, які можуть виникати при їх застосуванні;
- перевірити та встановити, чи наявна проблема фальсифікації дієтичних добавок в Україні;
- розробити документ, який надасть змогу встановлювати якість та безпеку ДД з використанням затверджених на національному рівні методик з використанням єдиних стандартів;
- провести розробку нових або адаптацію існуючих методик кількісного визначення для різних груп ДД для можливості їх контролю на ринку України.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ, МЕТОДИ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали та програма проведення досліджень

Для дослідження використовують зразки дієтичних добавок різних груп відповідно до призначення та походження (на рослинній основі, джерела вітамінів та мінералів, тощо). Для визначення заборонених компонентів, а також контролю вмісту вітамінів та розробки методики визначення водорозчинних вітамінів В1, В2 та В6, використовувались зразки ДД, які закуповувались довільним чином в аптечній мережі для отримання достовірної оцінки продукції, яка надходить до споживачів. Для визначення безпечності дієтичних добавок використовувались зразки, які надходили від замовників для виконання санітарно-епідеміологічної експертизи, від державних правоохоронних органів та фізичних осіб.

Програма досліджень передбачала проведення наступних досліджень:

- вивчення споживацьких аспектів застосування ДД населенням України,
- встановлення рівню визначення забезпеченості населення аптечними закладами для придбання даної продукції,
- визначення та оцінка ризиків, які пов'язані із вживанням ДД,
- виконання динамічних фізико-хімічних досліджень з контролю якості та безпеки ДД, в тому числі визначення груп ДД, для яких притаманні фальсифікації,
- розробка методики визначення активних складових ДД (вітамінів В1, В2 та В6),
- розробка статті «Дієтичні добавки» в Державну Фармакопею України (ДФУ), яка окреслює комплекс вимог до дієтичних добавок, спрямованих на стандартизацію контролю якості та безпеки даної продукції в Україні.

Програмно-цільова структура організації наукових досліджень, що здійснювались, обумовлювала реалізацію наступних етапів [98]:

1 етап: оскільки, основним методом збору соціологічної інформації є опитування [99], було прийнято рішення про проведення незалежного

опитування (відповідно до розробленої анкети, яка наведена в додатку В) для дослідження різних аспектів споживання ДД населенням України, встановлення зв'язків, які наявні при застосуванні ДД та виявлення ризиків, які виникають при їх застосуванні. Анкетування було проведено серед жителів міст Києва, Полтави, Харкова та Вишневого (Києво-Святошинського району Київської області). До анкетування залучались як обізнані респонденти (лікарі, працівники аптек, співробітники контролюючих організацій), так і необізнані респонденти.

2 етап: встановлення рівню забезпеченості українців дієтичними добавками проводили на основі статистичних даних щодо кількості аптечних закладів [100], які продають ДД та масштабів їх продажів по регіонах залежно від рівню вживання даної продукції населенням країни [101]. Беручи до уваги інформацію щодо об'ємів продаж ДД та кількості населення [102], яке їх споживає, та враховуючи дані експериментальних досліджень, оцінювали ризик вживання ДД, які не відповідають вимогам чинного законодавства України.

3 етап: проведення експериментальних досліджень зразків ДД щодо їх відповідності вимогам чинної нормативної документації та відповідності заявленому вмісту активних складових. Випробування проводили із застосуванням фізико-хімічних та мікробіологічних методів випробувань. Проаналізовано більше 300 зразків ДД.

4 етап: дослідження різних груп ДД відповідно до призначення на вміст незаявлених компонентів. Контроль наявності сибутраміну виконували методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням УФ-детектора, для визначення силденафілу розроблено методику визначення силденафілу в ДД мас-спектрометричним методом. Представлені результати досліджень 80 зразків ДД, які відносяться до тих груп, для яких найбільше притаманні проблеми з якістю та безпекою

5 етап: розробка методики визначення тіаміну, рибофлавіну і піридоксину в дієтичних добавках методом ВЕРХ з УФ-детектуванням, яка передбачає одночасне визначення зазначених компонентів в багатокомпонентних зразках,

що дає змогу проводити належний контроль якості комплексних ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів. Для розробки методики кількісного визначення водорозчинних вітамінів групи В (В1, В2, В6) були розглянуті відповідні методики, представлені в Фарм. США. На основі даних методик розроблена методика визначення зазначених компонентів в полівітамінних ДД, яка забезпечує високу точність, відтворюваність і селективність аналізу. Методика запропонована до введення до Державної Фармакопеї України для визначення активних складових в комплексних вітамінних ДД.

6 етап: створення на основі сучасних законодавчих норм статті в ДФУ «Дієтичні добавки», яка окреслює єдині вимоги до дієтичних добавок, спрямовані на стандартизацію контролю якості та безпеки даної продукції.

7 етап: проведення аналізу та узагальнення отриманих результатів, розроблення та наукове обґрунтування шляхів вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД в Україні, які дозволять запобігти надходженню до споживачів ДД неналежної якості і, таким чином, зменшити негативний вплив на здоров'я українців.

В процесі практики перевіряються висновки, зроблені на основі аналізу, і підтверджуються теоретичні аспекти побудови синтезу. На основі отриманих даних проводиться узагальнення [103-104].

2.2 Методи математичної обробки результатів дослідження

Результати анкетування підлягають математичній обробці [105]. Для отриманих показників була виконана дескриптивна статистика (обсяг вибірки, максимальне та мінімальне значення та інше).

Для бінарних змінних або для шкали найменувань виконувався розрахунок середнього проценту (p) за відомою формулою:

$$\bar{p} = \frac{n}{N} 100(\%),$$

де n - кількість об'єктів, що має необхідну ознаку; N - загальне число об'єктів (загальне число вибірки).

Похибка середнього проценту (S_p) розраховувалась за формулою:

$$S_p = \sqrt{\frac{p(100-p)}{N}} (\%).$$

Для рангових змінних взаємозв'язок визначався за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s):

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n (r(x)_i - \bar{r}(x))(r(y)_i - \bar{r}(y))}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (r(x)_i - \bar{r}(x))^2 \sum_{i=1}^n (r(y)_i - \bar{r}(y))^2}},$$

де: $\bar{r}(x)$, $\bar{r}(y)$ - середні значення рангів у вибірках $r(x)_i$ та $r(y)_i$; n - число парних членів вибірки.

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховувався за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 - Пірсона.

Для визначення відносних ризиків застосовували наступне. В [106] зазначено, що оцінку ризиків проводять, використовуючи не все населення, а обмежуючись лише його частиною (вбіркою).

На цей принцип опирається дослідження випадок-контроль (англ. case-control study). Як і в кагортних випробуваннях, інформація збирається про всі випадки, які зустрічаються в випробуваній групі за певний період спостереження. Окрім того, в якості представницької вибірки з дослідної групи вибирається група порівняння, в ідеалі контрольна група відображує розподілення експозиції у всій випробуваній групі населення. Інформація про експозицію тоді збирається не про всіх членів групи порівняння, а тільки про випадки і контролі.

Дані, отримані в дослідженні випадок-контроль, зводять в таблицю "2x2", де N_1 і N_0 це, відповідно число випадків та контролів. Приклад такої таблиці "2x2" наведено в таблиці 2.1

Організація даних випробувань випадок-контроль

	Експоновані		
	ТАК	НІ	ВСЬОГО
Випадки	a	b	N ₁
Контролі	c	d	N ₀

Дані випробування випадок-контроль можна використовувати для оцінки відносного ризику ($RR = IR_i / IR_0$). Оцінкою відносного ризику є відношення шансів OR (англ. odds ratio) $(a/b) / (c/d)$:

$$RR = \frac{IR_1}{IR_0} = \frac{A_1 / R_1}{A_0 / R_0},$$

За допомогою простих алгебраїчних операцій зазначений вище вираз можна перетворити в

$$RR = \frac{IR_1}{IR_0} = \frac{A_1 / A_0}{R_1 / R_0},$$

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався програмне забезпечення Microsoft Excel 7.0. Основна частина математичної обробки виконувалась на ПК з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 8.0.portable

Об'єм вибірки для проведення випадкового анкетування був визначений як зазначено в монографії М.Ю Антонова [107] з урахуванням того, що чисельність населення, яке може купувати ДД (вік старше 18 років) складає 34 607 469 осіб [102], тобто близько 35000000. Для розрахунку використовувалось саме таке значення.

Тому, маючи об'єм генеральної сукупності, можемо скористатись формулою з монографії М.Ю Антонова «Математическая обработка и анализ медико-биологических данных»:

$$n_{\min} = \frac{t_{a,v}^2 \sigma^2 N}{N \Delta^2 + t_{a,v}^2 \sigma^2}$$

Де $t=2,58$ – гранична величина коефіцієнта Стюдента на рівні не значимості.

Для підвищення точності розрахунку використовують більш високий рівень значимості $\alpha=0,01$.

Отримуємо, що $n_{\min}=166,4$. Для того, щоб врахувати можливість наявності зіпсованих анкет, було прийнято рішення провести анкетування не менше 200 осіб.

2.3 Методи забезпечення якості ДД в гігієнічних дослідженнях

Забезпечення якості та безпеки продукції є ключовою складовою захисту здоров'я споживачів будь якої країни.

Пріоритетним завданням виробників харчових продуктів не тільки в Україні, а й в інших країнах світу є впровадження системи безпеки харчових продуктів, що ґрунтується на принципах НАССР, попередніх програм – передумов: GMP (належна практика виробництва), GHP (належна практика щодо гігієни), SOP (стандартні операційні процедури), SSOP (набір стандартних санітарних процедур), системи ідентифікації небезпечних чинників, моніторингу в критичних контрольних точках. Саме це спонукає науковців до розроблення нових методів контролю показників якості та безпечності харчових продуктів, їх ідентифікації та виявлення можливих видів фальсифікації продукції.

Адже ДД – це така продукція, яка може як покращити самопочуття людини шляхом збалансування її харчового раціону, так і нанести велику шкоду її здоров'ю. Це, в першу чергу, обумовлено тим, що до складу ДД входять біологічно-активні речовини, які тим чи іншим чином забезпечують організм людини необхідними для нормального існування речовинами. Саме тому безпека такої продукції відіграє дуже важливу роль. Оскільки показники безпеки продукції на сьогодні регламентовані та порядок їх контролю в нашій країні не передбачений, на заявника покладається вся відповідальність щодо якості та безпеки ДД. Але гарантувати якість та безпеку можна лише тоді, коли

є можливість це підтвердити шляхом проведення випробувань. Для цього треба чітко і однозначно встановити вимоги та мати можливість перевірити продукцію на відповідність цим вимогам.

Випробування повинні проводитись лише в лабораторіях, які акредитовані та уповноважені на проведення таких досліджень.

На сьогодні в Україні для цілей державного контролю лабораторних досліджень (випробувань) відібраних зразків харчових продуктів лабораторії мають бути акредитовані національним органом України з акредитації або іноземним органом з акредитації, який є повним членом ІЛАС - Міжнародної організації із співробітництва в галузі акредитації лабораторій, відповідно до стандартів ДСТУ ISO/IEC 17025:2006, ISO/IEC 17025:2017 або інших стандартів, якими їх замінено (постанова КМУ від 10 січня 2019 р. № 10). Однією із складових відповідності стандарту є наявність СУЯ, функціонування якої дозволяє забезпечувати отримання достовірних результатів випробувань. Такі СУЯ можуть бути побудовані відповідно до вимог стандарту ДСТУ ISO 9001 [108-109].

Конкурентоспроможність будь-якої діяльності визначається двома основними параметрами: по-перше - якість товару (краща відповідність своїх характеристик вимогам), до-друге - вартість товару. ЛІМС (скор. від англ. Laboratory Information Management System, система управління лабораторної інформацією) це програмне забезпечення, яке призначене для управління лабораторними потоками робіт та документами. Застосування сучасних інформаційних технологій у вигляді ЛІМС для лабораторій, які здійснюють контроль якості харчових продуктів, дозволяє одночасно вирішувати два завдання для підвищення конкурентоспроможності: підвищувати забезпечення правильності (достовірності) результатів вимірювань, які отримані в лабораторії, та знижувати витрати на забезпечення функціонування системи управління якістю, яка повинна бути в такій лабораторії відповідно до сучасних вимог. Таким чином, забезпечується і відповідність випробувань стандарту

ДСТУ ISO / IEC 17025, і здатність лабораторії утримувати витрати на рівні інших лабораторій [110-111].

Таким чином, основним завданням для забезпечення якості та безпеки продукції є розробка такого документу, який би дав змогу визначити показники безпеки, встановити їх рівень та дати можливість провести їх контроль і, відповідно, підтвердження якості та безпеки продукції. При розробці необхідно врахувати вимоги, які висуваються до такої продукції як в Україні, так і за її межами для того, щоб національний виробник вже при випуску продукції міг підтвердити безпеку своєї продукції. Літературний пошук показав, що Фармакопея США вже багато років містить окремий розділ «Дієтичні добавки», який дає можливість проводити контроль ДД. Одним із шляхів вирішення даного питання в Україні є розробка окремого розділу «Дієтичні добавки» в Державній Фармакопеї України, який надасть можливість за необхідності всім зацікавленим сторонам підтверджувати якість та безпеку продукції за єдиними методами та з використанням єдиних стандартів.

2.4 Методи досліджень, які використовуються для контролю ДД

Ми бачимо, що світовий рівень забезпечення якості та безпеки ДД досить високий, однак наявність фальсифікованої продукції на закордонних ринках також має місце. Різні країни мають власні шляхи вирішення даної проблеми, однак в першу чергу необхідно захищати національний ринок шляхом введення змін до існуючої системи контролю якості та безпеки ДД. Необхідно мати затвердені сучасні методи для можливості здійснення контролю ДД з метою виявлення небезпечної та неякісної продукції.

Слід зазначити, що, незважаючи на широке застосування ДД та наявність загально прийнятих методів їх аналізу в Фармакопеї США, питання розробки, верифікації і валідації методик контролю якості ДД практично не вивчалися у вітчизняній літературі. Це пов'язано, передусім, з тим, що ДД містять велику кількість мікроелементів, водо- і жиророзчинних вітамінів у низьких концентраціях, які є дуже чутливими до хімічних і фізичних чинників і умов

зберігання. Це обумовлює необхідність застосування для контролю їх якості комплексу сучасних методів аналізу, а саме методів ВЕРХ, атомно-абсорбційної спектрометрії, мас-спектрометрії [95].

Відповідно до чинного законодавства України, визначено, що ДД повинні відповідати критеріям безпеки, які для них висуваються. В документі «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної та біологічної природи у біологічно активних добавках. Гігієнічні нормативи ГН 4.4.8.073—2001.» [112] зазначено, що показниками безпеки є вміст важких металів, пестицидів, афлатоксинів, радіонуклідів в продукції. В ході виконання дисертаційної роботи контроль безпечності ДД проводили відповідно до вимог, зазначених в [112]. Однак, даний документ на сьогодні скасований. Також встановлено вимоги щодо мікробіологічного забруднення дієтичних добавок. Проте, на сьогодні вимоги даного документу скасовано. 24 січня 2016 р. набув чинності наказ МОЗ України від 19.12.2013 р. № 1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок» (далі — Гігієнічні вимоги), яким встановлено вимоги до дієтичних добавок, їх етикетування та реклами, а також наведено переліки вітамінів і мінералів та їх форм, дозволених до використання у виробництві дієтичних добавок. Нажаль, даний наказ встановлює лише вимоги щодо вмісту важких металів в дієтичних добавках, всі інші вимоги щодо безпеки такої продукції не зазначені.

Також в Україні повністю відсутні вимоги до обов'язкового підтвердження активних складових ДД [113]. Тобто, підтвердження заявленого складу не є критерієм щодо підтвердження безпеки ДД. Проте, як зазначалось вище, Фармакопея США вже понад 30 років містить окремий розділ «Дієтичні добавки», який висуває загальні вимоги щодо безпеки та якості ДД, а саме, в залежності від форми випуску і складу, до різних ДД висуваються вимоги щодо підтвердження їх певних характеристик, наприклад – для ДД у вигляді таблеток, які містять глюкозамін – кількісне визначення активного компоненту та вимоги щодо розчинення таблеток, щоб активний компонент вивільнявся в

організм саме там, де це потрібно, для таблеток з вмістом кислоти аскорбінової – вимоги щодо підтвердження кількісного вмісту активної складової і т. д.

Саме тому на сьогодні методики, які б давали змогу визначати різні активні складові в дієтичних добавках різних груп, дуже необхідна. Одним з найбільш прийнятних сучасних методів для отримання достовірних результатів випробувань є метод ВЕРХ. В першу чергу необхідно звернути увагу на методики визначення компонентів для тих груп ДД, які найчастіше застосовуються населенням.

Для визначення сибутраміну в ДД існує ряд методів [114 - 115], однак найбільш прийнятною було обрано методику визначення методом ВЕРХ, оскільки вона є більш точною, швидкою та надійною.

Визначення вмісту сибутраміну в ДД для зниження маси тіла визначали методом ВЕРХ відповідно до вимог Європейської Фармакопеї 2.2.29 в наступних умовах:

Обладнання:

- рідинний хроматограф HP 1200
- хроматографічна колонка: Eclipse Plus C18, 150x4,6x5
- рухома фаза: А:В відповідно до схеми градієнта

Фаза А: буферний розчин рН 2,1: Зважують 14,05г натрію перхлорату, додають 900 мл води, доводять рН до 2,1 за допомогою фосфорної кислоти та розбавляють водою до об'єму 1000 мл

Фаза В: ацетонітрил

Час (хв.)	Компонент А (%)	Компонент В (%)	Коментарі
0	70	30	початкові умови
0 – 20	70 – 50	30 – 50	лінійний градієнт
20 – 25	50 – 46	50 – 54	лінійний градієнт
25 - 27	46 – 70	54 – 30	лінійний градієнт
27 - 30	70	30	врівноваження

швидкість потоку: 1,6 мл/хвилина

детектор: УФ, 225 нм

температура колонки: 40°C

температура автосамплера: 10°C

об'єм введення: 20 мкл,

час хроматографування: 30 хвилин.

Вимоги до придатності хроматографічної системи: RSD не більше 1,5%.

Перевірка придатності хроматографічної системи. Для перевірки придатності хроматографічної системи перед початком аналізу хроматографують розчин порівняння, одержуючи не менше п'яти хроматограм.

Придатність хроматографічної системи:

Відносне стандартне відхилення розраховане для площ піків сибутраміна гідрохлориду моногідрата становить не більше 1,5 %.

Коефіцієнт розділення між піками сибутраміна гідрохлориду моногідрата та домішкою амін становить не менше 4.

Розчин домішки амін: 10,0 мг домішки амін поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, додають 5 мл ацетонітрила, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хвилин, охолоджують і доводять ацетонітрилом до мітки.

Розчин для перевірки розділення: 25,0 мг стандартного зразку сибутраміну гідрохлориду моногідрату поміщають в мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 13 мл ацетонітрила та 0,25 мл розчину домішки амін, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хвилин, охолоджують і доводять водою до мітки.

Розчин порівняння: 50,0 мг стандартного зразку сибутраміну гідрохлориду моногідрату поміщають в мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 20 мл ацетонітрила та 0,25 мл розчину домішки амін, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хвилин, охолоджують і доводять водою до мітки.

Випробовуваний розчин: наважку порошку 20 капсул, еквівалентну 833 мг, поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, додають 20 мл ацетонітрила, витримують в ультразвуковій бані протягом 15 хвилин, охолоджують і

доводять водою до мітки. Частки, які не розчинилися видаляють шляхом центрифугування при 10 000 об/хв., протягом 10 хвилин.

Вміст сибутраміну гідрохлориду моногідрату, в 1 капсулі (X), в мг, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_{sm} \times W_R \times M}{A_R \times W_{sm}}$$

де:

- A_{sm} - середнє значення площ піків сибутраміну гідрохлориду моногідрату, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;
- A_R - середнє значення площ піків сибутраміну гідрохлориду моногідрату, розраховане з хроматограм розчину порівняння;
- W_R - наважка стандартного зразку сибутраміну гідрохлориду моногідрату, взятого для приготування розчину порівняння, в перерахунку на безводну речовину, мг;
- W_{sm} - наважка вмісту капсул, взята для приготування випробовуваного розчину, мг;
- M - середня маса вмісту 1 капсули, мг.

Для визначення силденафілу в ДД в світі використовується багато методик [116 - 124], однак було прийнято рішення про розробку методики методом мас-спектрометрії, оскільки дана методика дозволяє визначати не лише сибутрамін, а і його аналоги, які також можуть входити до складу ДД для покращення їх дії на статеву систему чоловіків. Розроблена методика описана в розділі 5.2 даної роботи.

Для визначення екстракту чорниці в ДД застосовувалась методика визначення екстракту чорниці з Європейської Фармакопеї.

Оскільки однією з найпоширеніших груп за даними літератури є полівітамінні ДД, в першу чергу слід звернути увагу на водорозчинні вітаміни групи В. Одним з найефективніших і найрезультативніших для отримання достовірних результатів випробувань є метод ВЕРХ, тому основна увага приділена саме цьому методу із використанням двох рівноцінних методик

відповідно до фармакопеї США. Завдяки хроматографічним дослідженням можна чітко ідентифікувати водорозчинні вітаміни групи В у ДД та визначити кількісний вміст кожного вітаміну окремо. Тому було прийняте рішення про перевірку придатності методик визначення водорозчинних вітамінів групи В за методами, наявними в Фармакопеї США 95 та проведення їх адаптації до національних умов. А саме, чітко визначити методику випробування для ДД у вигляді таблеток або капсул, які є джерелами вітамінів та мінералів на обладнанні, яке є в наявності в лабораторіях, які можуть проводити такі дослідження та з використанням наявних та доступних для придбання в українських лабораторіях матеріалів та реактивів. Завдяки хроматографічним дослідженням можна чітко ідентифікувати водорозчинні вітаміни групи В у ДД та визначити кількісний вміст кожного вітаміну окремо з однієї проби шляхом хроматографічного розділення та різних часів утримання на хроматограмах.

Для проведення контролю якості ДД, до складу яких входять вітаміни, в USP наявні три методи: Метод 1, Метод 2 та Метод 3.

При виборі методу дослідження було встановлено, що Метод 2 дозволяє проводити визначення кожного вітаміну окремо, тому є більш складним, щодо пробопідготовки та високовартісним, тому він не розглядався далі.

У зв'язку з цим в даній роботі дослідження проводилось з використанням двох методів USP, а саме Методу 1 та Методу 3.

Метою даного дослідження є:

- аналіз вітамінних ДД обома методиками, для отримання вибірки з більшою кількістю результатів;
- перевірка та підтвердження можливості контролю ДД, що мають зовсім різний склад, наприклад містять рослинну сировину чи автолізат дріжджів;
- одержання результатів, що дадуть змогу рекомендувати універсальну методику контролю вмісту зазначених вітамінів у ДД.

Методика 1.

Розчинник: ацетонітрил, льодяна оцтова кислота, вода (5:1:94).

Рухома фаза: суміш метанолу, льодяної оцтової кислоти, води (27:1:73), що містить 140 мг натрію 1-гексансульфонату на кожні 100 мл.

Вихідний стандартний розчин ніацину: В мірній колбі готують розчин ніацину у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Вихідний стандартний розчин піридоксину гідрохлориду: В мірній колбі готують розчин піридоксину гідрохлориду у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Вихідний стандартний розчин рибофлавіну: В мірній колбі готують розчин рибофлавіну у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Вихідний стандартний розчин тіаміну: В мірній колбі готують розчин тіаміну у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Стандартний розчин: У мірну колбу на 25 мл переносять необхідний об'єм вихідного стандартного розчину кожного вітаміну з розрахунку, щоб кінцева концентрація кожного вітаміну приблизно дорівнювала концентрації відповідного вітаміну у випробуваному розчині. Додають 15 мл розчинника і перемішують. Колбу занурюють в гарячу водяну баню з температурою 65-70 °С на 10 хвилин, регулярно струшуючи або використовуючи вихровий змішувач. Швидко охолоджують у холодній водяній бані близько 10 хвилин до кімнатної температури, доводять розчинником до мітки і перемішують.

Випробуваний розчин: При приготуванні випробуваного розчину орієнтуються на вміст тіаміну (вітаміну В1) у препараті. Зважують не менше 30 таблеток (капсул, драже, вмісту саше), розтирають до однорідної маси. Переносять точну наважку порошку у мірну колбу на 25 мл. Додають 15 мл розчинника і перемішують з використанням вихрового змішувача протягом 30 с для повного суспендування порошку. Занурюють колбу у гарячу водяну баню з температурою 65-70 °С приблизно на 5 хвилин і перемішують на вихровому змішувачі протягом 30 с. Повертають колбу в гарячу водяну баню, нагрівають

протягом ще 5 хвилин, і перемішують на вихровому змішувачі протягом 30 с. Швидко охолоджують у холодній водяній бані близько 10 хвилин до кімнатної температури, доводять розчинником до мітки і перемішують.

Хроматографічні умови:

Прилад: рідинний хроматограф Agilent 1200.

Детектор: Ультрафіолетовий, або інший з можливістю регулювати довжину хвилі. Для проведення випробування використано діодно-матричний детектор.

Довжина хвилі детектування: 280 нм.

Колонка: Для проведення випробування використано колонку Dionex Acclaim 120 C18 4.6×150mm, 5-micron, packing L1.

Швидкість потоку: 1.0 мл/хв.

Об'єм інжекції: 5 мкл.

Температура колонки: кімнатна. Для проведення випробування встановлено температуру 25 °С.

Процедура випробування: Інжектують рівні об'єми стандартного та випробуваного розчину, реєструють хроматограми, вимірюють площі піків ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну та розраховують їх вміст за формулою:

$$X = \frac{r_u}{r_s} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot 100$$

де: r_u – площа піку ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у випробуваному розчині;

r_s - площа піку ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у стандартному розчині;

C_u – концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у випробуваному розчині мг/мл;

C_s - концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у стандартному розчині мг/мл;

Методика 3

Розчинник: 25 мг/мл динатрію едетату у воді.

Рухома фаза: Вміщують 0,4 мл триетиламіну, 15,0 мл льодяної оцтової кислоти і 350 мл метанолу у мірну колбу об'ємом 2000 мл. Доводять до мітки 0,008 М розчином натрію гексансульфонату.

Розчин 0,008 М натрію гексансульфонату: Вміщують 3,28 г натрію гексансульфонату моногідрату у мірну колбу об'ємом 2000 мл. Потім розчиняють у 1900 мл води. Доводять до мітки водою.

Вихідний стандартний розчин ніацину: В мірній колбі готують розчин ніацину у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Вихідний стандартний розчин піридоксину гідрохлориду: В мірній колбі готують розчин піридоксину гідрохлориду у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Вихідний стандартний розчин рибофлавіну: В мірній колбі готують розчин рибофлавіну у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Вихідний стандартний розчин тіаміну: В мірній колбі готують розчин тіаміну у розчиннику таким чином, щоб кінцева концентрація вітаміну складала 1 мг/мл.

Стандартний розчин: У мірну колбу на 10 мл переносять необхідний об'єм вихідного стандартного розчину кожного вітаміну з розрахунку, щоб кінцева концентрація кожного вітаміну приблизно дорівнювала концентрації відповідного вітаміну у випробуваному розчині, доводять розчинником до мітки і перемішують. Переносять 5,0 мл одержаного розчину у 100 мл конічну колбу з притертою пробкою. Додають 10,0 мл суміші метанолу та оцтової кислоти льодяної (9:1) та суміші метанолу 30,0 мл та етиленгліколю (1:1). Закривають пробкою, перемішують за допомогою магнітного змішувача 15 хвилин у водяній бані при 60 °C та охолоджують. Фільтрують, відкидаючи перші декілька мл фільтрату.

Випробуваний розчин: При приготуванні випробуваного розчину орієнтуються на вміст тіаміну (вітаміну В1) у препараті. Зважують 30 таблеток (капсул, драже, вмісту саше), розтирають до однорідної маси. Переносять точну наважку порошку у мірну колбу на 25 мл. Додають 15 мл розчинника і перемішують з використанням вихрового змішувача протягом 30 с для повного суспендування порошку, доводять розчинником до мітки і перемішують. Переносять 5,0 мл одержаного розчину у 100 мл конічну колбу з притертою пробкою. Додають 10,0 мл суміші метанолу та оцтової кислоти льодяної (9:1) та 30,0 мл суміші метанолу та етиленгліколю (1:1). Закривають пробкою, перемішують за допомогою магнітного змішувача 15 хвилин у водяній бані при 60 °С та охолоджують. Фільтрують, відкидаючи перші декілька мл фільтрату.

Хроматографічні умови:

Прилад: рідинний хроматограф Agilent 1200.

Детектор: Ультрафіолетовий, або інший з можливістю регулювати довжину хвилі. Для проведення випробування використано діодно-матричний детектор.

Довжина хвилі детектування: 270 нм.

Колонка: Для проведення випробування використано колонку Dionex Acclaim 120 C8 4.6×250mm, 5-micron, packing L7.

Швидкість потоку: 2.0 мл/хв.

Об'єм інжекції: 5 мкл.

Температура колонки: 50 °С.

Процедура випробування:

Інжектують рівні об'єми стандартного та випробуваного розчину. Реєструють хроматограми, вимірюють площі піків ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну та розраховують їх вміст за формулою:

$$X = \frac{r_u}{r_s} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot 100$$

де: r_u – площа піку ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у випробуваному розчині;

r_s - площа піку ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у стандартному розчині;

C_u – концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у випробуваному розчині мг/мл;

C_s - концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у стандартному розчині мг/мл;

На їх основі розроблено одну методику, яка має вимоги до придатності хроматографічної системи та дозволяє кількісно визначати вітаміни В1, В2 та В6 в комплексних багатокomпонентних дієтичних добавках. Розробка методика представлена в розділі 5.3.

Введення даної методики необхідне до введення в ДФУ, щоб всі зацікавлені сторони, а саме, як виробники ДД, так і контролюючі органи, могли підтвердити або перевірити вміст водорозчинних вітамінів в ДД, які знаходяться на ринку України.

ВИСНОВКИ:

- Визначено методи, які застосовуються для вирішення завдань дисертаційної роботи: бібліографічний, соціологічний, фізико-хімічні та статистичні методи.
- Встановлений обсяг досліджень, необхідний для вирішення поставлених завдань з метою вдосконалення системи якості та безпеки ДД в Україні.

РОЗДІЛ 3 НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ОЦІНКИ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОНТРОЛЮ

3.1 Аналіз необхідності та шляхи вдосконалення системи оцінки дієтичних добавок в Україні

За результатами, які наведено вище, визначено, що наявні роботи останніх років присвячені проблемам обігу ДД в Україні, висвітлюють питання їх ефективності та безпечності, основні етапи обігу ДД певних категорій, результати маркетингових досліджень ринку ДД.

ДД в Україні, так само як в США і Європі відносяться до харчових продуктів, і, відповідно, до них застосовуються всі норми законодавства, які стосуються продуктів харчування.

Дійсно, застосування ДД є невід'ємною частиною харчового раціону населення, оскільки він сьогодні не є достатньо збалансованим, екологічна ситуація та технологічний розвиток світу має дуже шкідливий вплив на здоров'я населення, тож така продукція, як ДД, просто необхідна для покращення стану здоров'я та харчування людей.

Узагальнюючи дані літератури, можна дійти висновку, що визначення БАД, харчових і дієтичних добавок в Росії, ЄС і США мало відрізняються один від одного. Згідно DSHEA, дієтична добавка (dietary supplements) - «це продукт (крім тютюну), призначений для доповнення їжі шляхом збільшення споживання харчових речовин, що містить один або декілька з перерахованих нижче інгредієнтів:

- 1) вітамін;
- 2) мінерал;
- 3) лікарська трава або іншу рослину;
- 4) амінокислота;
- 5) інша субстанція, призначена для доповнення їжі шляхом збільшення споживання харчових речовин;

б) концентрат, метаболіт, екстракт або їх комбінація.

Цей продукт призначений для внутрішнього вживання в формі таблетки, капсули, рідини, порошку, м'якою капсули, представлений не як звичайна їжа або її замітник, і позначений на етикетці як дієтична добавка ».

Відповідно до федерального закону Російської Федерації від 2 січня 2000 № 29-ФЗ, БАД визначаються як «природні (ідентичні природним) біологічно активні речовини, призначені для вживання одночасно з їжею або введення до складу харчових продуктів». Переліки компонентів, які потенційно можуть входити в дієтичні добавки в цілому також практично ідентичні згідно із законодавством різних країн, а ось умови включення тих чи інших компонентів до складу зазначених продуктів - різного ступеня жорсткості.

У США обмеження стосуються так званих нових дієтичних інгредієнтів (new dietary ingredients), тобто «дієтичних інгредієнтів, які не були представлені на ринку в якості дієтичних добавок до 15 жовтня 1994 г.». Перед виходом на ринок продуктів, що містять «нові дієтичні інгредієнти», фірма-виробник повинна надати FDA інформацію, яка доводить їх безпеку. При цьому офіційного списку «дієтичних інгредієнтів», представлених на ринку до зазначеного терміну, не існує. Тому відповідальність за віднесення «дієтичних інгредієнтів» до «нових» лежить на виробнику і дистриб'юторах.

У країнах ЄС узятий курс на більш жорстке декларування можливості включення того чи іншого інгредієнта до складу ДД. Норми Директиви 2002/46 / ЄС стосуються, перш за все, вітамінів і мінеральних речовин. Зазначена Директива включає закритий список вітамінів і мінеральних речовин, дозволених до використання при виробництві ДД. Що стосується інших застосовуваних у складі ДД речовин, спеціальні норми встановлюються тоді, коли з'являється достатні наукові дані про ці речовини.

До прийняття подібних норм можуть застосовуватися національні норми щодо використовуваних в складі ДД поживних або інших речовин зі специфічним живильним або фізіологічним впливом. В Директиві затверджується також, що повинен бути створений закритий список хімічних

речовин, дозволених Науковим комітетом з харчових продуктів (Scientific Committee on Food), які можуть застосовуватися при виготовленні ДД.

Між нормами DSHEA і Директиви 2002/46 / ЄС існує відмінність. Згідно DSHEA, відповідальність за рішення про кількість нутриєнта в складі ДД і про його дозування лежить тільки на виробнику і не вимагає схвалення FDA. В Директиві же міститься вимога встановлення максимальних безпечних доз вітамінів і мінеральних речовин в складі ДД.

FDA не передбачена реєстрація ні ДД, ні їх виробників. Також не існує будь-яких інструкцій, в яких би вказувалися специфічні для виробництва ДД стандарти виробничої практики. Однак в даний час ведеться робота по створенню рекомендацій FDA з належної виробничої практики (GMP) ДД.

У Директиві 2002/46 / ЄС немає прямих вказівок на необхідність реєстрації ДД, проте міститься пропозиція державам-членам встановлювати вимогу, щоб виробники інформували компетентні органи про виведення продукту на ринок шляхом надання зразка етикетки, використовуваної для даного продукту.

У США велике значення надається змісту етикеток для ДД. Контролем цього займається спеціальна Комісія з етикеток для БАД (Commission on Dietary Supplement Labels). Основне завдання комісії - розробляти рекомендації для змісту етикеток і перевіряти подані на них відомості. Комісія може зажадати будь-яку інформацію, яку вважатиме потрібною, з будь-якого федерального департаменту, агентства або комісії. У США на етикетках ДД може міститися досить обмежена інформація про цілі його застосування. Допускається згадка лише трьох показань до їх застосування:

- доцільність застосування ДД для заповнення будь-якого компонента при хронічній його недостатності;
- можливість відновлення за допомогою ДД будь-яких структурно-функціональних порушень в організмі людини;
- застосування в цілях оздоровлення.

Крім того, виробник зобов'язаний забезпечити етикетку чітким і розбірливим написом, що свідчить, що продукт не призначений для лікування, профілактики, діагностики і т.д. Нарешті, виробник повинен не пізніше ніж через 30 днів після появи добавки на ринку повідомити про свої рекомендації FDA.

Зауважимо, що однією з вимог DSHEA до листка-вкладиша для конкретної ДД є обов'язкове зазначення повного складу інгредієнтів і можливих небажаних реакцій. На ярлику повинна бути напис: «продукт не пройшов оцінку в FDA». Подібні вимоги до маркування ДД регламентуються і російським, і європейським законодавствами.

Нагляд за якістю і безпекою ДД в США здійснюється Центром з безпеки їжі і супутніх продуктів Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA's Center for Food Safety and Applied Nutrition), оскільки ДД відносяться до категорії харчових продуктів. Робота цього центру спрямована в основному на те, щоб проводити моніторинг ринку з метою виявлення нелегальних фальсифікованих продуктів. Аналізу піддаються не всі продукти, а головним чином ті, щодо законності обігу яких існує сумнів або підозра в заподіянні шкоди здоров'ю людей.

В цілому законодавче регулювання обігу ДД в США менш суворе, ніж по відношенню до лікарських препаратів. Так, зокрема:

- перед початком продажу ДД не потрібно проведення дослідження, що доводить їх безпеку;

- виробник не зобов'язаний мати докази ефективності ДД, він лише несе відповідальність за відповідність вмісту списку інгредієнтів;

- виробник не зобов'язаний надавати докази якості ДД.

При цьому:

- FDA не зобов'язаний проводити аналіз вмісту продукту;

- Умови виробництва ДД повинні відповідати вимогам Належної виробничої практики для харчових продуктів (GMPs for foods);

- деякі виробники використовують термін «стандартизований», хоча стандартизація ДД не передбачена законодавством США; тому, використання термінів «стандартизований», «верифікований» не гарантує якість продукту.

На відміну від лікарських препаратів, щодо ДД у FDA немає ніяких законних підстав, щоб надавати висновок про ефективність і безпеку ДД перш, ніж вони потраплять до споживача.

Також відсутні законодавчі вимоги до виробників і дистриб'юторів ДД про передачу в FDA інформації про патологічні стани (побічні реакції), які можуть бути пов'язані з вживанням їх продукції [125].

У березні 2003 р. FDA опублікувало нові положення з виробництва і маркування ДД «FDA Proposes Labeling and Manufacturing Standards For All Dietary Supplements».

Мета цього документа - надходження до споживача нефальсифікованих, коректно маркованих ДД за рахунок введення нових вимог до їх виробництва, пакування та контролю. Згідно із зазначеним положенням, від виробників може вимагатися оцінка ідентичності, якості, активності і складу компонентів їх продуктів. Це положення призначене для впровадження на всіх виробництвах ДД. Однак, з метою захисту дрібних виробників, FDA запропонувало трирічну «стадію впровадження».

Згідно з положеннями Директиви 2002/46/ЄС, держава - учасник ЄС має право тимчасово призупинити або обмежити поширення продукту в разі встановлення його небезпеки для здоров'я людини, не дивлячись на відповідність його вимогам Директиви. Дана держава повинна негайно інформувати про це інші країни ЄС, а також надати обґрунтування свого рішення.

Також виходячи з нових вимог законодавства України вводиться обов'язкова акредитація відповідно до вимог стандарту ДСТУ ISO 17025 всіх лабораторій, які здійснюють випробування для цілей державного контролю.

Ще однією новацією стало те, що тепер оператори ринку мають розробляти, запроваджувати та використовувати постійно діючі процедури, які

базуються на принципах системи НАССР на всіх стадіях виробництва та обігу, але, в той же час, сертифікація постійно діючих процедур, заснованих на принципах системи НАССР, не є обов'язковою, окрім випадків, коли законом № 771 передбачено видачу міжнародного сертифіката [2]. Однак на сьогодні не має сталого визначення поняття «міжнародний сертифікат». Зазвичай під цим терміном розуміють документи, які мають юридичну силу під час міжнародної торгівлі в рамках Всесвітньої організації торгівлі і видаються органами країн походження продукції, які на це уповноважені. Як правило, це сертифікати на тваринну, рослинну продукцію тощо, які видаються органами ветеринарної та фітосанітарної служби.

Що стосується термінології, то наразі змінено визначення поняття «Дієтична добавка». В новій редакції закону № 771 - це харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже, порошків, рідин або інших формах [1]. Однак таке поняття наразі не є прийнятним, оскільки в більшості випадків дієтичні добавки містять у своєму складі продукти рослинного (лікарські та пряно-ароматичні трави) або тваринного походження (продукти бджільництва тощо). Однак такі продукти не було включено в поняття «дієтичної добавки», що може призвести до неможливості віднесення добавок, виготовлених з використанням такої продукції, до цієї категорії. При цьому постає питання: що ж ще можуть містити дієтичні добавки, якщо вони не включені в перелік речовин, передбачених цим законом?

У новій редакції Закону ряд категорій спеціальних харчових продуктів взагалі випав з правового поля. Це функціональні харчові продукти, спеціальні продукти дієтичного споживання, але з'явилися нові категорії продуктів: харчовий продукт для спеціальних медичних цілей і харчовий продукт для контролю ваги [1].

В новому Законі визначене поняття «харчові продукти для спеціальних медичних цілей» - це виключно харчові продукти для ентерального (зондового) харчування, тобто для харчування пацієнтів у критичних станах. Усі інші продукти, які потребують медичного нагляду, відтепер не регулюються.

Із правового поля зовсім випало питання харчування під час різних функціональних станів (період вагітності, підвищені фізичні навантаження), захворювань (діабет тощо), а також харчування для хворих з непереносимістю окремих харчових інгредієнтів (фенілкетонурія, целиакія тощо). Не передбачено законом, яким документом буде встановлюватися сфера реалізації цих продуктів: через аптечну мережу або спеціалізовані відділи торговельної мережі. Закон також не передбачає погодження етикетки на вказані види харчових продуктів.

Отже, прийняття нового Закону викликало багато запитань. Рівень його адаптації залишається дуже низьким. Відмінено старі механізми контролю за безпекою та якістю ДД, які знаходяться в обігу.

При подальшій гармонізації законодавства України до міжнародних вимог щодо реєстрації та обігу ДД виникає необхідність більш поглибленого контролю безпеки та якості цієї продукції.

На даний момент в Україні прийнято багато нових нормативних документів, які регламентують обіг ДД в країні, та на жаль, іноді їх вимоги мають протиріччя [1].

Сучасний ринок ДД України функціонує в умовах суперечливості нормативно-правової бази, що, в свою чергу, зумовлює певні ризики щодо безпеки та якості ДД [126].

Встановлено, на сьогодні наявна дуже серйозна проблема в галузі обігу ДД в Україні. Реформи в сфері харчової продукції, постійні зміни законодавчої бази, ліквідація санітарно-епідеміологічної служби, "непрозорість ринку" призвели до безконтрольності ринку ДД. На даний час скасовано державну реєстрацію ДД, реєстр ДД не ведеться, відповідальність за якість та безпеку ДД покладено на операторів ринку, яких іноді неможливо встановити [125].

Встановлено, що при постійно зростаючій обізнаності населення та популярності дієтичних добавок, залишається не вирішеним питання їх стандартизації та контролю якості.

3.2. Визначення забезпеченості населення України дієтичними добавками

Для з'ясування ситуації щодо забезпечення населення України ДД було проведено аналіз щодо чисельності населення по регіонам України та наявні дані щодо забезпеченості регіонів аптечними закладами з огляду на передбачення, що основний шлях придбання ДД – аптечна мережа. Дані щодо оцінки чисельності населення були взяті з сайту Держстата України [102], а саме чисельність населення (за оцінкою) на 1 вересня 2019 року та середня чисельність у січні-серпні 2019 року (без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим і м.Севастополя). Розрахунки (оцінки) чисельності населення здійснено на основі наявних адміністративних даних щодо державної реєстрації народження і смерті та зміни реєстрації місця проживання). Дані щодо чисельності населення України наведено в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Чисельність населення України

Регіон	Наявне населення		Постійне населення	
	на 1 вересня 2019 року	середня чисельність у січні-серпні 2019 року	на 1 вересня 2019 року	середня чисельність у січні-серпні 2019 року
Україна	41976189	42064695	41806552	41895058
Вінницька	1550239	1555316	1543154	1548231
Волинська	1033294	1034312	1030566	1031584
Дніпропетровська	3186795	3196636	3183486	3193327
Донецька	4144529	4155215	4131644	4142330
Житомирська	1212927	1216560	1213696	1217329

Продовження таблиці 3.1

Закарпатська	1254505	1255653	1251672	1252820
Запорізька	1693870	1699853	1693081	1699064
Івано-Франківська	1369145	1371198	1366419	1368472
Київська	1776038	1771989	1770259	1766210
Кіровоградська	937996	941772	931581	935357
Луганська	2141929	2146881	2137332	2142284
Львівська	2513426	2517723	2495056	2499353
Миколаївська	1123939	1127517	1123224	1126802
Одеська	2376601	2378455	2365541	2367395
Полтавська	1392617	1396528	1384779	1388690
Рівненська	1154808	1156055	1153748	1154995
Сумська	1072602	1077010	1070410	1074818
Тернопільська	1040973	1043426	1037722	1040175
Харківська	2661042	2668320	2645406	2652684
Херсонська	1031483	1034562	1030051	1033130
Хмельницька	1259020	1261863	1255857	1258700
Черкаська	1197441	1201896	1193812	1198267
Чернівецька	901704	903039	898639	899974
Чернігівська	996890	1001318	988348	992776
м.Київ	2952376	2951598	2911069	2910291

Використовуючи дані кількості аптечних закладів з сайту Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками було отримано інформацію стосовно наявності аптечних закладів (дані отримані в листопаді 2019 року) та розраховано показник "Кількість аптек на 10000 населення" для деяких регіонів України. При розрахунку використовувались дані "Наявне населення: середня чисельність у січні-серпні 2019 року". Результати представлено в таблиці 3.2.

Кількість аптек на 10000 населення

Регіон	Кількість аптек та аптечних пунктів	Населення України	Кількість аптек на 10000 населення
Вінницька область	903	1555316	5,8
Волинська область	485	1034312	4,7
Дніпропетровська область	1702	3196636	5,3
Житомирська область	634	1216560	5,2
Закарпатська область	770	1255653	6,1
Запорізька область	894	1699853	5,3
Івано-франківська область	830	1371198	6,1
Київська область	1126	1771989	6,4
Кіровоградська область	560	941772	5,9
Львівська область	1257	2517723	5,0
Миколаївська область	583	1127517	5,2
Одеська область	1529	2378455	6,4
Полтавська область	728	1396528	5,2
Рівненська область	533	1156055	4,6
Сумська область	532	1077010	4,9
Тернопільська область	619	1043426	5,9
Харківська область	1412	2668320	5,3
Херсонська область	548	1034562	5,3
Хмельницька область	803	1261863	6,4
Черкаська область	791	1201896	6,6
Чернівецька область	493	903039	5,5
Чернігівська область	473	1001318	4,7
м.Київ	1671	2951598	5,7
Україна	19876	35762599	5,6

Показник "Кількість аптек на 10000 населення" для різних регіонів знаходиться в межах від 4,6 до 6,6 і в середньому по Україні складає 5,6. Найменші значення показника в Рівненській, Волинській та Чернігівській областях, а найвище значення – в Черкаській. Аналіз вище зазначених даних показує, що забезпеченість населення України аптечними закладами достатньо однакова для різних регіонів, і відповідно в усіх регіонах наявна достатня можливість придбання в аптеках та споживання ДД [126, 127].

Саме продажі ДД через аптеки найбільш контрольовані щодо інформації про об'єми реалізованої продукції. Аналіз даних фармацевтичного ринку, які представлені в [101], показує, що однією з тенденцій фармацевтичного ринку України в останні роки стало збільшення об'ємів продажів, які виражені в кількості упаковок. В останні три роки спостерігається збільшення об'ємів споживання на 1,7 % щороку. Дані об'ємів продажів наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Об'єми продажів в аптеках України, млн упаковок в I кварталі

Рік	Лікарські засоби	Медичні вироби	Дієтичні добавки	Косметичні засоби
2017	278,7	112,3	11,4	16,0
2018	292,9	112,3	11,6	18,4
2019	287,2	123,0	11,8	20,4

Як зазначається, за підсумками I кв. 2019 року частка дієтичних добавок в структурі аптечного ринку в грошовому вираженні склала 6,0%, в той час як в I кв. 2015 року цей показник становив 3,4%. В останні роки темпи приросту продажів дієтичних добавок значно вище середньоринкового показника.

Відповідно до даних літератури [11, 14, 17], найбільш популярними є полівітамінні ДД. Використовуючи дані інформаційного ресурсу tabletki.ua в листопаді 2019 року було проаналізовано доступність ДД різних груп в аптечних закладах міста Києва [127]. Для різних ДД визначалась кількість аптек з пропозицією та розраховувався відсоток цих аптек від їх загальної кількості (1671 аптечний заклад), дані наведено в таблиці 3.4.

Кількість пропозицій ДД в аптеках Києва

Назва ДД	Кількість аптек з пропозицією	Відсоток аптек від загальної кількості
ДД, що містять мінерали і мікроелементи		
ФЕМІБІОН НАТАЛКЕР І таблетки №30 (30x1) в бліс.	471	28,2%
СУПРАДИН АКТИВ таблетки, п/плівк. обол. №30 у флак.	766	45,8%
ДОППЕЛЬГЕРЦ АКТИВ ВІТАМІНИ ДЛЯ ДІАБЕТИКІВ таблетки №30 (10x3)	634	37,9%
ПРЕМАМА ДУО комбі-упак.: таб. №30 + капс. №30	342	20,5%
ДОППЕЛЬГЕРЦ АКТИВ МАГНІЙ+КАЛЬЦІЙ таблетки №30 (10x3)	364	21,8%
ОЛІДЕТРИМ 1000 капсули м'як. желат. по 1000 МО №30 (10x3)	374	22,4%
ДД для зниження ваги		
ГАРЦИНІЇ ЕКСТРАКТ таблетки №80 (10x8)	61	3,7%
ДОППЕЛЬГЕРЦ БЬЮТІ СЛІМ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ВАГИ капсули №30 (10x3)	216	12,9%
РІДКИЙ КАШТАН СУПЕР ФОРТЕ капсулы №60 у флак.	143	8,6%
ДД, що сприяють очищенню кишечника		
МКЦ ОЧИЩЕНА таблетки №100 в бан.	63	3,8%
ДД, що впливають на активність статевих гормонів чоловіків		
АДРІУС капсулы №30 (10x3)	145	8,7%
МАКСИОПРОСТ супозиторії №10	110	6,6%

Продовження таблиці 3.4

ДД, що впливають на активність статевих гормонів жінок		
ЛАЙФЕМІН капсули №30 в бан.	705	42,2%
ФОЛІО таблетки №150	713	42,7%
МІОФОЛІК порошок №30 в саше	385	23,0%

Аналіз показав, що різні полівітамінні ДД є можливість придбати в від 20 до 45 % аптеках міста Києва. Дані наведені вище підтверджують достатню можливість придбання та споживання різних груп ДД населенням України [126, 127].

Зрозуміло, що наведені дані не відображають ДД, які реалізуються за іншими схемами продажів та імпорتنі ДД, які громадяни замовляють на іноземних сайтах самостійно або через посередників. Реальні продажі різних ДД в Україні можуть бути значно більшими.

ВИСНОВКИ:

Виявлено, що на сьогодні в Україні питання стандартизації та контролю якості ДД досі не вирішене та потребує вирішення.

Аналіз даних показав, що забезпеченість населення України аптечними закладами достатньо однакова для різних регіонів, і відповідно в усіх регіонах наявна достатня можливість придбання в аптеках та споживання ДД.

Відповідно до даних літератури, найбільш популярними є полівітамінні ДД. Аналіз показав, що різні полівітамінні ДД є можливість придбати в від 20 до 45 % аптеках міста Києва. Дані наведені вище підтверджують достатню можливість придбання та споживання різних груп ДД населенням України.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях: [125, 126, 127].

РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ДД В УКРАЇНІ

4.1. Визначення рівню споживання ДД в Україні та аналіз ефектів від їх споживання

Збереження здоров'я та повноцінного життя громадян є одним з найважливіших завдань сучасної медицини. Прагнення підтримки оптимального функціонального стану організму людини шляхом покращення якості харчування призвело до широкої популярності таких спеціальних харчових продуктів, як дієтичні добавки (ДД), що зумовлює високу актуальність проблеми забезпечення їх якості та безпечності. Законом України № 1602-VII від 20 вересня 2015 року було відмінено державну реєстрацію харчових продуктів, в тому числі і ДД, сьогодні відсутні вимоги щодо обов'язкового контролю якості та безпеки для дієтичних добавок, що в свою чергу, відкриває наш ринок для недоброякісної продукції. Саме тому і виникла потреба в з'ясуванні реальної ситуації з метою оцінки рівню споживання ДД в Україні та виявленні ризиків, які виникають при їх застосуванні.

В рамках виконання роботи було проведено опитування населення щодо застосування ДД. Завданням анкетування було оцінити рівень споживання ДД в Україні та виявити ризики, які виникають при їх застосуванні. Анкетування було проведено серед жителів міст Києва, Полтави, Харкова та Вишневого (Києво-Святошинського району Київської області). До анкетування залучались як обізнані респонденти (лікарі, працівники аптек, співробітники контролюючих організацій), так і необізнані респонденти. Всього було отримано 300 анкет. Статистичний аналіз був виконаний з використанням стандартного програмного забезпечення Microsoft Excel 2007 та STATISTICA 8.0.

Було виявлено, що в анкетуванні приймали участь респонденти віком від 18 до 70 років. Розподіл опитуваних за віковою групою представлений на рис.4.1.

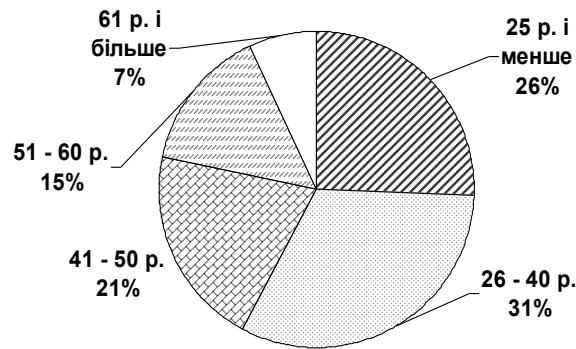


Рисунок 4.1 – Розподіл анкетованих осіб за віковими групами.

Серед опитуваних 72% складають жінки і 28% чоловіки. Це, можливо, пов'язано з тим, що однією з груп опитуваних були працівники аптек, саме тому в опитуванні здебільшого приймали участь жінки. Розподіл респондентів за статтю представлений на рис. 4.2.

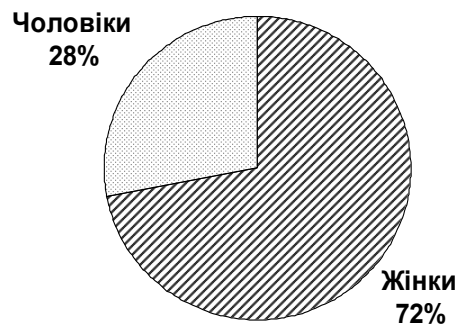


Рисунок 4.2 – Розподіл анкетованих осіб за статтю.

Згідно з даними анкетування 72% опитуваних вживають дієтичні добавки, результати представлені на рис. 4.3. Такі цифри незаперечно свідчать про те, що ДД є дуже популярними в Україні і вживаються переважною більшістю населення, що підтверджує дані літератури.

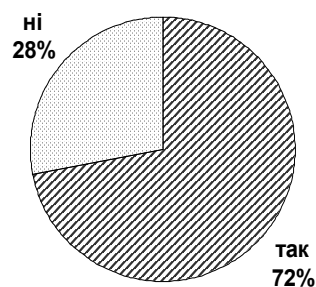


Рисунок 4.3 – Розподіл анкетованих осіб в залежності від вживання ДД.

Результати, які представлені на рис. 4.4, показують, що найчастіше при виборі ДД керуються призначенням лікаря (35%) та власним досвідом (34%).

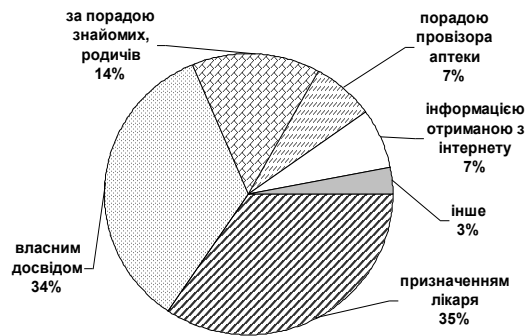


Рисунок 4.4 – Розподіл анкетованих в залежності від того, чим вони керувались при виборі ДД.

Одним із завдань анкетування було виявити, який саме контингент населення вживає ДД. Анкетування показало, що майже половина опитуваних (49%) має невеликі проблеми зі здоров'ям, можна припустити, що ДД вживались для корекції стану організму. 39% опитуваних не мають проблем зі здоров'ям, але цей відсоток свідчить про те, що громадяни нашої країни піклуються про своє здоров'я та запобігають його погіршенню шляхом корекції свого раціону харчування та вживають ДД. 12% опитуваних мають серйозні проблеми зі здоров'ям і вживають ДД. Згідно з даними анкетування, результати представлені на рис. 4.5.

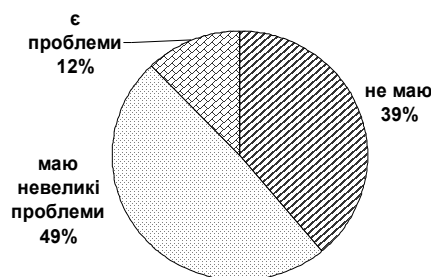


Рисунок 4.5 – Розподіл анкетованих за станом здоров'я.

Відмічається, що майже 4/5 населення купують ДД в аптеках, але слід зазначити що досить великий відсоток ДД продається через мережевий маркетинг та інтернет-магазини (по 6%, відповідно). Ці шляхи продажу є важко відстежуваними та мало контрольованими. Дані літератури свідчать, що

найбільші фальсифікації спостерігаються саме з ДД, які продаються через мережу Інтернет. Тож слід звернути особливу увагу на такі випадки. Результати представленні на рис. 4.6.

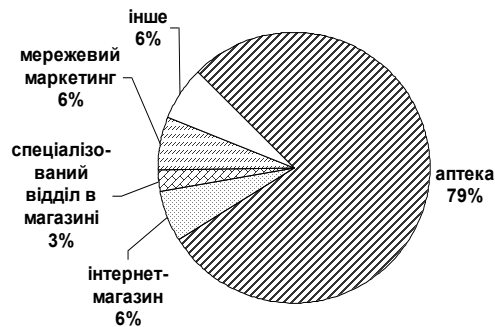


Рисунок 4.6 – Розподіл шляхів придбання ДД.

Оскільки майже 80% українців купують ДД в аптеках, доступність саме цього шляху отримання ДД є визначальним при їх обігу на ринку України. Проведено аналіз рівня доступності аптечних закладів для населення по регіонам. Використовуючи дані розділу 3.2, можна оцінити, що в 2019 році через аптечну мережу реалізовано близько 47,2 млн упаковок ДД. При використанні даних анкетування виявилось, що покупки ДД в аптеках складають 79% від загальної кількості визначено, що всього в 2019 році в Україні спожито близько 59,7 млн упаковок ДД.

За результатами анкетування виявлено, що найбільш поширеною групою ДД, які вживаються українцями, є полівітамінні ДД (27%), 19% складають пробіотики та майже 17% ДД для підвищення імунітету. Досить часто застосовуються також ДД для покращення зору і покращення стану опорно-рухового апарату. Також 7% респондентів вживали добавки для зниження маси тіла і 1% для покращення еректильної функції. 11% опитуваних застосовували ДД інших типів. Результати анкетування представленні на рис. 4.7.

Якщо вважати, що полівітамінні ДД та для підвищення імунітету застосовуються з метою "загального оздоровлення", то цей сегмент ринку ДД разом складає 44 % від загального споживання та є визначальним.

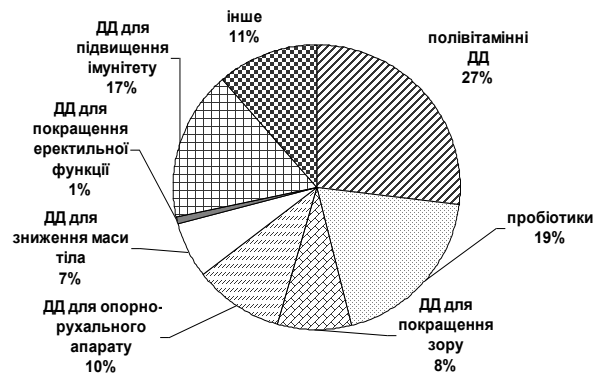


Рисунок 4.7 – Розподіл ДД, що застосовуються опитуваними, за групами.

Важливим завданням опитування було виявлення позитивних ефектів, які відмічались при прийомі ДД. 73% опитуваних стверджують, що мали позитивні ефекти при прийомі ДД, однак досить великий відсоток опитуваних, а саме 27%, не мали позитивних ефектів при прийомі ДД. Згідно з даними анкетування, результати представлені на рис. 4.8.

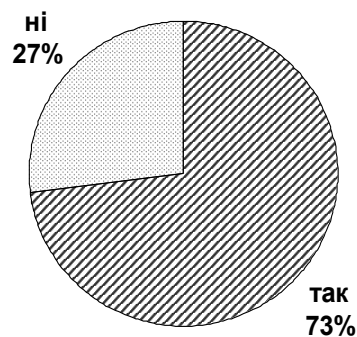


Рисунок 4.8 – Розподіл наявності позитивних ефектів при прийомі ДД.

Результати анкетування показали, що 7% опитуваних мали негативні ефекти при прийомі ДД. Згідно з даними анкетування, результати представлені на рис. 4.9.

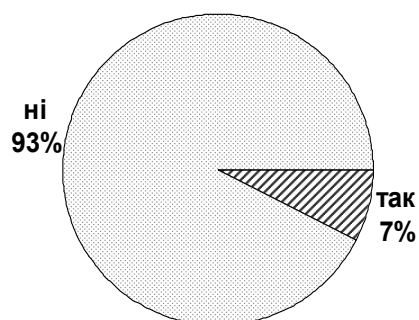


Рисунок 4.9 – Розподіл наявності негативних ефектів при прийомі ДД.

Слід зазначити, що незалежно від того, що позитивні ефекти при прийомі ДД спостерігались у 73% опитуваних, очікуваний ефект від прийому ДД отримали лише 65% респондентів. Це свідчить про те, що існують причини, з яких люди, які вживають ДД, на отримують ефекту, на який очікували.

Можливо, що причиною може бути незадовільна якість ДД, а можливо, люди не усвідомлюють факт того, що ДД не має лікувальної дії, а служить лише для корекції раціону харчування або покращення стану організму. Згідно з даними анкетування, результати представленні на рис. 4.10.

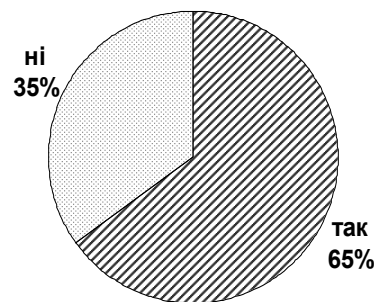


Рисунок 4.10 – Розподіл отримання респондентами очікуваних результатів від прийому ДД.

Таким чином можна зробити висновок, що існує досить багато людей, що з певних причин не отримують очікуваного ефекту, при цьому причини можуть бути абсолютно різними, починаючи від завищених очікувань і закінчуючи неякісними ДД. Більшість людей, які приймають ДД, очікують від їх застосування якогось поліпшення свого стану здоров'я. Однак, якщо застосовувати ДД, які не відповідають заявленим вимогам (не містять заявлені компоненти), то відповідно не буде отримано і очікуваний ефект від їх прийому. А якщо людина вживає ДД, що містять в своєму складі незаявлені заборонені компоненти (фармацевтичні інгредієнти), то вона може нанести суттєву шкоду своєму здоров'ю, і особливо, якщо вже має певні проблеми [128].

4.2 Оцінка ризику застосування неякісних ДД

Проведено аналіз результатів контролю якості ДД, який виконувався в лабораторії контролю якості та безпеки продукції ДУ "ІГЗ НАМНУ" в рамках

проведення санітарно-епідеміологічної експертизи, зразки для досліджень надавались безпосередньо замовниками експертизи або виробниками ДД.

В таблиці 4.1 наведено дані стосовно кількості проаналізованих зразків ДД та їх відповідності заявленим вимогам [127-128].

Як свідчать дані в таблиці 4.1 стосовно кількості проаналізованих зразків ДД та їх відповідності заявленим вимогам [127-128], можна оцінити, що близько 4,1% ДД на ринку України можуть не відповідати заявленим вимогам.

Таблиця 4.1

Кількість проаналізованих зразків ДД в лабораторії

Рік	Відповідність заявленим вимогам	Не відповідність заявленим вимогам	Всього зразків
2017	15	1	16
2018	81	2	83
2019	93	5	98
Разом	189	8	197

Беручи до уваги наведену інформацію щодо об'ємів продажу ДД та кількості населення, яке їх споживає (розділ 3.2), можна оцінити ризик вживання ДД, які не відповідають заявленим вимогам, в 2019р. Згідно з даними анкетування, як було зазначено вище, 72% опитаних вживають дієтичні добавки.

Ризик вживання ДД (ймовірність вживання ДД виражена у відсотках від 0 до 100%) - відношення кількості осіб, які можуть вжити "не відповідну ДД", по відношенню до загальної кількості людей, що вживають ДД. Кількість осіб, які можуть вжити "не відповідну ДД" можна оцінити, як кількість упаковок цих ДД (зважаючи, що одна особа може вживати в рік декілька упаковок різних ДД, але припускаючи, що вона не отримає більше однієї "не відповідної ДД" на рік).

Дані оцінки ризику вживання ДД, які не відповідають заявленим вимогам, в 2019 році наведені в таблиці 4.2.

Дані оцінки ризику вживання ДД

Параметр	Значення
Наявне населення України в 2019 році для аналізуємих регіонів (з таблиці 3.2), осіб	35 762 599
Оцінений об'єм споживання ДД на ринку України в 2019 році, упаковки	59 700 000
Кількість населення, яке вживає ДД, осіб	25 749 071
Орієнтовна кількість упаковок ДД, які не відповідають заявленим вимогам, упаковки	2 447 700
Ризик вживання ДД, які не відповідають заявленим вимогам, в 2019 р.	9,5%

Таким чином, ризик вживання ДД в Україні, які не відповідають заявленим вимогам, в 2019 році може скласти близько 9,5%.

Однак, якщо враховувати ДД, які довільним чином закуповувались в аптеках, причому тих груп, для яких відповідно до даних літератури спостерігаються найбільші фальсифікації, та зразки, отримані від державних уповноважених органів (СБУ, Національної поліції, тощо), маємо зовсім іншу, значно гіршу статистику (дані наведені в таблиці 4.3).

Таблиця 4.3

Кількість проаналізованих зразків окремих груп ДД

Група ДД	Відповідність заявленим вимогам	Не відповідність заявленим вимогам	Всього зразків
ДД, які містять екстракт чорниці	5	5	10
ДД для схуднення	36	15	51
ДД для підвищення потенції	5	5	10

В такому разі не відповідність заявленим вимогам спостерігається у 30% - 50% випадків і, відповідного, ймовірність вживання неякісних ДД значно збільшується та стає критичною, що, безумовно, свідчить про необхідність внесення змін до системи контролю якості та безпеки ДД в Україні [125-127].

4.3 Виявлення зв'язків, які наявні при застосування ДД та ризиків, що з ними пов'язані.

Однією з основних задач, які було поставлено при статистичній обробці результатів анкетування, було виявлення зв'язку між вживанням дієтичних добавок та отриманням очікуваного ефекту від їх прийому. За допомогою критерію хі-квадрат встановлено, що очікуваний ефект настає при застосуванні ДД ($\chi^2=4,18$, $p=0,041$). Дійсно, 66,43% анкетованих, які вживають дієтичні добавки, отримують очікуваний ефект. Це підтверджує думку, що дієтичні добавки є необхідними добавками для раціону людини. Однак, слід зазначити, що 35,37% респондентів все ж таки не отримали очікуваного ефекту. Для того може існувати безліч причин, але ймовірно, однією таких причин може бути якість дієтичних добавок, що цілком узгоджується з практичними даними та інформацією, описану в літературі. Також, важливими чинниками є правильність вибору ДД, що також має велике значення при отриманні очікуваного ефекту. Крім того, отримана інформація дає змогу стверджувати, що на сьогоднішній день в Україні існує ризик відсутності очікуваного ефекту при прийомі ДД ($RR=4,95$, $3,27\div 6,62$, $p<0,05$).

Оскільки ДД - це лише додаткове джерело необхідних речовин до звичайного раціону харчування, іноді споживачу важко встановити залежність між прийомом ДД та будь-яким позитивним ефектом, тим більше, якщо ДД приймається при порушеному стані здоров'я в комплексній терапії з лікарськими засобами, ствердження про наявність або відсутність такого ефекту, на жаль не завжди є показовою. Встановлено, що позитивні ефекти настають при застосуванні ДД ($\chi^2=3,32$, $p=0,068$). Але видно, що 27,21% людей, які приймали ДД, не мали позитивних ефектів. Отримані результати свідчать, що існує ризик відсутності позитивних реакцій при прийомі ДД ($RR=3,85$, $2,30\div 5,40$, $p<0,05$).

Одним з питань, яке заслуговувало уваги, було питання, чи впливає обізнаність споживача на отримання бажаного ефекту від вживання дієтичних добавок. Умовно, до обізнаних споживачів були віднесені лікарі, працівники

аптек та співробітники лабораторії, яка виконує контроль якості лікарських засобів та дієтичних добавок. Дані анкетування підтверджують, що існує тенденція, що обізнані споживачі значно рідше отримують бажаний ефект від споживання ДД ($\chi^2=0,058, p=0,056$). В свою чергу, можливо, рівень обізнаності і встановив рівень недовіри до цього виду продукції та вплинув на оцінку респондентів щодо отримання бажаного ефекту від прийому ДД, а можливо дійсно показав, що наявний частковий позитивний ефект не завжди є очікуваним ефектом від прийому. При тому, що серед необізнаних майже 70 % отримали очікуваний ефект і 30% його не отримали, серед обізнаних очікуваний ефект отримали всього близько 50%. Майже 36% респондентів, які приймали ДД, не отримали бажаного ефекту. Виявлено, що обізнані пацієнти мають ризик не отримати очікуваний ефект від прийому ДД ($RR=2,056, 1,31\div 2,80, p<0,05$).

Встановлено, що для респондентів, які отримали очікуваний ефект, 87,04% отримували і часткові позитивні ефекти, в той час коли майже 13% опитуваних отримали лише часткові позитивні ефекти, але очікуваного результату не досягли. Це, пояснюється тим, що ДД є додатковим джерелом харчування і не призначені для лікування. Оскільки дані анкетування показали, що, в основному, ДД вживають люди з певними проблемами із здоров'ям, цілком зрозумілими є не отримання повного очікуваного ефекту від прийому ДД. Виявлено, що очікуваний ефект досягається, коли наявні позитивні ефекти при прийомі ДД ($\chi^2=92,72, p<0,001$). Дійсно, всього 5% тих, хто не мав позитивних ефектів, отримали очікуваний ефект від прийому ДД. В свою чергу, це може свідчити про те, що респонденти не оцінювали очікуваний ефект, як позитивний, та, можливо, вважали, що насамперед очікуваний ефект є бажаним. Це свідчить про те, що якщо при прийомі ДД не виявляються позитивні ефекти, існує ризик неотримання очікуваного ефекту ($RR=127,571, 126,04\div 129,10, p<0,05$).

Наступним питанням, що заслуговує уваги, було з'ясування, чи є зв'язок між статтю та отриманням позитивних ефектів та очікуваного ефекту. Доведено, що отримання позитивних ефектів при прийомі ДД залежить від

статі людини ($\chi^2=10,07$, $p=0,002$). Визначено, що з 30 опитаних чоловіків 15 – не отримали позитивних ефектів, а 15 – отримали. Що стосується жінок – майже 21% не отримали позитивних ефектів, в той час коли більше 78% опитаних жінок отримали такий ефект. Дійсно 50% чоловіків, які вживали ДД не отримали позитивних реакцій. Зазвичай, це може пояснюватись тим, що жінки та чоловіки мають певні відмінності в номенклатурі ДД, які вживають, а саме, за даними літератури, жінки часто вживають ДД для схуднення, полівітамінні, заспокійливі ДД, а чоловіки - ДД для покращення статевої функції [12, 20]. Можливо, це значно важче коригувати за допомогою ДД та дана проблема в певних випадках потребує кваліфікованого втручання лікаря та є медичною і повинна лікуватись лікарськими засобами. Таким чином, для чоловіків існує ризик неотримання позитивних ефектів при прийомі ДД ($RR=3,72$, $2,88\div 4,56$, $p<0,05$).

Слід зазначити, що аналогічна ситуація спостерігається і при виявленні зв'язку між статтю та отриманням очікуваного ефекту. Встановлено, що лише 40% чоловіків отримують очікуваний ефект при прийомі ДД, а 60% - не отримують. За допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона встановлено, що жінки частіше отримують очікуваний ефект при прийомі ДД ($\chi^2=10,2$, $p=0,001$). Так, дані анкетування свідчать, що з опитуваних лише 20,27% були чоловіки, при цьому серед тих, хто не отримав очікуваного ефекту вони становили близько 12%. Підтверджено, що у чоловіків є ризик неотримання очікуваного ефекту від прийому ДД ($RR=3,70$, $2,87\div 4,54$, $p<0,05$).

Очевидним стає питання щодо того, чи існує зв'язок між вживаністю ДД та наявністю проблем зі здоров'ям у анкетованих. За допомогою критерія Спірмена (r_s) встановлено негативну тенденцію, а саме, в більшості здорові люди частіше приймають ДД для корекції свого раціону харчування, ніж респонденти, які мають серйозні проблеми зі здоров'ям ($r_s=0,204$, $p=0,005$). Дійсно, близько 57% здорових чоловіків і близько 32% здорових жінок приймають ДД. Однак, слід зазначити, що майже половина опитуваних, які приймали ДД мали невеликі проблеми зі здоров'ям. Це підтверджує той факт, що в основному люди вживають ДД не для профілактики, а для корекції стану

свого організму, намагаючись тим самим компенсувати невеликі проблеми зі здоров'ям. Більше 10% анкетованих, що вживають, все ж таки мають серйозні проблеми. Тож виходячи з отриманих даних можна зробити припущення, що якнайменше 10% респондентів вживають ДД в комбінації з лікарськими засобами, тож дані щодо отримання певних позитивних або негативних ефектів можуть бути не зовсім вірними, а вони базуються лише на суб'єктивних відчуттях та оцінках опитуваних.

Однією з задач анкетування було визначення джерел призначення дієтичних добавок або рекомендацій для їх застосування. Було виявлено, що існує зв'язок між отриманням бажаного ефекту від прийому ДД та застосуванням її на основі власного досвіду ($\chi^2=7,60$, $p=0,006$). Дійсно, значно більша кількість респондентів, яка керувалась власним досвідом при прийомі ДД, на відміну від тих респондентів, які вживали ДД за рекомендаціями інших, отримала бажаний ефект (77% і 55%, відповідно). Слід додати, що 44,19% опитуваних, які не керувались власним досвідом при виборі ДД, не отримали очікуваного ефекту від їх застосування, в той час коли всього 22,58% людей з досвідом не отримали такого ефекту. При цьому кількість анкетованих, які керувались іншими методами при виборі ДД, становить більше 44%. Доведено, що існує ризик неотримання очікуваного ефекту при тому, коли людина не керується власним досвідом при виборі ДД. ($RR=2,01$, $1,23 \div 2,79$, $p<0,05$).

Нажаль, ми не отримали зв'язку між отриманням очікуваного ефекту при призначенні ДД лікарем і вживанні їх за порадою фармацевта або родичів. Ймовірно, це не виявило анкетування, але такий зв'язок існує, а можливо дійсно, оскільки ДД є харчовими продуктами, вони не настільки піддаються чесній промоції для лікарів та фармацевтів. Окрім того, ймовірно, коли люди звертаються до лікаря, то проблема є більш серйозною і її вже недостатньо коригувати шляхом застосування ДД, а необхідна більш серйозна терапія, яка потребує комплексного підходу та обстеження. Саме така ситуація може пояснити застосування ДД в комбінації з лікарськими засобами і, таким чином, відсутність можливості об'єктивної оцінки застосування ДД.

Одним з важливих питань, які було необхідно з'ясувати в ході проведення анкетування, було питання про місце придбання ДД. Було виявлено наступне: здебільшого ДД купують в аптеках, але наявна певна когорта опитуваних, які купували ДД в спеціалізованих відділах супермаркетів, через мережевий маркетинг або в інших місцях. За результатами анкетування було проаналізовано та оцінено можливість наявності негативних ефектів при купуванні дієтичних добавок не в аптечній мережі. Встановлено, що негативний ефект настає при купівлі ДД не в аптечній мережі ($\chi^2=5,98$, $p=0,014$). Дійсно, серед тих, хто купував ДД в аптеці, негативні ефекти спостерігались у 4,9% опитуваних, в той час коли у тих, хто купував ДД не в аптечній мережі негативні ефекти спостерігались у 18,52%, тобто майже в 4 рази частіше. 84% опитуваних, у яких не було побічних ефектів, проводили закупівлю ДД в аптечній мережі.

Таким чином, якщо купівля ДД здійснюється не в аптечній мережі, є досить високий ризик отримання негативних ефектів ($RR=4,39$, $3,12 \div 5,66$, $p<0,05$). Це підтверджує дані літератури та досвід іноземних колег з Польщі (розділ 1.4 даної роботи), які вважають що найбільші фальсифікації на ринку ДД відбуваються саме при торгівлі даним видом продукції через мережу Інтернет. Дійсно, такий шлях попадання ДД до населення є вкрай неконтрольованим і, відповідно, небезпечним.

Слід додати, що позитивні ефекти мають місце при купуванні ДД в аптечній мережі ($\chi^2=3,15$, $p=0,076$). Так, при придбанні через аптеку всього близько 23% респондентів не отримали позитивних ефектів, в той час коли придбання ДД відбувалось іншим шляхом ця кількість була майже вдвічі більше, а саме 40%. При цьому, з майже 73% респондентів, які отримали позитивний ефект всього 14,8% складала опитувані, які купували ДД не в аптеці. Однак, таку ситуацію можна пояснити ще тим, що при придбанні в аптеці ДД часто застосовують в комплексній терапії при лікуванні певних захворювань, і саме тому, зазвичай, пацієнт отримують позитивні ефекти. Окрім того, з іншої сторони, навіть при відсутності законодавчої необхідності перевірки якості та безпеки ДД в Україні, провізори аптек ретельно відбирають

асортимент продукції для своїх аптечних закладів та вимагають від постачальників документи, які підтверджують якість та безпеку їх продукції. На основі отриманих даних встановлено, що ризик неотримання позитивних ефектів при прийомі ДД, які купуються не в аптечній мережі, значний ($RR=2,18, 1,31\div 3,06, p<0,05$). Це ще раз підтверджує дані літератури та наші припущення щодо того, що все-таки ринок аптечних продажів ДД є найбільш захищеним. Однак, слід розглянути найнебезпечніші шляхи потрапляння ДД до споживачів.

За допомогою критерію хі-квадрат Пірсона ($\chi^2=27,48, p<0,001$) встановлено, що негативні ефекти мають місце при придбанні ДД в спеціалізованих відділах магазинів. Отримані дані свідчать, що у 3 з 8 респондентів, у яких спостерігались негативні ефекти, ДД були придбані в спеціалізованих відділах. Так, серед респондентів, які купували ДД в спеціалізованих відділах магазинів, 75% мали негативний ефект, а тих, хто не купував в спеціалізованих відділах - лише 5,52%. Отже, доведено, що існує ризик розвитку негативних реакцій при купівлі дієтичних добавок в спеціалізованих відділах ($RR=51,37, 49,00\div 53,75, p<0,05$).

Встановлено, що при закупівлі ДД в інших невідомих місцях (спортзали, Інтернет, тощо) існує негативний зв'язок між місцем придбання ДД та отриманням очікуваного ефекту ($\chi^2=2,91, p=0,09$). Дані анкетування свідчать, що 60% респондентів, які купували ДД в інших місцях, не отримали очікуваного ефекту, в той час коли за умови купування через аптеки, відділи або мережевий маркетинг ця цифра становила майже вдвоє менше (близько 33%). Слід зазначити, що позитивний ефект отримали вдвоє більше респондентів, які купували ДД відомими шляхами (аптеки, відділи, тощо.) Дані літератури свідчать, що об'єм продажів ДД можна визначити лише для офіційних шляхів продажу – аптеки та спеціалізовані відділи магазинів. Що стосується інтернет-продажів та інших шляхів придбання – ці продажі важко врахувати і не можливо перевірити. Вище зазначене ще раз доводить, що існує ризик неотримання очікуваного ефекту за умови придбання ДД не в аптеках та спеціалізованих відділах, тощо ($RR=3,00, 1,69\div 4,31, p<0,05$). В період пандемії

COVID-19 це стає дуже небезпечним. Українці, ізолювавшись в своїх помешканнях, все більше намагаються купувати необхідні товари, в тому числі і ДД, через мережу Інтернет. І, враховуючи отримані результати анкетування, ми розуміємо, що здоров'ю громадян загрожує система торгівлі дієтичними добавками через інтернет-магазини і сайти. Саме тому, виходячи з результатів проведених досліджень, необхідно заборонити торгівлю ДД через Інтернет, розробити і юридично затвердити жорсткі вимоги щодо якості ДД та застосовувати необхідні міри кримінальної відповідальності до порушників.

Заслуговує уваги і встановлення зв'язку між статтю анкетованих та проблемами зі здоров'ям респондентів, які приймають ДД. За допомогою критерія Спірмена встановлено негативну тенденцію, а саме, чоловіки, які не мають проблем із здоров'ям, частіше вживають ДД, ніж чоловіки, які мають невеликі проблеми зі здоров'ям, а чоловіки з серйозними проблемами зі здоров'ям дуже рідко вживають ДД ($r_s=0,159$, $p=0,028$). Так, 50% здорових чоловіків і всього 34% здорових жінок вживають ДД, при тому, що всього 5,77% чоловіків з серйозними проблемами і майже втричі більше (14,49%) жінок з серйозними проблемами вживають ДД. Дані свідчать, що з 190 анкетованих осіб, які приймали ДД, майже половина мала невеликі проблеми зі здоров'ям, причому серед них було 70 жінок і 23 чоловіки. Це підтверджує припущення, що жінки частіше намагаються коригувати стан свого здоров'я за допомогою ДД, і навіть, маючи серйозні проблеми, вживають ДД. Чоловіки, навпаки, схильні до профілактичного вживання ДД, а в разі наявності проблем зі здоров'ям звертаються за медичною допомогою та лікуються традиційно. Встановлено, що для жінок, які мають різного ступені проблеми зі здоров'ям, наявний ризик для застосування ДД ($RR=2,19$, $0,89 \div 3,49$, $p<0,05$).

Наступним важливими завданням анкетування було визначення видів дієтичних добавок, які вживають респонденти.

Інформація, отримана в ході анкетування, підтверджує літературні дані, власні припущення та дані лабораторних досліджень, що дієтичні добавки, які є джерелами вітамінів та мінералів, дуже популярні. Визначено, що опитувані часто вживають полівітамінні ДД ($\chi^2=48,94$, $p<0,001$). Так, майже половина

респондентів вживають ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів. Отримана інформація цілком узгоджується з даними літератури та підтверджує, що ця група ДД є найбільш популярною серед населення. Серед анкетованих наявний випадок, коли ДД не вживались, але відмічено, що полівітамінні засоби застосовувались. Така ситуація могла відбутись за рахунок того, що останнім часом в усьому світі спостерігається тенденція до переводу полівітамінних лікарських засобів в розряд дієтичних добавок. Це, в першу чергу, обумовлено економічною складовою та тим, що дійсно в невеликих дозволених та рекомендованих кількостях вітаміни та мінерали на сьогодні необхідні для збагачення та доповнення нашого раціону харчування. Іноді, купуючи вітаміни в аптеці, необізнані пацієнти не завжди можуть встановити, що вони будуть споживати – лікарський засіб або дієтичну добавку. Існують багатьома випадків, коли ДД мають таку ж або близьку за звучанням назву і склад. Саме тому, не завжди однозначно можна дати відповідь про належність полівітамінної продукції до лікарських засобів або дієтичних добавок. Встановлено, що при застосуванні полівітамінних ДД в основному керуються власним досвідом при їх виборі. Так, серед тих, хто керувався власним досвідом, обирали вітамінні ДД 60%. Також виявлено, що 23% респондентів не керувались власним досвідом при виборі полівітамінних ДД. Слід додати, що всього 40% респондентів, керуючись власним досвідом, обирають інші види ДД, а саме ДД, які не є джерелами вітамінів і мінералів. Встановлено, що респонденти, які керуються власним досвідом при виборі ДД вживають полівітаміни ($\chi^2=24,58$, $p<0,001$). Визначено, що для населення, яке на основі свого власного досвіду обирає ДД, існує велика ймовірність того, що такими ДД будуть саме полівітамінні ДД ($RR=4,75$, $4,11\div 5,39$, $p<0,05$). Така ситуація може мати негативні наслідки для певних верств населення. Оскільки ДД є харчовими продуктами, їх застосування не потребує будь-яких додаткових медичних або лабораторно-діагностичних досліджень та проведення аналізів, тож в разі отримання неякісних ДД, а саме ДД з заниженим або завищеним вмістом певних вітамінів (такі випадки мали місце при проведенні лабораторних випробувань полівітамінних ДД), пацієнт або не отримає бажаного ефекту, або,

навпаки може мати серйозні проблем з гіпервітамінозом, що в свою чергу буде потребувати подальшої корекції або лікування.

Заслуговує уваги і виявлення зв'язку між вживанням полівітамінних ДД та придбанням їх в аптеках. Дійсно, встановлено, що існує зв'язок між вживанням ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів і придбанням їх в аптечній мережі ($\chi^2=40,39$, $p<0,001$). Дані свідчать, що менше 10% ДД, які закупаються поза межами аптек, є вітамінні ДД. Також видно, що майже в 6 разів більше вітамінів продається через аптеки, ніж через інші шляхи придбання. Дані стверджують, що більше 90% не аптечних продажів ДД складають інші групи ДД, які не містять вітамінів. Слід зазначити, що більше 50% аптечних продажів ДД, складають вітамін. Це, знов таки, підтверджує, що люди звикли застосовувати полівітаміни у вигляді лікарських засобів і, саме тому, купують такі ДД в аптеках. Тому вкрай важливо, щоб вони отримали саме ті вітаміни і саме в такому дозуванні, яке їм необхідно. Це ще раз підтверджує важливість вибору для розробки методу визначення водорозчинних вітамінів групи В. Встановлено, що ймовірність купівлі в аптеці ДД, які є джерелами вітамінів і мінералів, висока ($RR=10,18$, $9,33\div 11,03$, $p<0,05$).

Розглянемо наявність отримання позитивних ефектів при застосуванні полівітамінних ДД. На жаль, в анкетуванні не підтверджений зв'язок між застосуванням вітамінних ДД та отриманням позитивних ефектів. Дані свідчать, що позитивні ефекти не було отримано в 57% випадків застосування ДД, які є джерелами вітамінів і мінералів. Також видно, що інших груп ДД позитивні ефекти досягаються в 47,2% випадків, в той час коли для вітамінів позитивні реакції відсутні майже в 43% випадків. Ймовірно, важко оцінити позитивні ефекти від прийому вітамінів без результатів лабораторних аналізів, не завжди відновлення вітамінно-мінерального балансу може виявлятися у вигляді позитивних ефектів. А можливо дійсно, існують серйозні проблеми, які доведені експериментальним шляхом, з якістю ДД і заявлений кількісний склад полівітамінних ДД не відповідає реальному. Саме тому, підтвердження кількості активних складових є дуже важливим етапом при контролі ДД.

Також не підтверджений зв'язок між отриманням негативних реакцій та отриманням очікуваного ефекту від прийому ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів. Слід зазначити, що очікуваний ефект від прийому полівітамінних ДД не отримали 48,08% респондентів. Це свідчить про те, що ДД, які є джерелами вітамінів і мінералів, з метою відновлення або покращення вітамінно-мінерального балансу організму, слід призначати після проведення певних клінічних досліджень і ефект оцінювати після підтвердження ефекту клінічними даними. Також дані анкетування стверджують, що для вітамінів наявність очікуваного ефекту була у 44,79% випадку, коли аналогічна цифра для інших груп ДД складала 55,21%. Сподіваємось, що дана робота надасть можливість проводити адекватний контроль якості та безпеки ДД та підтверджувати їх склад, а це, в свою чергу, надасть можливість споживачу отримувати саме ті вітаміни і в тих кількостях, які він купує [58, 129].

Слід зазначити, що негативні ефекти було виявлено при застосуванні у 36% респондентів, причому вони не спостерігались при прийомі вітамінних ДД. Тому вважаємо за необхідне проаналізувати детально інші групи ДД, і визначити можливий зв'язок між отриманням негативних реакцій та групою ДД, яка при цьому застосовувалась.

При вживанні ДД для зниження маси тіла було встановлено тенденцію до наявності негативних ефектів при їх застосуванні ($\chi^2=2,96$, $p=0,087$). Дійсно, майже 18% з тих, хто вживав ДД для схуднення, мали негативні ефекти, в той час коли при вживанні інших груп ДД така кількість складала близько 6%. Так, при вживанні ДД інших груп негативні ефекти не було відмічено у 94% респондентів, в той час коли у вживаючих ДД для схуднення негативні ефекти не були виявлені у 82,3%. Встановлено, що при вживанні ДД для зниження маси тіла існує досить високий ризик отримання негативних реакцій ($RR=3,32$, $1,88\div 4,76$, $p<0,05$). Отримані дані повністю підтверджують інформацію, отриману з літератури та результати, отримані під час експериментальних досліджень. Дійсно, в літературі багато інформації, що фальсифікації притаманні саме групі ДД для зниження маси тіла. В лабораторних дослідженнях неодноразово було підтверджено наявність забороненого

сильнодіючого компоненту сибутраміну в ДД для зниження маси тіла, який саме і має багато побічних негативних ефектів і має негативний вплив на здоров'я населення при неконтрольованому вживанні. На сьогодні сибутрамін внесений до списку сильнодіючих речовин та відпускається в аптеках у вигляді таблеток лише за рецептом лікаря. Ймовірно, саме такі випадки і можуть бути причиною наявності такої кількості негативних ефектів для даної групи ДД.

Інформація, отримана за результатами опитування, свідчить, що дієтичні добавки для зниження ваги здебільшого вживають жінки ($\chi^2=5,83$, $p=0,016$). Дійсно, добавки для зниження маси тіла приймали 11,11% жінок і всього 1,79% чоловіків. Таким чином, ризик вживання ДД для зниження маси тіла жінками буде значним ($RR=6,88$, $5,94 \div 7,81$, $p<0,05$).

При цьому було виявлено, що пацієнти, які мають проблеми зі здоров'ям, вживають ДД для зниження маси тіла. За допомогою критерія Спірмена встановлена тенденція, що наявність проблем зі здоров'ям впливає на вживання ДД для схуднення ($r_s=0,136$, $p=0,061$). Так, 12,90% людей, які мають невеликі проблеми зі здоров'ям, та 8,70% людей з серйозними проблемами зі здоров'ям, вживають ДД для схуднення, в той час коли всього 2,70% здорових людей вживають ДД для схуднення. Таким чином, наявність проблем зі здоров'ям є ризиком для вживання ДД для зниження маси тіла ($RR=5,33$, $3,80 \div 6,86$, $p<0,05$).

За даними анкетування існує тенденція до того, що респонденти, які вживають ДД для підвищення імунітету, отримують негативні ефекти ($\chi^2=3,82$, $p=0,05$). Зазвичай, більшість ДД для підвищення імунітету містять комплекс рослинних компонентів, які мають зміцнювальні властивості. Однак, оскільки рослинні компоненти застосовуються в комплексі, дані щодо їх взаємодії відсутні та експериментальним шляхом виявити та підтвердити склад таких ДД в більшості випадків неможливо. Саме це і спричинило таку ситуацію з ДД для зміцнення імунітету. Так, майже 14% респондентів, які вживали ДД для підвищення імунітету мали негативні реакції. При цьому, слід зазначити, що анкетовані, які не вживали ДД даної групи всього у 4,7% випадків отримували негативні реакції. Отримані дані показують, 95,3% анкетованих, які не застосовували ДД для зміцнення імунітету не мали побічних негативних

реакцій, в той час коли серед тих, хто приймав зміцнюючі імунітет ДД 86% не мали негативних ефектів. Дійсно, встановлено, що існує ризик наявності негативних ефектів при застосуванні ДД для підвищення імунітету ($RR=3,28, 2,04 \div 4,52, p<0,05$).

Експериментальні лабораторні дослідження та дані літератури (розділ 1.4) свідчать, що негативні ефекти можуть виникати і при прийомі ДД для покращення еректильної функції. Однак, дані анкетування не підтвердили такий зв'язок. Скоріш за все, навіть за наявності фальсифікованої продукції, а саме, коли ДД містять незаявлений фармацевтичний інгредієнт силденафіл або його аналоги, пацієнт не має негативної реакції, а, навпаки, отримує очікуваний ефект від прийому. Тож підтвердити за допомогою анкетування такий ризик не вдалося, але вважаємо, що такий прихований ризик є дуже небезпечним, особливо для чоловіків, які мають помірні або серйозні проблеми зі здоров'ям [126, 127].

На основі отриманих даних було виявлено, що ДД для покращення опорно-рухальної системи вживають респонденти, які мають проблеми зі здоров'ям.

За допомогою критерія Спірмена доведено, що наявність проблем зі здоров'ям впливає на вживання ДД для покращення роботи опорно-рухового апарату ($r_s=0,27, p<0,001$). Дійсно, серед тих, хто вживав ДД для опорно-рухальної системи, 88% респондентів мали проблеми зі здоров'ям, причому 52% мали невеликі проблеми, а 32% мали серйозні проблеми. Слід зазначити, що серед тих, хто вживав інші групи ДД, серйозні проблеми мали лише 9% респондентів, що в 8,5 разів менше, ніж серед анкетованих, які вживали ДД з метою покращення опорно-рухового апарату. Більш того, ДД для покращення стану опорно-рухового апарату застосовують лише 12% здорових опитуваних, в той час, коли такий показник для інших груп ДД становить 43%. Це свідчить про те, що такі ДД, з метою профілактики, вживають рідко, в своїй більшості такими добавками намагаються покращити стан свого опорно-рухового апарату. Саме тому, в даному випадку, вкрай важливо, щоб той, хто приймає добавку, отримав саме ті компоненти і саме в тих кількостях, які зазначені на

етикетці, адже не в повній мірі отримані біологічно-активні речовини не нададуть очікуваного ефекту, і відповідно людина втратить час, а можливо, і шанс вилікуватись.

Виявлено, що існує значний ризик вживання ДД для покращення опорно-рухового апарату для людей, які мають проблеми зі здоров'ям ($RR=3,01$, $1,98\div 4,04$, $p<0,05$).

Результати анкетування свідчать, що респонденти вживали пробіотичні ДД. Підтверджено, що при вживанні пробіотиків спостерігаються позитивні ефекти ($\chi^2=6,5$, $p=0,011$). На основі отриманих даних можна дійти висновку, що 85,7% респондентів під час прийому пробіотиків відчули позитивні ефекти. Дійсно, лише 14,3 % респондентів не отримали позитивних ефектів при прийомі пробіотиків, в той час коли при прийомі ДД інших груп відсутність позитивних реакцій сягає 33,3%. Дана категорія ДД зазвичай споживається при певних розладах здоров'я, тож оцінити наявність позитивних ефектів досить легко. Саме тому є об'єктивна оцінка стану анкетованих після прийому пробіотиків. Також слід відмітити, що ймовірність отримання позитивних ефектів при прийомі пробіотичних ДД досить велика ($RR=2,01$, $1,34\div 1,79$, $p<0,05$).

Окрім того, анкетовані зазначили, що після прийому пробіотиків вони отримали очікуваний ефект ($\chi^2=9,6$, $p=0,002$). Виявляється, що близько 81,6% респондентів отримали очікуваний ефект від прийому пробіотичних ДД, в той час коли всього 56,6% анкетованих отримали очікуваний ефект від прийому інших груп ДД. Так, всього 18,4% не тримали очікуваного ефекту, що на 4% менше від кількості респондентів, яка не отримала позитивних реакцій. Це, в свою чергу, свідчить, що майже всі, хто отримали позитивні реакції, отримали і очікуваний ефект від прийому пробіотиків. Ймовірність отримання очікуваного ефекту при прийомі пробіотичних ДД досить велика ($RR=3,41$, $2,59\div 4,24$, $p<0,05$). Отримані дані цілком співпадають з тим, що в групі пробіотиків в ході лабораторних досліджень не було виявлено неякісних ДД. Дані літератури також узгоджуються з отриманими результатами [41]. Дійсно, в літературі не знайдено повідомлень про фальсифікацію пробіотиків.

ВИСНОВКИ:

Виявлено, що 72% опитуваних вживають дієтичні добавки.

Встановлено, що майже половина опитуваних (49%) має невеликі проблеми зі здоров'ям, 39% опитуваних не мають проблем зі здоров'ям та 12% опитуваних мають серйозні проблеми зі здоров'ям і вживають ДД.

Визначено, що всього в 2019 році в Україні спожито близько 59,7 млн упаковок ДД.

Виявлено, що найбільш поширеними групами ДД, які вживаються українцями, є полівітамінні ДД (27%), 19% складають пробіотики, та майже 17% складають ДД для підвищення імунітету.

Оцінено, що очікуваний ефект від прийому ДД отримують лише 65% населення. Підтверджено, що на сьогоднішній день в Україні існує ризик відсутності очікуваного ефекту при прийомі ДД ($RR=4,95$, $3,27\div 6,62$, $p<0,05$).

Доведено, що в разі придбання ДД не в аптечній мережі, є досить високий ризик отримання негативних ефектів ($RR=4,39$, $3,12\div 5,66$, $p<0,05$).

Встановлено, що є висока ймовірність купівлі в аптеці ДД, які є джерелами вітамінів і мінералів ($RR=10,18$, $9,33\div 11,03$, $p<0,05$). Також дані анкетування стверджують, що для вітамінів наявність очікуваного ефекту спостерігалась у 44,79% випадку, коли аналогічна цифра для інших груп ДД складала 55,21%. Таким чином, це підтверджує необхідність експериментальних досліджень щодо розробки визначень вмісту активних складових (а саме вітамінів та мінералів) в полівітамінних ДД.

Визначено, що наявність проблем зі здоров'ям є ризиком для вживання ДД для зниження маси тіла ($RR=5,33$, $3,80\div 6,86$, $p<0,05$). Це підтверджує можливість фальсифікацій для даної групи ДД.

Встановлено, що існує значний ризик вживання ДД для покращення опорно-рухового апарату для людей, які мають проблеми зі здоров'ям ($RR=3,01$, $1,98\div 4,04$, $p<0,05$).

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях: [125-129].

РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ДД НА ВІДПОВІДНІСТЬ ЗАЯВЛЕНОМУ ВМІСТУ КОМПОНЕНТІВ

5.1 Результати випробувань, які підтверджують наявність неякісних та/або фальсифікованих ДД.

Проведено аналіз результатів контролю дієтичних добавок, який виконувався в лабораторії протягом майже 10 років [10, 58].

За останній період в лабораторії було проконтрольовано понад 300 зразків ДД. В результаті досліджень було встановлено, що до складу дієтичних добавок часто входять речовини, які не заявлено на етикетці або заявлено в кількості, що не відповідає реальному вмісту даної речовини в ДД.

Проведений аналіз ДД, які проходили контроль в рамках виконання наукової тематики (закуповувались або відбирались на підприємствах Лабораторією), в рамках проведення санітарно-гігієнічної експертизи (надавались замовникам для проведення контролю безпеки з метою отримання Висновку санітарно-гігієнічної експертизи або для отримання Звіту для ввезення в Україну) та ДД, які були направлені на контроль за замовленням Держаних контролюючих органів (СБУ, МВС, тощо).

Наші дослідження показали, що при вибірковому контролі ДД з аптечної мережі або за направленнями контролюючих органів третина зразків не відповідала заявленим виробником вимогам. При цьому ці вимоги не торкалися показників безпеки відповідно до діючого законодавства України [15, 61].

На основі отриманих результатів проведена кваліфікаційна оцінка груп ДД, для яких характерні фальсифікації на ринку України. Прийнято рішення про групування ДД відповідно до їх призначення [127].

При проведенні контролю якості дієтичних добавок для зниження ваги та корекції фігури за зверненнями Прокуратури України, СБУ, МОЗ України, тощо, в нашій лабораторії було встановлено, що в більшості з них був присутній сибутрамін. Лише в третині досліджених зразків сибутрамін не містився, а у всіх інших (70 %) зразках він виявлявся і, що прикро, в 43,2 %

зразках він містився в концентраціях 10-20 мг і більше, що дуже небезпечно для людини (дані наведено в таблиці 5.1) [15, 61, 130]. Встановлено, що для даної групи притаманні фальсифікації, а саме наявність незаявлених заборонених сильнодіючих компонентів для посилення ефекту схуднення, тож при перевірці ДД для зниження маси тіла обов'язковим повинен бути контроль ДД на вміст таких речовин.

Таблиця 5.1

Результати аналізу дієтичних добавок на вміст сибутраміну

Вміст сибутраміну в дієтичних добавках, в мг	Кількість дієтичних добавок, в шт.
Не містять сибутраміну	15
Не більше 5	9
5 - 10	5
10 – 20	8
Більше 20	14

Багато людей навіть не підозрюють, які ускладнення це може викликати, а саме підвищення артеріального тиску, порушення серцевого ритму, підвищення рівня цукру в крові, безсоння, нервозність, тремор, головний біль, судоми, напади стенокардії, інсульти. Тривале застосування сибутраміну викликає залежність. При одночасній взаємодії з цілим рядом препаратів можуть виникати серйозні ускладнення [115].

Сьогодні на ринку України реалізуються ДД, до складу яких входять лікарські засоби, наприклад мелатонін, який є фармацевтичним інгредієнтом, і входить до складу лікарських засобів, які продаються споживачу за рецептом лікаря. Однак слід зазначити, що вміст мелатоніну в деяких ДД в декілька разів перевищує його вміст в рецептурному лікарському засобі [126].

В лабораторії за дорученням МОЗ України вивчалися ДД, в складі яких був заявлений екстракт чорниці. В результаті дослідження було встановлено, що в 20% зразків взагалі не виявлено чорниці, а ще в 20% фактичний вміст її був більше, ніж в 60 разів менше від заявленого вмісту. Аналогічна ситуація

стосується і інших дієтичних добавок, до складу яких входить рослинна сировина. Результати представлені в таблиці 5.2 [15, 110, 131].

Таблиця 5.2

Вміст екстракту чорниці в дієтичних добавках

Дієтична добавка (назва, форма випуску, доза)	Виробник	Вміст екстракту чорниці - заявлено	Вміст екстракту чорниці - виявлено
ЧОРНИЦЯ- ФОРТЕ ПЛЮС, 50 таблеток по 0,25 г	ТОВ «ГРІНВІЧ», Україна	Відсутня інформація	Не виявлено (не відповідає)
ЧОРНИЦЯ- ФОРТЕ ПЛЮС, 100 таблеток по 0,25 г	«ГРІНВІЧ», Україна	Відсутня інформація	Не виявлено (не відповідає)
СТРИКС, 30 таблеток по 0,454 г	«Ферросан А/С», Данія	18,0 мг антоціанозидів	18,0 мг антоціанозидів (відповідає)
ВІЗИВІТ, 30 капсул	ВАТ «Київський вітамінний завод», Україна	Не менше 12,0 мг антоціанозидів	16,7 мг антоціанозидів (відповідає)
ВІЗИВІТ, 30 капсул	ВАТ «Київський вітамінний завод», Україна	Не менше 12,0 мг антоціанозидів	20,3 мг антоціанозидів (відповідає)

Продовження таблиці 5.2

ЧОРНИЦЯ ФОРТЕ з вітамінами та цинком, 50 таблеток, вкритих оболонкою	ЗАТ «Евалар», Російська Федерація	Не менше 0,5 мг	0,7 мг антоціанозидів (відповідає)
ПРО-ВІЗІО, 30 таблеток	«ООО УНІМЕД ФАРМА», Словацька Республіка	Не менше 4,32 мг	6,19 мг антоціанозидів (відповідає)
ОКОВІТ, 40 таблеток по 0,25 г	ТОВ «ЕЛІТ- ФАРМ», Україна	Не менше 25,0 мг	0,4 мг (не відповідає)
ОКОВІТ, 80 таблеток по 0,25 г	ТОВ «ЕЛІТ- ФАРМ», Україна	Не менше 25,0 мг	0,4 мг (не відповідає)
ЧОРНИЦЯ ФОРТЕ з вітамінами та цинком, 100 таблеток, вкритих оболонкою	ЗАТ «Евалар», Російська Федерація	Не менше 25,0 мг	0,7 мг (не відповідає)

Дані анкетування, наведені в розділі 4, не показали серйозних проблем при застосуванні ДД, які є джерелами пробіотичних мікроорганізмів. Однак, пробіотичні препарати, що вміщують апатогенні мікроорганізми, які володіють антагоністичною активністю по відношенню до патогенних і забезпечують нормальний мікробіоценоз людини, контролюються наразі як лікарські

препарати та як дієтичні добавки. Але, на жаль, якщо досліджуються дієтичні добавки, до складу яких входять пробіотики, в технічних умовах зазначається вид мікроорганізмів-пробіотиків та контролюється їх кількість, але біологічні властивості не визначаються, що може призводити до відсутності позитивної дії на організм людини. Для запобігання такої проблеми необхідний кваліфікований контроль за дієтичними добавками, які містять пробіотики.

Також однією з найпоширеніших груп ДД є полівітамінні добавки. В літературі мало відомостей про фальсифікації, які спостерігаються для таких ДД, однак нами були проведені випробування на визначення вмісту вітамінів в полівітамінних ДД. Результати проведених випробувань свідчать про те, що вміст водорозчинних вітамінів В1, В2 і В6 в деяких полівітамінних ДД, представлених на ринку України, не відповідає заявленому [132, 133].

Результати випробувань представлені в таблиці 5.3

Таблиця 5.3

Результати кількісного визначення вітаміну В2

№ п/п	Назва препарату	Заявлений вміст	Отриманий результат (метод 1, USP)	Висновок
1	ОФТАЛЬМІКС, капсули	1,7мг ±20%	1,6мг	Відповідає
2	ДОППЕЛЬГЕРЦ АКТИВ, таблетки	4,0мг±20%	3,3мг	Відповідає
3	ВІТАМИНИ ДЛЯ ХВОРИХ ДІАБЕТОМ, таблетки	1,5мг±20%	1,0мг	Результат занижений – не відповідає
4	ВІТАМИНИ ОТ СТРЕСУ, капсули	ЗАЯВЛЕНО (Кількість не зазначена)	не виявлено	Не відповідає

Продовження таблиці 5.3

5	ЧОРНИЦЯ ФОРТЕ З ВІТАМІНАМИ І ЦИНКОМ, таблетки	0,5мг ±20%	2,7мг	Результат завищений – не відповідає
6	ЧОРНИЦЯ ФОРТЕ ПЛЮС, таблетки	0,2мг ±10%	не виявлено	Не відповідає
7	ОКОВІТ, таблетки	0,15мг±20%	0,5мг	Результат завищений – не відповідає
8	ВІТА-СУПРАДИН ЕНЕРДЖЕЛЛІ, жувальні пастилки	не заявлено	Не виявлено	Відповідає
9	АЛФАВІТ ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ, таблетки	1,8мг±20%	1,9мг	Відповідає

Наявні випадки, коли заявлені на етикетці вітаміни зовсім не визначаються, а іноді, навпаки, заявлена кількість вітамінів значно менша, ніж встановлена експериментальним шляхом, таким чином, може перевищувати дози, дозволені для застосування в дієтичних добавках. За літературними даними, це може бути небезпечним для здоров'я людини. Тому для даної групи добавок вважаємо за доцільне обов'язково визначати кількісний вміст активних складових.

5.2 Визначення силденафілу в ДД для покращення еректильної функції

Оскільки група ДД для покращення еректильної функції є досить популярною в Україні і широко представлена в торгівельній мережі та за даними літератури їй притаманні найбільші фальсифікації (п.1.5), саме тому продукція цієї групи була вибрана для проведення досліджень щодо наявності в них речовин, які недозволені для використання в ДД. В рамках виконання роботи було проведено контрольну закупку зразків ДД для підвищення

потенції. Всі закуплені зразки були перевірені на наявність в них не задекларованих компонентів, а саме силденафілу та його аналогів. Визначення силденафілу цитрату можливо за допомогою мас-спектрометрії [116-119].

Силденафіл цитрат (СЦ) є речовиною погано і дуже погано розчинною в чистих органічних розчинниках, сумісних з мас-метричних детектором (вода, ацетонітрил, спирти насичені). Однак він достатньою мірою розчиняється в суміші вода - спирт етиловий (експериментально показано, що в системі вода – 96 % етанол (50:50 за обсягом) розчинність СЦ становить не менше 5 мг/мл при 20 °С. Тому ця суміш і була використана в якості екстрагента проби (далі «розчинник»). Розчинник виявився і ефективним носієм для МС в режимі проточно-інжекційного аналізу з достатньою ефективністю формування іонів у газовій фазі в режимі хімічної іонізації при атмосферному тиску [123, 124].

Приготування випробуваного розчину: якщо препарат являв собою тверді капсули, вміст однієї капсула переносився у флакон і розглядався, якщо вміст являв собою порошок, то від нього відбиралася 100 мг (98 - 102 мг). Якщо препарат являв собою таблетки, то одна таблетка розтиралась у ступці і відбиралася проба 100 мг (98 - 102 мг). Якщо препарат представляв собою м'які капсули з маслянистим вмістом, то вміст однієї капсули гомогенізувався в ступці та за допомогою скляної палички відбиралася проба 100 мг (90 - 110 мг). Якщо препарат представляв собою рідину, то відбиралася проба 100 мкл. Проба (зазвичай близько 1 дози, наприклад, вміст капсули або одна таблетка) переносилась у флакон об'ємом 10-20 мл, додавалось 10 мл розчинника, флакон закривався пластиковою кришкою та розміщувався в ультразвуковій бані протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім пробу фільтрували через мембранний фільтр 0,45 мкм, відкидалися перші 2 мл фільтрату, отриманий фільтрат оглядався на предмет утворення конуса Тільдаля, при наявності якого проводилося додаткове фільтрування (очікувана концентрація силденафілу цитрату близько 500 мкг/мл). 100 мкл отриманого фільтрату переносили у флакон місткістю 10-20 мл та додавали 10,0 мл розчинника, перемішували (отриманий розчин являв собою аналітичну пробу, яку надавали

мас-спектрометру) (очікувана концентрація силденафілу цитрату близько 5 мкг/мл).

Процедура випробування. За допомогою шприца Гамільтон, місткістю 100 мкл аналітична проба вводилася в режимі повного заповнення в петлю ємністю 20 мкл (п'ятикратне перевищення), після чого проводилося інжектування в джерело іонів АРСІ в режимі позитивних іонів. На рис.5.1 представлені основні параметри джерела іонів

Source Type <i>APCI</i>		
	Setpoints	Readbacks
Polarity	+	
Capillary Temperature	250	259.1 Deg C
Capillary Voltage	150	162.3 Volts
Source Voltage Offset	40	
Source Voltage Span	0	
Source Gas Temperature	250	262.3 Deg C
APCI Corona Discharge	4	4.5 uA

Рисунок 5.1 - Основні параметри джерела іонів.

Основні параметри інтерфейсу представлені на рис.5.2.

Pirani Pressure	3.92E-3 mbar
Turbo Speed	99.5 %
Capillary Temperature	250.0 Deg C
Source Gas Temperature	250.5 Deg C
Capillary Voltage	162.3 Volts
Source Voltage	68.2 Volts
Extraction Electrode	9.06 Volts

Рисунок 5.2 - Основні параметри інтерфейсу.

Основні параметри мас-спектрометру представлені на рис.5.3.

Hexapole Bias	8.44 Volts
Pole Bias	-4.79 Volts
Hexapole RF	303.4 Volts
Rectified RF	7.79 Volts
DC 1	-118.72 Volts
DC 2	139.90 Volts
Detector	-1.16 kV
Dynode	-10.02 kV

Рисунок 5.3 - Основні параметри мас-спектрометру.

У режимі АРСІ «+» головний моноізотопний іон силденафіла (SILDENEFILE, H +) має масу:

$$\frac{m}{z} = \frac{475}{1} = 475$$

Проводилося сканування в діапазоні 100 – 1200 m/z, одночасно формується база для пошуку інших нелегальних афродизіаків (рис. 5.4).

Acquisition Method

Run Time (min)

Scan Mode SIM Selected Mass Range

Start (m/z) End (m/z)

Scan Time (ms)

Рисунок 5.4 - Параметри Сканування діапазону m/z для пошуку нелегальних компонентів.

Перевірка хибнопозитивних результатів проводилася за допомогою інжектування в джерело іонів бланк-проби (розчинник). Контроль хибнонегативних результатів проводився за допомогою інжектування розчину силденафілу цитрату в розчиннику, концентрація 5 мкг/мл.

Типовий мас-спектр силденафілу цитрату, отриманий в зазначених вище умовах, представлені на рис.5.5.

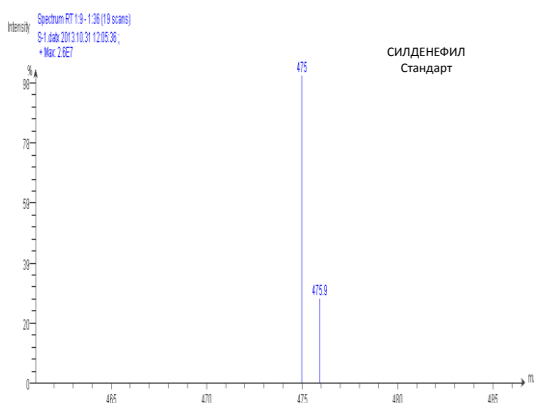


Рисунок 5.5 - Типовий мас-спектр силденафілу цитрату.

Відповідно до методики, наведеної вище, проводилось визначення силденафілу в ДД. Результати досліджень представлені в таблиці 5.4. Зразки упаковок ДД показанні на рис. 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.2.

Перелік ДД, для яких проводилось визначення Силденафілу цитрату

№	Назва ДД, виробник	Наявність Силденафілу (поріг ідентифікації 0,1 мг/на одиницю дози ДД)	Якщо «Так», то на якому рівні присутній силденафіл в перерахунку на силденафілу цитрат, мг/на одиницю дози ДД)
1	«ЭросМэн», ТОВ "Аліна фарма", Росія	Ні	-
2	«Адамів Корінь с Иохімбе», ПП "Компанія "Дана, Я", Україна	Ні	-
3	«XL-Super capsules», ШеньЧжень Гонсен Байоледжі Індастрі Ко.Лтд., Китай	Так	Приблизно 50
4	«Иохимбе Форте», ЗАО "Євалар", Росія	Ні	-
5	«Йохимбекс Гармония», ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна	Ні	-
6	«Фортеж», Alarsin, Індія	Ні	-
7	«VIMAX fort», ШеньЧжень Гонсен Байоледжі Індастрі Ко.Лтд., Китай	Так	Приблизно 50



Рисунок 5.6 - Зразок №1 ДД «ЭросМэн».



Рисунок 5.7 - Зразок №2 ДД «Адамів Корінь с Йохімбе».



Рисунок 5.8 - Зразок №3 ДД «XL-Super capsules».



Рисунок 5.9 - Зразок №4 ДД «Йохимбе Форте».



Рисунок 5.10 - Зразок №5 ДД «Йохимбекс Гармонія».



Рисунок 5.11 - Зразок №6 ДД «Фортеж».



Рисунок 5.12 - Зразок №7 ДД «VIMAX forte».

Дві ДД (№3 і №7) містили силденафіл в терапевтичних концентраціях (відповідно на рис. 5.13 та 5.14 наведені їх мас-спектри). В інших зразках силденафіл не було виявлено або його кількість була меншою 0.1 мг/на одиницю дози ДД (поріг виявлення).

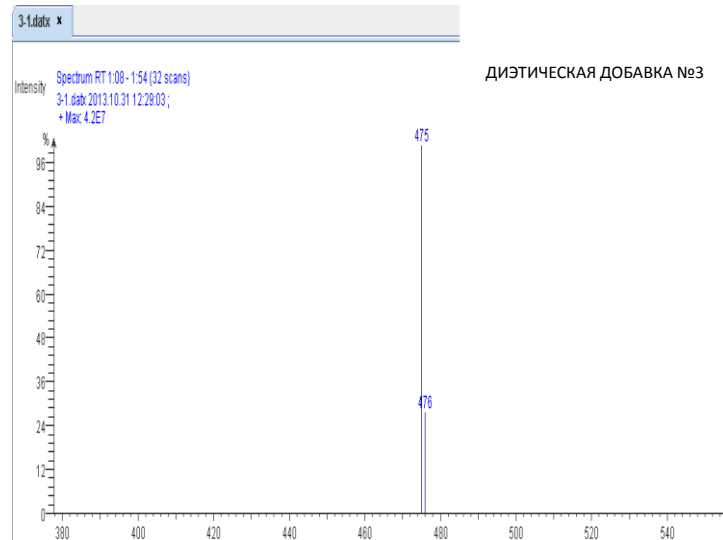


Рисунок 5.13 - Мас-спектр для ДД №3.

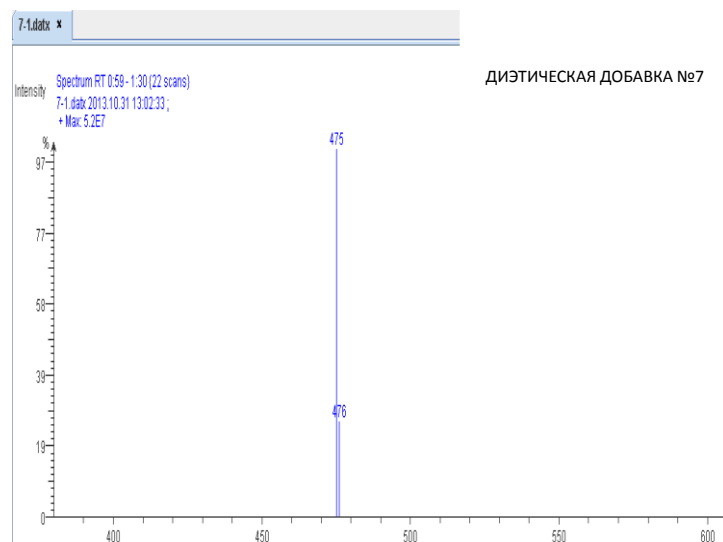


Рисунок 5.14 - Мас-спектр для ДД №7.

Силденафілу цитрат. Близько 10 мг силденафілу цитрату (точна наважка 0,0126 г) поміщають у флакон, додають 20 мл етанолу 50 %, розчиняють перемішують, 200 мкл отриманого розчину розбавляють 20 мл вода-метанол 30:70 (5 мкг/мл, 5 нг/1 мкл, 100 нг в 20 мкл).

20 мкл отриманого розчину інжектуються. Носій етанол 50 %.

Очікувана маса: 475.

Представлена методика визначення силденафілу цитрату може бути запропонована для виявлення наявності нелегального силденафілу в ДД для покращення еректильної функції. Наявність піку силденафілу є 100 % доказом його присутності в даному об'єкті (крім тих рідкісних випадків, коли один з «легальних компонентів» має масу протонного іона, яка дорівнює 475. У цьому випадку для з'ясування ситуації слід досліджувати тонку структуру кластера ізотопомерів або, що бажано, використовувати MS/MS (тандемна мас-спектроскопія) та досліджувати спектр дочірніх іонів.

Для з'ясування стану проблеми на сьогоднішній день в 2019 році було проведено контроль 3 ДД для покращення еректильної функції, закуплених в аптеках Києва. Контроль виявив, що в 2019 році дві з трьох ДД мали в своєму складі силденафіл. 21 лютого 2019 року фахівцями лабораторії проведено закупку в аптеці трьох дієтичних добавок для підвищення потенції з метою визначення в них наявності силденафілу цитрату. Зазначаємо, що лікарські засоби, що містять силденафілу цитрат, випускаються з дозуванням 25 мг, 50 мг і 100мг. Знайдений вміст силденафілу цитрату в дієтичних добавках перевищує максимальну добову дозу 100 мг і може бути небезпечним для пацієнта [72,89].

Таким чином, ми бачимо, що ситуація на даний час не просто не змінилась, а відсоток невідповідних добавок ще збільшився (в 2015 році 2 з 7 не відповідали, а в 2019 році 2 з 3 не відповідали допустимій нормі). Тож вважаємо за необхідне, ввести обов'язковий контроль на вміст силденафілу або його аналогів для групи ДД для покращення еректильної функції та можемо рекомендувати розроблену для таких задач методику методом хроматомас-спектроскопії [129, 131].

5.3 Визначення водорозчинних вітамінів В1, В2, В6 та ніацину в полівітамінних дієтичних добавках

5.3.1 Визначення умов та відпрацювання методики дослідження

Проведене анкетування в рамках виконання роботи та аналіз ринку ДД показало, що 27% відносяться до групи, яка є джерелами водорозчинних вітамінів. Відповідно, вважається за доцільне звернути першочергову увагу на

саме цю групу ДД при проведенні контролю, розробці та внесенні в розділ «Дієтичні добавки» ДФУ методів визначення вітамінів. Сьогодні в Україні відсутні затверджені на національному рівні методи визначення вітамінів в полівітамінних ДД, тож необхідна їх розробка або адаптація відомих методів з метою контролю кількісного визначення вітамінів в полівітамінних ДД [95].

Важливо, щоб такий метод був доступним, враховував технічні можливості національних виробників та контролюючих органів і передбачав використання єдиних стандартів та єдиний підхід до системи оцінки отриманих даних [134, 135].

Було прийнято рішення за основу для майбутньої методики взяти Фармакопею США, а саме наявні в ній методи визначення водорозчинних вітамінів в ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів, які детально описані в розділі 2 даної роботи.

Предметом даного дослідження було обрано вісім ДД з різним кількісним вмістом водорозчинних вітамінів групи В, що представлений в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Приклади ДД з різним кількісним вмістом водорозчинних вітамінів групи В.

	Унде- віт, драже	Акне- віт, капсули	Полівіт, капсули	В-комп- лекс, таблет- ки	Віта- мол, таблет- ки	Алфа- віт, таблет- ки	Оковіт, таблет- ки	Супра- дін, таблет- ки
Назва показника	Заявлений вміст на одиницю продукції, мг							
Вітамін В1	2,00	2,00	1,80	4,46	1,00	4,00	0,11	3,3
Вітамін В2	2,00	2,00	2,10	5,00	1,10	3,00	0,13	4,2
Вітамін В6	3,00	2,00	2,40	4,60	1,50	3,00	0,15	2
Вітамін РР	20,00	-	19,60	25,00	-	30,00	1,20	48

Перший етап контролю проведений на чотирьох ДД (Ундевіт, Акневіт, Полівіт, В-комплекс) за двома фармакопейними методиками.

Приклади хроматографічних профілів (випробуваний та стандартний розчини) по різних ДД, одержаних з використанням даної методики, можна бачити на рис.5.15.

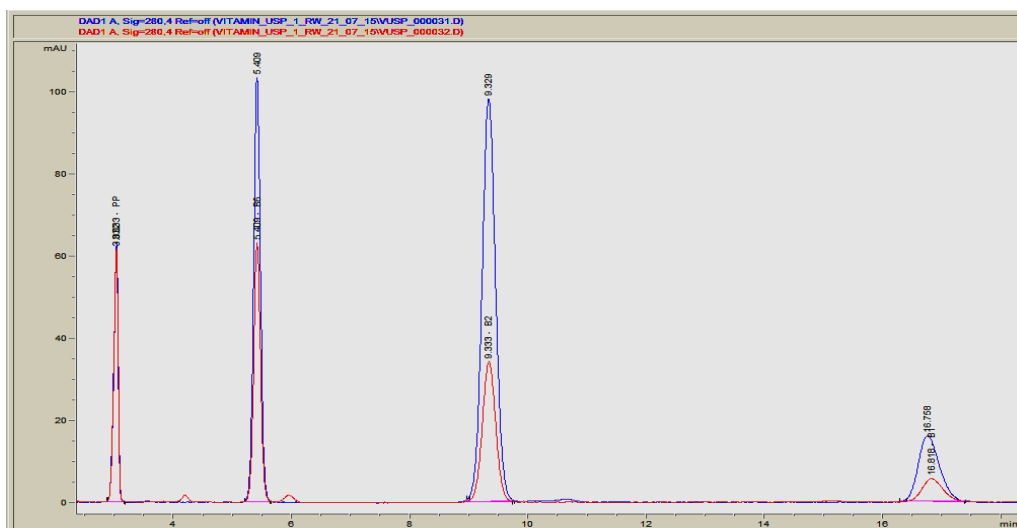


Рисунок 5.15 - Приклади хроматографічних профілів (методика 1).

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1) по різних ДД, одержаних з використанням даної методики, можна бачити у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1) (методика 1, USP)

№ п/п	Назва препарату	Заявлений вміст, мг				Одержаний результат, мг (методика 1)			
		B1	B2	B6	PP	B1	B2	B6	PP
1	Ундевіт, драже	2,00	2,00	3,00	20,00	1,82	1,87	2,72	20,28
2	Акневіт, капсули	2,00	2,00	2,00	-	9,45	3,29	7,27	-
3	Полівіт, капсули	1,80	2,10	2,40	19,60	2,33	2,07	2,60	19,27
4	В-комплекс, таблетки	4,46	5,00	4,60	25,00	5,44	5,87	4,88	24,22

Приклади хроматографічних профілів (випробуваний та стандартний розчини) по різних ДД, одержаних з використанням даної методики, можна бачити на рис.5.16.

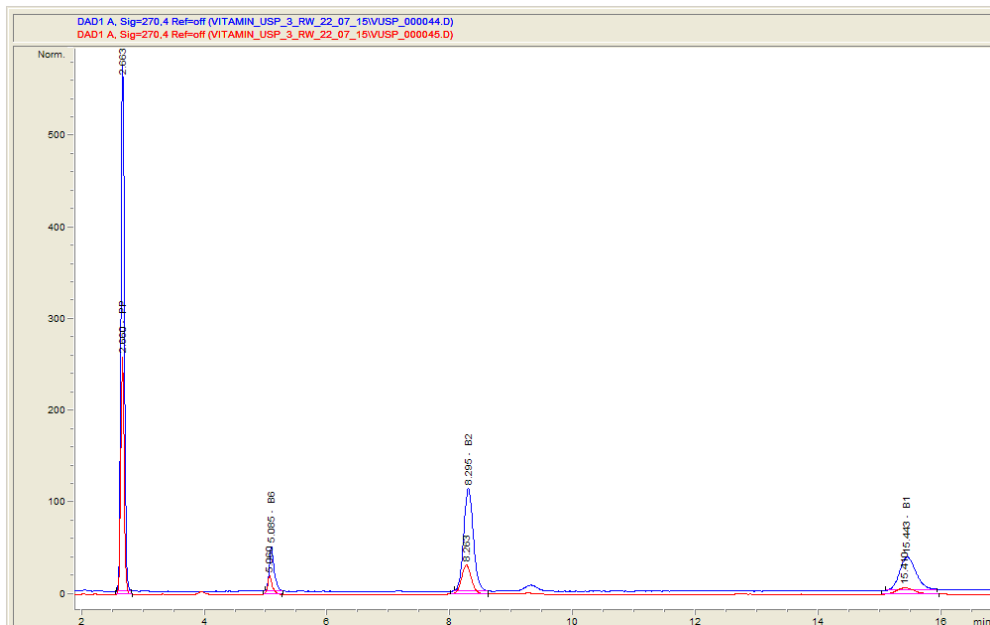


Рисунок 5.16 - Приклади хроматографічних профілів (методика 3).

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1) по різних ДД, одержаних з використанням даної методики, можна бачити у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1) (методика 3, USP)

№ п/п	Назва препарату	Заявлений вміст, мг				Одержаний результат, мг (методика 3)			
		B1	B2	B6	PP	B1	B2	B6	PP
1	Ундевіт, драже	2,00	2,00	3,00	20,00	1,81	2,01	2,57	18,7,
2	Акневіт, капсули	2,00	2,00	2,00	-	10,09	4,13	13,74	-
3	Полівіт, капсули	1,80	2,10	2,40	19,60	2,26	2,61	2,34	19,48
4	В-комплекс, таблетки	4,46	5,00	4,60	25,00	5,15	5,23	4,41	27,37

В результаті проведених досліджень при хроматографуванні випробуваних розчинів ми зіткнулися з проблемами різного характеру, наслідком яких може бути неоднозначна інтерпретація отриманих результатів.

Однією з основних є проблема завищення результату кількісного визначення по деяким вітамінам, наприклад по тіаміну в препаратах Полівіт та

В-комплекс, а також по рибофлавіну в препараті Полівіт. Вихід результату за норми нашоухує на питання, що саме відбувається з готовим продуктом та чому показники не співпадають із заявленими на етикетці. Поясненням у даній проблемній ситуації може бути багатоконпонентність і різноманітність складу ДД, що на ряду із водорозчинними вітамінами групи В містять додаткову кількість жиророзчинних вітамінів, мінералів, мікроелементів та інших допоміжних речовин, що ускладнюють процес пробопідготовки та виділення потрібних комплексів із відомими концентраціями.

Дану проблему можна розв'язати удосконаленням пробопідготовки ДД з максимальним акцентом на виділення саме тих вітамінних комплексів, що потрібно відшукати в конкретній методиці, з додатковим очищенням від великої кількості допоміжних речовин, що містяться в ДД. Ще одним шляхом вирішення даного питання є проведення кількісного визначення нікотинаміду, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну не в комплексних методиках ВЕРХ, а окремо для кожного компоненту, що дасть змогу більш повно проаналізувати багатоконпонентну ДД, адаптувати для кожного конкретного вітаміну відповідну методику ВЕРХ, ліквідувати вплив інших складових ДД [133].

Як зазначалось раніше, такий підхід описано у Фармакопеї США як Методика 2 (*Method 2*), де вказано визначення кожного компоненту окремо.

Але наряду з багатоконпонентністю та різноманітністю ДД виникла ще одна суттєва проблема, зокрема з вітамінним комплексом Акневіт, в якому отримано завищений в кілька разів результат по всіх вітамінах групи В.

Дана проблема виникла через те, що основним компонентом препарату Акневіт є автолізат дріжджів, що у свою чергу є природним джерелом необхідних організму амінокислот, білків, макро- і мікроелементів, полісахаридів та пептидів, і, зокрема, суттєвої кількості вітамінів групи В.

Дріжджі мають дуже мінливий хімічний склад. Дані, які наведено в таблиці 5.8, відображають наскільки широким може бути діапазон вмісту вітамінів у дріжджах.

Вміст деяких вітамінів у дріжджах

№ п/п	Назва вітаміну	Вміст вітаміну, мкг на 1 г сухих дріжджів
1	Тіамін (В1)	20-100
2	Рибофлавін (В2)	30-62
3	Пантотенова кислота	118-198
4	Нікотинамід (РР)	190-585
5	Піридоксин (В6)	25-100
6	Біотин	0,5-1,8
7	Фолієва кислота	19-35

Таким чином, визначено, що при виробництві ДД, до складу яких входить, наприклад, автолізат дріжджів, виробник не враховує кількість вітамінів в готовій продукції, а, отже вказує кількість вітамінів у складі на етикетці не коректно.

Ще одна проблема, з якою ми стикнулися на даному етапі досліджень, є те, що при переході від препарату до препарату не вдавалось отримати задовільні результати (тобто ті, які давали б однозначну відповідь про якість препарату), тому виник сумнів щодо придатності даних методик для застосування до вітчизняних ДД та правильності їх відтворення. Не вдавалось дати відповідь на питання: не працює методика чи ми маємо справу з неякісною ДД? Для пошуку відповіді було прийнято рішення провести дослідження на однакових зразках ДД різними фахівцями паралельно в однакових умовах, щоб зробити висновок про відтворюваність методики та збіжність результатів.

Отже, другим етапом стало дослідження інших чотирьох ДД (Вітамол, Оковіт, Алфавіт, Супрадин) трьома фахівцями за тими ж фармакопейними методиками. Умови проведення досліджень ті самі, що і на першому етапі, з незначними модифікаціями. Для методики 1 використано колонки Zorbax Eclipse Plus C18 4.6×150mm, 5-micron, packing L1 та Dionex Acclaim 120 C18 4.6×150mm, 5-micron, packing L1. Для методики 3 використано колонку Dionex

Acclaim 120 C8 4.6×250mm, 5-micron, packing L7, швидкість потоку встановлено 1,5 мл/хв. При цьому особливу увагу було приділено нюансам пробопідготовки, наприклад, відбору та способу подрібнення зразка, розведенню, фільтруванню.

Приклади хроматографічних профілів по ДД другого етапу контролю, одержаних з використанням методики 1, можна бачити на рис.5.17.

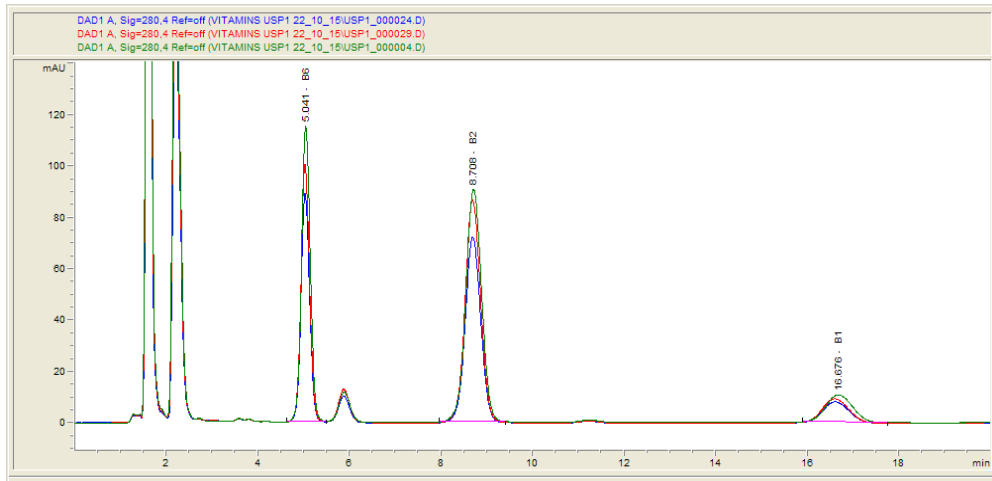


Рисунок 5.17 - Хроматографічний профіль досліджуваного розчину ДД «Вітамол» по піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1), приготованого різними виконавцями.

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1), одержаних з використанням методики 1, представлені в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1) (методика 1, USP)

№ п/п	Назва препарату	Вітамін	Заявлений вміст, мг/таб.	Одержаний результат, мг/таб. (методика 1)		
				Виконавець	Виконавець	Виконавець
				1	2	3
1	Вітамол, таблетки	B6	1,5	1,48	1,66	1,42
		B2	1,1	1,15	1,49	1,19
		B1	1,0	0,70	1,00	0,75

Продовження таблиці 5.9

2	Оковіт, таблетки	PP	1,2	0,86	1,54	0,87
		B6	0,15	0,10	0,14	0,09
		B2	0,13	0,05	0,09	0,05
		B1	0,11	0,02	0,04	0,03
3	Алфавіт, таблетки	PP	30	27,9	43,7	30,6
		B6	3	2,8	3,9	3,0
		B2	3	2,7	4,8	3,2
		B1	4	4,7	5,8	4,7
4	Супрадин, таблетки	PP	48	58,76	59,529	54,490
		B6	2	2,70	2,757	2,684
		B2	4,20	4,19	4,199	4,57
		B1	3,30	5,24	5,291	5,027

Приклади хроматографічних профілів по ДД другого етапу контролю, одержаних з використанням методики 3, можна бачити на рис.5.18.

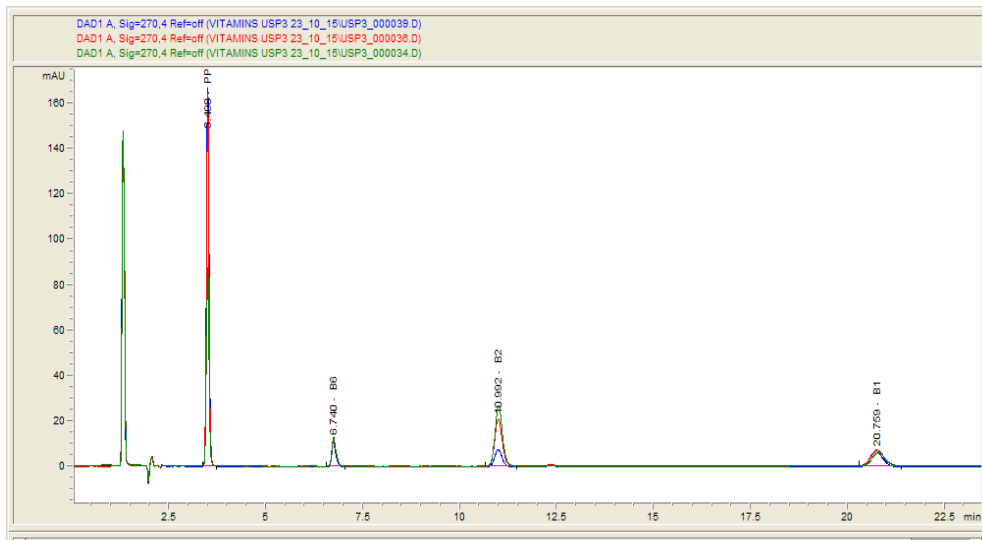


Рисунок 5.17 - Хроматографічний профіль стандартного розчину нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1) для ДД «Вітамол», «Оковіт», «Алфавіт», приготованого різними виконавцями.

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1), одержаних з використанням методики 3, наведені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Результати кількісного визначення нікотинаміду (PP), піридоксину гідрохлориду (B6), рибофлавіну (B2), тіаміну (B1)

№ п/п	Назва препарату	Вітамін	Заявлений вміст, мг/таб.	Одержаний результат, мг/таб. (методика 3)		
				Виконавець 1	Виконавець 2	Виконавець 3
1	Вітамол, таблетки	B6	1,5	1,78	1,81	1,80
		B2	1,1	2,04	1,65	1,81
		B1	1,0	0,94	0,98	0,95
2	Оковіт, таблетки	PP	1,2	0,74	0,80	0,77
		B6	0,15	0,13	0,11	0,12
		B2	0,13	0,11	0,08	0,09
		B1	0,11	0,04	0,05	0,05
3	Алфавіт, таблетки	PP	30	34,8	46,4	33,3
		B6	3	3,4	3,9	3,3
		B2	3	2,8	4,0	3,2
		B1	4	5,5	5,6	5,2

Виходячи з аналізу отриманих даних можна зробити висновок, що одержані результати входять в межу нормування 90-150 %. Отже дані методики цілком придатні для контролю ДД ринку України і можуть бути рекомендовані для використання.

При прийнятті рішення про входження в межі нормування отриманих результатів вмісту водорозчинних вітамінів B1, B2, B6 та ніацину в зразках полівітамінних ДД враховувалась невизначеність вимірювання, яка була оцінена для зазначених методик відповідно до вимог ДФУ з оцінки невизначеності результатів кількісного визначення. При проведенні оцінки невизначеності результатів, отриманих для всіх методик, застосовувались підходи та результати наведені в [111, 128].

5.3.2 Рекомендація для впровадження методики визначення водорозчинних вітамінів В1, В2, В6 та ніацину для контролю полівітамінних ДД

Встановлено, що враховуючи закордонний досвід, а саме досвід Фармакопеї США, можна внести до ДФУ статтю, яка буде регламентувати визначення водорозчинних вітамінів В1, В2, В6 та ніацину в полівітамінних дієтичних добавках.

Рекомендовано статтю викласти наступним чином:

Визначення нікотина ($C_6H_5NO_2$) або нікотинаміда ($C_6H_6N_2O$), піридоксину гідрохлориду ($C_8H_{11}NO_3 \text{ HCl}$), рибофлавіну ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) і тіаміну ($C_{12}H_{17}ClN_4OS$) у вигляді тіаміну гідрохлориду ($C_{12}H_{17}ClN_4OS \text{ HCl}$) або тіаміну мононітрату ($C_{12}H_{17}N_5O_4S$) в полівітамінних таблетках і капсулах.

В даній статті надано 2 методики визначення нікотина ($C_6H_5NO_2$) або нікотинаміда ($C_6H_6N_2O$), піридоксину гідрохлориду ($C_8H_{11}NO_3 \text{ HCl}$), рибофлавіну ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) і тіаміну ($C_{12}H_{17}ClN_4OS$) у вигляді тіаміну гідрохлориду ($C_{12}H_{17}ClN_4OS \text{ HCl}$) або тіаміну мононітрату ($C_{12}H_{17}N_5O_4S$) в полівітамінних таблетках і капсулах.

Для випробувань використовують посуд, який забезпечує захист від світла.

МЕТОДИКА 1

Суміш розчинників: ацетонітрил Р - оцтова кислота льодяна Р - вода Р (5:1:94).
Випробовуваний розчин. Звичайно не менше 20 таблеток або 20 капсул зважують і визначають їх середню масу (2.9.5). Таблетки або вміст капсул розтирають в порошок і точну наважку порошку, еквівалентну 10 мг нікотина (нікотинаміда) переносять у мірну колбу ємністю 25 мл. Додають 15 мл суміші розчинника і перемішують з використанням вихрового змішувача протягом 30 с до повного суспендування порошку. Занурюють колбу у водяну баню при температурі 65-70⁰С та витримують протягом близько 5 хвилин, потім повторно перемішують протягом 30 с, та повертають колбу в водяну баню, витримують

протягом ще 5 хвилин, і знову перемішують на вихровому змішувачі протягом 30 с. Швидко охолоджують у холодній водяній бані близько 10 хвилин до кімнатної температури, доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до 25.0 мл і перемішують. За необхідності, отриманий розчин фільтрують і для випробування використовують прозорий фільтрат протягом не більше 3 годин після приготування.

Розчин порівняння (a). Готують розчин *ФСЗ* нікотина або *ФСЗ* никотинамида або USP Niacin RS (USP Niacin RS) у суміші розчинників з концентрацією 1 мг/мл ніацину.

Розчин порівняння (b). Готують розчин *ФСЗ* піридоксину гідрохлориду або USP Pyridoxine Hydrochloride RS у суміші розчинника з концентрацією 1 мг/мл піридоксину гідрохлориду.

Розчин порівняння (c). Готують розчин *ФСЗ* рибофлавіну або USP Riboflavin RS у суміші розчинника з концентрацією 1 мг/мл рибофлавіну.

Розчин порівняння (d). Готують розчин *ФСЗ* тіаміну гідрохлориду або USP Thiamine Hydrochloride RS у суміші розчинника з концентрацією 1 мг/мл рибофлавіну.

Розчин порівняння (e). У мірну колбу на 25 мл переносять відповідний об'єм кожного з розчинів порівняння (a), (b), (c), (d) і готують розчин порівняння як випробуваний розчини.

Колонка:

— *розмір:* 0.30 м × 4.0 мм (USP 3.9-mm × 30-cm)

— *нерухома фаза:* package L1- Octadecyl silane chemically bonded to porous or nonporous silica or ceramic microparticles, 1.5 to 10 μm in diameter, or a monolithic silica rod.

силікагель для хроматографії, октадецилсилільний P (від 1.5 мкм до 10 мкм).

температура: 25 °C

Рухома фаза: метанол *P*- оцтова кислота льодяна *P*- вода *P* (27:1:73), що містить 140 мг натрію гексансульфонату *P* на кожні 100 мл.

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 280 нм.

Інжекції: 10 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (e):

-збіжність: відносне стандартне відхилення не більше 3.0 %.

Вміст від номінального значення, зазначеного на етикетці, в процентах, ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну в наважці зразку, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{r_u}{r_s} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot 100,$$

де: r_u – площа піку відповідного вітаміну у випробуваному розчині;

r_s - площа піку відповідного компоненту у стандартному розчині;

C_u – концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у випробуваному розчині мг/мл;

C_s - концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у стандартному розчині мг/мл;

Для зразків, які містять тіаміну мононітрат, вміст від номінального значення, вказаного на етикетці, в процентах, в наважці препарату, обчислюють за формулою:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

де: r_u – площа піку тіаміну у випробуваному розчині;

r_s - площа піку тіаміну у розчині порівнянні;

C_u – концентрація тіаміну гідрохлориду, у випробуваному розчині мг/мл;

C_s - концентрація тіаміну мононітрата у розчину порівняння (b) мг/мл;

M_{r1} - Молекулярна маса тіаміна мононітрата 327.36;

M_{r2} - Молекулярна маса тіаміна гідрохлорида- 337.27

МЕТОДИКА 2

Розчинник: 25 мг/мл натрію едетату Р у воді Р.

Випробовуваний розчин. Звичайно не менше 20 таблеток або 20 капсул, зважують і визначають середню масу (2.9.5). Таблетки або вміст капсул розтирають в порошок і точну наважку порошку, еквівалентну 7.5 мг нікотина

(никотинамида), вміщують в колбу з притертою пробкою ємністю 125 мл. Додають 10.0 мл суміші метанолу *P* - оцтової кислоти льодяної *P* (9:1) та 30.0 мл суміші метанолу *P* - етиленгліколю *P* (1:1). Закривають пробкою, перемішують за допомогою магнітного змішувача протягом 15 хвилин у водяній бані при температурі 60 °С та охолоджують. Одержаний розчин фільтрують, відкидаючи перші декілька мл фільтрату.

Розчин порівняння (a). Готують розчин 1.5 мг/мл ФСЗ нікотина або ФСЗ нікотинамида або USP Niacin RS (USP Niacinamide RS), 0.24 мг/мл ФСЗ піридоксину гідрохлориду або USP Pyridoxine Hydrochloride RS, 0.08 мг/мл ФСЗ рибофлавіну або USP Riboflavin RS і 0.24 мг/мл ФСЗ тіаміну гідрохлориду або USP Thiamine Hydrochloride RS в розчиннику, якщо необхідно, підігрівають.

Розчин порівняння (b). 5.0 мл розчину порівняння (a) поміщають в колбу з притертою пробкою місткістю 100 мл. Додають 10.0 мл суміші метанолу *P* - оцтової кислоти льодяної *P* (9:1) та 30.0 мл суміші метанолу *P* - етиленгліколю *P* (1:1). Закривають пробкою, перемішують за допомогою магнітного змішувача 15 хвилин у водяній бані при 60 °С та охолоджують. Фільтрують, відкидаючи перші декілька мл фільтрату.

Колонка:

— *розмір*: 0.25 м × 4.6 мм (USP 4.6-mm × 25-cm)

— *нерухома фаза*: package L7- L7—Octylsilane chemically bonded to totally porous or superficially porous silica particles, 1.5–10 μm in diameter, or a monolithic silica rod.

температура: 50 °С

Рухома фаза: 0.4 мл триетиламіну *P*, 15.0 мл оцтової кислоти льодяної *P* і 350 мл метанолу *P* поміщають у мірну колбу місткістю 2000 мл. Доводять об'єм розчину 0.008 М розчином натрію гексансульфонату моногідрату до 2000.0 мл. 0.008 М розчин натрію гексансульфонат моногідрат: 3.28 г натрію гексансульфонату моногідрату *P* поміщають у мірну колбу місткістю 2000 мл. Розчиняють у 1900 мл води *P* та доводять об'єм тим же розчинником до 2000.0

мл.

Швидкість рухомої фази: 2.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 270 нм.

Інжекції: 5 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

-збіжність: відносне стандартне відхилення не більше 2.0 %.

Вміст від номінальної кількості, зазначеної на етикетці, в %, відповідного вітаміну в наважці зразку, обчислюють як зазначено для методики 1

$$X = \frac{r_u}{r_s} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot 100$$

де: r_u – площа піку відповідного вітаміну у випробуваному розчині;

r_s - площа піку відповідного вітаміну у стандартному розчині;

C_u – концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у випробуваному розчині мг/мл;

C_s - концентрація ніацину, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну у стандартному розчині мг/мл;

Для зразків, які містять тіаміну мононітрат, вміст від номінального значення, вказаного на етикетці, в процентах, в наважці препарату, обчислюють за формулою:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

де: r_u – площа піку тіаміну у випробуваному розчині;

r_s - площа піку тіаміну у розчині порівнянні;

C_u – концентрація тіаміну гідрохлориду, у випробуваному розчині мг/мл;

C_s - концентрація тіаміну мононітрата у розчину порівняння (b) мг/мл;

M_{r1} - Молекулярна маса тіаміна мононітрата 327.36;

M_{r2} - Молекулярна маса тіаміна гідрохлорида- 337.27

ВИСНОВКИ:

Доведено, що на ринку ДД України наявні ДД, склад яких не відповідає заявленому на етикетці, що, по-перше, це вводить в оману споживача ДД, а по-друге, - може бути вкрай небезпечним.

Дана кваліфікаційна оцінка для даних різних груп ДД в залежності від призначення на основі проведених досліджень та отриманих даних.

Встановлено, що фальсифікації ДД наявні для дієтичних добавок для зниження мас тіла. Рекомендовані всі ДД для зниження маси тіла перевіряти на вміст сибутраміну та його аналогів.

Доведено, що фальсифікації ДД наявні для дієтичних добавок для підвищення потенції, що цілком підтверджує дані літератури та ситуацію з фальсифікацією ДД в світі. Запропонована методика та рекомендовано проводити контроль ДД для покращення еректильної функції щодо відсутності в них незаявлених компонентів, які є силденафілом або його аналогами.

Встановлено, що для групи полівітамінних ДД наявні випадки невідповідностей кількостей вітамінів зазначеним на етикетці. Запропоновано методики дослідження, які дають можливість кількісно визначити водорозчинні вітаміни групи В у полівітамінних ДД у вигляді таблеток або капсул. Методики забезпечують високу точність, відтворюваність і селективність аналізу.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях: [130-135].

РОЗДІЛ 6 РОЗРОБКА ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ «ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ ТА ВНЕСЕННЯ ЇЇ ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

Поняття ДД і лікарський засіб достатньо чітко розділені в законодавствах розвинутих країн на підставі наявності або відсутності медичних показань. У деяких країнах, наприклад, США, на ДД, в основному, поширюються ті ж вимоги і норми, що і на харчові продукти. Однак, маркування ДД не повинне вводити споживача в оману. У нашій країні не ведеться збір даних про наявність шкідливих домішок у продуктах, що продаються у якості ДД, і не ведеться контроль невідповідності інформації на етикетках фактичним концентраціям діючих речовин. Саме тому виникла необхідність створення документу, який дозволить всім зацікавленим сторонам (виробникам, контролюючим органам, тощо) проводити контроль якості та безпеки ДД сучасними методами з використанням єдиних стандартів.

Оскільки ДД в багатьох аспектах, а саме по зовнішньому вигляду (капсули, таблетки, розчини для орального застосування, тощо), приймаються відповідно до інструкції для застосування та після консультації з лікарем, схожі з лікарськими засобами, їх легко переплутати. Для того, щоб ДД в таких формах виявляли свою дію, вони повинні правильно розпадатись та речовина повинна розчинятись. Зазначені методи включені в Державні фармакопеї багатьох країн. Більш того, методи визначення багатьох компонентів ДД описані в Фармакопеях, наприклад Фармакопея США має доповнення в 2 томах під назвою Supplements, де повністю зазначені вимоги до ДД та методи визначення компонентів, які входять до складу ДД. В результаті спільної діяльності з науковцями ДП «Науково-експертного фармакопейного центру», Національного фармацевтичного Університету, Харківського «ОЗ ГНЦЛС» та спеціалістів МОЗ України в галузі ДД було прийнято рішення про доцільність введення в ДФУ окремого розділу, присвяченого контролю якості ДД.

У результаті засідання було вирішено доручити ДУ ІГМЕ НАМНУ при участі ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» і Національного Фармацевтичного Університету розробку загальної вступної статті «Дієтичні

добавки». Визначено, що даний розділ повинен мати рекомендаційний характер і може бути використаний для стандартизації і контролю якості дієтичних добавок. У ньому мають бути наведені визначення деяких термінів дієтичних добавок, специфічні методи контролю, обов'язкові параметри безпеки, які науково обґрунтовані та затверджені у встановленому законодавством порядку, недотримання яких може призвести до шкідливого впливу на здоров'я людини.

Даний розділ призначений для використання у якості джерела інформації щодо фармакопейних стандартів при виробництві ДД, проте він не є настановою у даній області, оскільки існують відповідні нормативні документи стосовно складу ДД, організації їх виробництва та контролю якості.

Вперше в Україні Лабораторією з контролю якості продукції ДУ ІГМЕ НАМНУ за участю ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», створено окремий розділ в Державній Фармакопеї України 2 видання, до якого включено загальну статтю «Дієтичні добавки» і отримано Акт впровадження (Додаток Г).

З відміною в березні 2019 року ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної і біологічної природи у біологічно активних добавках» стало питання відсутності законодавчих вимог та затверджених методик, відповідно до яких можливо проводити контроль якості та безпеки ДД. Це спричинило необхідність розробки нової редакції статті «Дієтичні добавки» з урахуванням можливості проведення такого контролю за допомогою статей ДФУ, використовуючи її методики та вимоги.

Оновлена стаття розроблена на основі норм чинного законодавства України з урахуванням вимог міжнародного законодавства, а саме:

- регуляторного документа Європейського Союзу (ЄС) в області обігу ДД («Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements»);

- Методичних рекомендацій ЄС з виробництва ДД:

- Quality guide for food supplements. Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU. - European Federation of Associations of Health Product Manufacturers, 2007.

- Quality guide. - European Federation of Associations of Health Product Manufacturers, 2014.

- Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements. - Food Supplements Europe, 2014.

- Quality of Botanical Preparations. Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical

Preparations, Including Extracts as Food Supplements. – Food Supplements Europe, 2016.

- Регламенту ЄС № 2073/2005 щодо мікробіологічних критеріїв для харчових продуктів («Regulation 2073/2005: On microbiological criteria for foodstuffs»);

- Регламенту ЄС № 1881/2006/ЄС щодо максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах («Regulation 1881/2006: Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs»).

Дана стаття визначає вимоги до виробництва ДД та їх складу, де зазначено, які саме компоненти можуть міститись в складі ДД, які до них висуваються вимоги та зазначені переліки вітамінів і мінералів, що можуть міститися у ДД, наведені в Додатку 1, у формах, визначених у Додатку 2. Визначено, що допустимі норми поживних та інших інгредієнтів (білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінералів та деяких біологічно активних речовин із встановленою фізіологічною дією на організм) зазначені в «Нормах фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії». Стаття встановлює вимоги до відбору проб ДД для проведення їх контролю якості та зазначає критерії якості інгредієнтів та допоміжних речовин ДД.

В статті зазначені вимоги до упаковки ДД та їх стабільності.

Даний документ зазначає, що залежно від складу та форми ДД проводять відповідні випробування, необхідні для підтвердження безпечності та якості,

згідно з чинними нормативними документами або відповідними загальними статтями і монографіями ДФУ. В статті наявні загальні вимоги до випробувань для тестів «Опис» та «Органолептичні властивості» із зазначенням, які інші статті ДФУ можуть використовуватись для їх виконання.

Також зазначені методи ДФУ, які можна використовувати для перевірки таких показників безпеки ДД, як Важкі метали, Радіонукліди, Афлатоксини, Залишкові кількості пестицидів та Мікробіологічна чистота.

В статті визначено, що для ідентифікації інгредієнтів та допоміжних речовин ДД можуть використовуватись відповідні монографії ДФУ, Європейської Фармакопеї або інших авторитетних міжнародних джерел.

Для ДД, які містять живі мікроорганізми, їх ідентифікацію проводять згідно статті ДФУ «Живі біотерапевтичні лікарські засоби, призначені для вживання людиною». Для визначення кількісного вмісту інгредієнтів ДД і/або специфічних допоміжних речовин, таких як консерванти, можуть використовуватись відповідні монографії ДФУ, Європейської Фармакопеї або інших авторитетних міжнародних джерел. Межі вмісту мають бути визначені та обґрунтовані. Для випробувань можуть використовуватись відповідні валідовані методи. Стаття визначає вимоги щодо додаткових випробувань, які можуть бути необхідними або корисними для виконання контролю якості та безпеки ДД, а також вимоги до пакування, зберігання та маркування на основі чинного законодавства України. Акт впровадження наведено в Додатку Д.

ВИСНОВКИ:

На основі вимог чинного законодавства України, міжнародних вимог та враховуючи можливості національних виробників та контролюючих органів розроблено сучасну статтю «Дієтичні добавки» до Державної фармакопеї України, яка має рекомендаційний характер та встановлює вимоги до ДД та дає можливість проводити контроль їх якості та безпеки за допомогою сучасних валідованих методик з використанням єдиних стандартів та підходів.

Матеріали даного розділу наведені в наступних публікаціях: [130-136].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одним з пріоритетних завдань держави є забезпечення населення якісною та безпечною продукцією. Головне завдання сучасної медицини полягає в збереженні здоров'я громадян. Саме тому прагнення підтримки оптимального функціонального стану організму людини шляхом покращення якості харчування призвело до широкої популярності таких спеціальних харчових продуктів, як дієтичні добавки, що зумовлює високу актуальність проблеми забезпечення їх якості та безпечності. Все більше поширення використання ДД у світі та Україні призводить до виникнення нових проблем щодо контролю їх виробництва, обігу та вживання з метою запобігання нанесенню шкоди здоров'ю населення [1-2, 58].

Не зважаючи на ряд заходів, в Україні в украї незадовільному стані залишається забезпечення контролю якості та безпеки дієтичних добавок.

Ситуація в галузі обігу ДД в Україні досить складна, Законом України № 1602-VII від 20 вересня 2015 року було відмінено державну реєстрацію харчових продуктів, в тому числі і ДД [65]. Сьогодні відсутні вимоги щодо обов'язкового контролю якості та безпеки для дієтичних добавок, що в свою чергу, відкриває наш ринок для недоброякісної продукції. При постійно зростаючій обізнаності населення та популярності дієтичних добавок, залишається не вирішеним питання їх стандартизації та контролю якості.

В дисертаційній роботі з вдосконалення системи контролю якості та безпеки ДД проведено аналіз стану системи контролю ДД в Україні та за її межами та науково обґрунтовані можливі шляхи вдосконалення даної системи.

Представлені в дисертаційній роботі дослідження базуються на результатах власних досліджень, а також офіційних даних щодо оцінки чисельності населення були взяті з сайту Держстата України [102] та дані кількості аптечних закладів Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками було отримано [100] дали змогу дійти висновку, що забезпеченість населення України аптечними закладами достатньо однакова для

різних регіонів, і відповідно в усіх регіонах наявна достатня можливість придбання в аптеках та споживання ДД.

В роботі визначений вплив стану контролю якості та безпеки ДД на здоров'я людини. Встановлено обсяги застосування ДД населенням та дана кваліфікаційна оцінка різних груп ДД.

З цією метою проведене незалежне соціологічне опитування щодо застосування ДД населенням. Результати опитування дали змогу встановити різні аспекти застосування дієтичних добавок. На основі виявлених взаємозв'язків за таблицями спряженості розраховані відносні ризики, які виникають при застосуванні ДД. На основі отриманих результатів проведено оцінку різних груп ДД залежно від їх призначення. Визначено шляхи надходження ДД до споживачів та виділено ризики, які залежать від місця придбання ДД. Виявлені найбільш популярні групи ДД, які підлягають обов'язковому контролю щодо якісного та кількісного вмісту в них активних компонентів. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити можливі шляхи зниження ризиків.

Проаналізовано сучасний стан забезпечення українців дієтичними добавками та об'єми їх продажів. В результаті проаналізованих статистичних даних Держстату та даних лабораторних випробувань розраховано ймовірність застосування неякісних ДД на рівні 9,5%, для певних груп ДД така ймовірність може сягати до 50%.

В разі, якщо в ДД відсутні заявлені компонент, або їх вміст нижче зазначеної норми – це не дає змоги отримати очікуваного результату від споживання, а іноді може призводити до непоправної втрати часу.

В разі ж наявності незаявлених недозволених фармацевтичних інгредієнтів дані ДД є фальсифікованими лікарським засобами, які є незареєстрованими на території України, для яких відсутні доклінічні, клінічні випробування і не доведена їх безпека.

Оцінивши стан застосування ДД населенням, визначено основні ризики, які виникають при застосуванні ДД.

Результати анкетування дали змогу дійти висновку, що на сьогоднішній день в Україні існує ризик неотримання очікуваного ефекту при прийомі ДД.

Отримані дані встановили наявність ризику відсутності очікуваного ефекту за умови придбання ДД не в аптечній мережі.

Визначено, що наявність проблем зі здоров'ям є ризиком при вживанні ДД для зниження маси тіла.

Отримані результати підтверджують, що існує значний ризик вживання ДД для покращення опорно-рухового апарату для людей, які мають проблеми зі здоров'ям.

Дана оцінка існуючих методів контролю якості та безпеки ДД та їх придатність в умовах сьогодення. За результатами аналізу методів та даних соціологічного опитування обрано групи ДД для проведення експериментальних досліджень.

Проаналізовані дані про найбільш поширені групи ДД. На основі даних щодо відносних ризиків та багаторічних експериментальних досліджень зроблено кваліфікаційну оцінку груп ДД залежно від призначення для застосування.

Аналіз результатів випробувань найбільш популярних груп ДД, дав можливість визначити необхідність їх подальшого контролю щодо наявності в них незаявлених компонентів.

На прикладі ДД, які є джерелами вітамінів та мінералів проведено адаптацію методик USP щодо визначення нікотина ($C_6H_5NO_2$) або нікотинаміда ($C_6H_6N_2O$), піридоксину гідрохлориду ($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$), рибофлавіну ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) і тіаміну ($C_{12}H_{17}ClN_4OS$) у вигляді тіаміну гідрохлориду ($C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$) або тіаміну мононітрату ($C_{12}H_{17}N_5O_4S$) в полівітамінних таблетках і капсулах та запропоновано її для внесення до Державної Фармакопеї України для контролю вмісту водорозчинних вітамінів в полівітамінних дієтичних добавках.

Провівши аналітичний контроль якості, доведено, що на сьогодні нагальною потребою стає упорядкування ринку дієтичних добавок, і,

насамперед, виявлення тих, які в своєму складі містять недозволені для застосування в ДД лікарські речовини і, таким чином, являють собою незареєстровані лікарські засоби, які відносяться до компетенції Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Також необхідно посилити контроль за порушенням вимог щодо маркування та реклами та забезпечити можливість контролю за перевищенням затверджених доз вітамінів, мінералів, тощо.

Аналіз отриманих результатів дозволяє стверджувати, що для виявлення фальсифікацій необхідно запровадити систему контролю ДД не тільки щодо показників безпеки, а і щодо підтвердження кількості активних складових. Окрім того, для видів ДД, де спостерігаються найбільші фальсифікації, необхідно ввести контроль щодо відсутності незаявлених фармацевтичних інгредієнтів, що є одним із шляхів підтвердження безпеки таких ДД.

В дисертаційній роботі показано, що посилення контролю за якістю та безпекою ДД – це єдиний шлях до збереження здоров'я населення України та основний етап в боротьбі з фальсифікованою продукцією. Визнання дієтичних добавок, які містять заборонені фармацевтичні інгредієнти фальсифікованими лікарськими засобами дає можливість Держлікслужбі запроваджувати адекватні міри контролю та призначати жорстку відповідальність за такі правопорушення. Необхідно впровадити реальну можливість підтвердження безпеки та якості ДД, наявних на ринку країни для забезпечення населення нашої країни якісною та безпечною продукцією.

З цією метою було сформульовано, розроблено та впроваджено нову статтю «Дієтичні добавки», яка враховує всі сучасні вимоги діючого законодавства та дає можливість проводити контроль якості та безпеки ДД всім зацікавленим сторонам (виробники, контролюючі органи, арбітражний контроль, тощо) за сучасними валідованими методиками з використанням єдиних фармакопейних стандартних зразків для отримання достовірних результатів випробвань. Дана стаття включає комплекс вимог щодо виробництва ДД та їх складу, де зазначено, які саме компоненти можуть

міститись в складі ДД, які до них всуваються вимоги та зазначені переліки вітамінів і мінералів, що можуть міститися у ДД. Визначено, що допустимі норми поживних та інших інгредієнтів (білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінералів та деяких біологічно активних речовин із встановленою фізіологічною дією на організм) зазначені в «Нормах фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії». Стаття встановлює вимоги до відбору проб ДД для проведення їх контролю якості та зазначає критерії якості інгредієнтів та допоміжних речовин ДД. В статті зазначені вимоги до упаковки ДД та їх стабільності.

Акти впровадження результатів дисертаційної роботи наведені в додатках Е, Ж, З.

Вдосконалена система контролю якості та безпеки ДД сприятиме упорядкуванню ринку дієтичних добавок шляхом виявлення продукції, яка в своєму складі містить недозволені для застосування в ДД лікарські речовини і, таким чином, являє собою незареєстровані лікарські засоби, які відносяться до компетенції Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Оновлена система дозволить впровадити проведення контролю якості і безпеки ДД з урахуванням вимог щодо підтвердження якісного та кількісного складу активних складових ДД.

Оновлена система передбачає посилення контролю за порушенням вимог щодо маркування та реклами та забезпечення можливості контролю за перевищенням затверджених доз вітамінів, мінералів, тощо. Оновлена нормативна база впроваджує реальну можливість підтвердження безпеки та якості ДД, наявних на ринку України, для забезпечення населення нашої країни якісною та безпечною продукцією.

ВИСНОВКИ

На підставі комплексних бібліографічних, соціологічних, статистичних та фізико-хімічних експериментальних досліджень узагальнено та науково обґрунтовано рішення актуальної наукової проблеми, яка полягає в удосконаленні системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок.

1. За матеріалами опитування та аналізу статистичних даних визначено мережу розповсюдження та рівень забезпечення населення України дієтичними добавками.

Встановлено, що щільність розміщення державних та приватних аптек, яка складає 4,6 – 6,6 одиниць на 10000 населення, забезпечує високий рівень доступності та безконтрольного і необмеженого придбання дієтичних добавок різного функціонального призначення.

2. Динамічні фізико-хімічні дослідження засвідчили наявність невідповідності складу дієтичних добавок задекларованій рецептурі, межі якої є різними для продукції, що надходить до аптечної мережі та до інших джерел продажу (спортзали, інтернет, тощо), що вказує на можливість виготовлення та розповсюдження фальсифікованої продукції.

3. Встановлено, що дієтичні добавки вживають 72% з числа опитаних респондентів, загальна кількість яких склало 200 осіб, різних за статтю, віком та охопленням регіонів України, що дозволило забезпечити репрезентативність вибірки. Очікуваний ефект від прийому дієтичних добавок відзначають 65% респондентів, серед жінок позитивний ефект реєструється у 78% опитуваних ($\chi^2=10,07$, $p=0,002$). Показано наявність зв'язку між місцем придбання дієтичних добавок (аптечна і позааптечна мережа) та отриманням очікуваного ефекту ($\chi^2=2,91$, $p=0,09$).

4. За результатами експериментальних досліджень та фізико-хімічних аналізів встановлено, що близько 63% зразків дієтичних добавок, залежно від функціонального призначення, містять в своєму складі не задекларовані компоненти. Шляхом вибіркового аналізу виявлено не заявлені інгредієнти та визначено ризики для здоров'я населення, найбільш небезпечними з яких є:

- в групі дієтичних добавок, призначених для зниження маси тіла виявлено незаявлений компонент сибутрамін, дія якого може спричиняти негативний вплив на серцево-судинну систему (тахікардія, підвищений артеріальний тиск), центральну нервову систему (головний біль, запаморочення), травну систему (нудоту, тощо);
- в групі дієтичних добавок, призначених для покращення еректильної функції виявлено незаявлений силденафіл, який за фармакологічними властивостями впливає на серцево-судинну систему (тахікардія, посилене серцебиття, інфаркт міокарда, стенокардія та ін.), нервову систему (головний біль, запаморочення, сонливість, судоми, тощо), органи зору (біль в очах, розлади зору, фотофобія та ін.);
- в групі дієтичних призначених для покращення засинання може бути присутній незаявлений компонент мелатонін, який здатний викликати головний біль, нудоту, блювоту, діарею, набряки.

5. За даними експериментальних та аналітичних досліджень розрахована ймовірність вживання населенням неякісних дієтичних добавок, яка в цілому складає 9,5%.

Найбільш високий рівень невідповідності реєструється:

- серед дієтичних добавок на рослинній основі (екстракт чорниці) - до 50%;
- серед дієтичних добавок для зниження маси тіла – до 29,4%;
- серед дієтичних добавок для покращення еректильної функції – до 50%;
- серед полівітамінних дієтичних добавок – до 37,0%.

6. Показано, що в сучасних умовах розповсюдження дієтичних добавок та безконтрольності їх придбання існує великий ризик відсутності очікуваного ефекту ДД ($RR=4,95$, $3,27 \div 6,62$, $p < 0,05$).

Особливо високий показник відсутності позитивного результату реєструється за умови придбання дієтичних добавок поза межами аптечної мережі ($RR=3,00$, $1,69 \div 4,31$, $p < 0,05$).

7. Обґрунтовані шляхи вдосконалення системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок в Україні, основними з яких є:

- впровадження реєстру дієтичних добавок;
- впровадження контролю продукції на споживчому ринку;
- регуляція розповсюдження дієтичних добавок в аптечній мережі;
- впровадження контролю шляхів реалізації дієтичних добавок;
- розробка та впровадження методів вибіркового контролю продукції на виробництві та в аптечній мережі.

8. Розроблено та запропоновано до використання методика визначення водорозчинних вітамінів групи В у полівітамінних дієтичних добавках у вигляді таблеток або капсул, яка дає можливість кількісно визначити зазначені компоненти в комплексних дієтичних добавках.

9. Для запобігання негативного впливу на здоров'я споживачів рекомендовано впровадити інформаційну мережу з висвітленням вимог якості та безпеки певних дієтичних добавок залежно від їх призначення та результатів контролю вмісту позарецептурних компонентів.

10. Запропоновано і передано до Державної Фармакопеї України сформульовану за матеріалами роботи статтю «Дієтичні добавки», яка окреслює єдині вимоги до дієтичних добавок, спрямовані на стандартизацію контролю якості та безпеки даної продукції. Стаття введена в дію з 01 липня 2020 року.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Тимченко О.В. Огляд законодавчих змін у сфері забезпечення якості дієтичних добавок в Україні / О.В. Тимченко А.Г. Котов // Фармаком. -2018. -№ 4. -С. 15-24
2. Тимченко О.В. Вопросы законодательного обеспечения качества диетических добавок в Европейском союзе / О.В.Тимченко А.Г. Котов // Фармаком. 2018. № 3. С. 19-29
3. Петренко А.С. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 1 /Петренко А.С., Пономарева М.Н., Суханов Б.П.// Вопр. питания. 2014. № 3. С. 32-40.
4. Система контроля безопасности пищевой продукции в Европейском союзе и Евразийском экономическом союзе / Сэдик Д., Ульбрихт К., Джаманкулов Н.// Торговая політика [Trade policy]. 2016. № 2/6. С. 41-83.46. Регламент (Regulation) № 1925/2006 Европейского парламента и Совета ЕС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32006R1925>, свободный. – Загл. с экрана(дата обращения 10.06.2018).
5. Проданчук М.Г. Проблеми безпечності біологічно-активних добавок / М.Г. Проданчук, А.Є. Подрушняк, Л.М. Данік, // Проблеми харчування. — 2004. —№ 2. —С. 3—10.
6. Закон України № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» / Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80>
7. Роман Ісаєнко: свіжий погляд на проблеми фармринку./Аптека 2019-№13 (1184) Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/496617>
8. Гичев Ю. Ю., Гичев Ю. П. Руководство по биологически активным пищевым добавкам – М.: Триада-Х, 2001. – 230 с.
9. Васильев А.В., Полоз Т.П. Лекарственные растения России — неиссякаемый источник для создания лечебно-профилактических препаратов и

биологически активных добавок //Вопр. мед. химии. —2000. —№2. —С. 101—109.

10. Деримедведь Л.В. БАДы на основе янтарной кислоты // Провизор. — 2000. № 13. С. 39-41.

11. Гоцуля Т.С. Дієтичні добавки у фармації //Т.С. Гоцуля, А.В. Самко, В.В. Галиця //Запорожский медицинский журнал. 2011. Т. 13, № 2. С.33-37.

12. Тутельян В. А. Стратегия разработки, применения и оценки эффективности биологически активных добавок к пище // Вопр. питания. — 1996. —№ 6. —С. 3—10.

13. Ekhard E., Ziegler L., Filer I. Present Knowledge in nutrition, ILSI Press, Washington D.C.

14. Зубар Н. М. Основи фізіології та гігієни харчування: Підручник. — К.: Центр учбової літератури, 2010. — 336 с.

15. Н.В.Останіна Реєстрація дієтичних добавок в Україні / Н. В. Останіна, Н. М. Очеретяна, О. М. Кузнецова // Фармацевтичний журнал. - 2013. - № 2. - С. 96-104

16. Депураліна, В. Д. Дієтична добавка чи лікарський засіб? / В. Д. Депураліна, Лук'янчук, І. І. Тернинко // Фітотерапія. - 2010. - № 3. - С. 39-42.

17. Карпенко П.О. Особливості харчування та здоров'я / П. О. Карпенко, Н. О. Мельничук, Л. В. Пешук // Журнал практичного лікаря : спеціалізоване інформаційне видання. - 2004. - № 5/6. - С. 12-14

18. Карпенко П.О. Продукти функціонального призначення та проблеми щодо їх визначення / П. О. Карпенко та ін. // Журнал практичного лікаря : спеціалізоване інформаційне видання. - 2009. - № 2/3. - С. 51-53

19. Пилат Т.П. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение) / Т.П. Пилат, А.А. Иванов— М.: Авваллон, 2002. — 710 с.

20. Мезенцева Н.І., Батиченко С.П., Мезенцев К.В. Захворюваність і здоров'я населення в Україні: суспільно-географічний вимір: Монографія. — К.: ДП «Прінт Сервіс», 2018. — 136 с.

21. Корзун В.Н. «Проблема мононутрієнтів у харчуванні населення України та шляхи її вирішення / В.Н. Корзун, І.П. Козярин, А.М. Парац, В.В. Шкуро, Т.В. Болохнова, Т.О. Цибенко //Проблеми харчування.-2007- т.1 - С. 5-11.
22. Пономарьов П.Х., Сирохман І.В. Безпека харчових продуктів та продовольчої сировини; —К., 1999. —265 с.
23. В.І. Вдовиченко Парадокси терапії біологічно активними, або дієтичними, добавками/ В.І. Вдовиченко, Т.В.Острогляд//Раціональна фармакотерапія. -2017.-№2(43).-с. 18-21
24. Cohen P.A. The supplement paradox. Negligible benefits, robust consumption // JAMA. – 2016. – Vol. 316. – P. 1453-1454.
25. Kantor E.D., Rehm C.D., Du M. et al. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2002 // doi: 10.1001/jama/2016.14403.
26. Kuszak A.J., Hopp D.C., Williamson J.S. et al. Approaches by the US National institutes of health to support rigorous scientific research on dietary supplements and natural products // Drug Test Anal. – 2016. – Vol. 8. – P. 413-417.
27. The Frequency and Characteristics of Dietary Supplement Recalls in the United States //(10). P. 929-930.
28. Гулич М. П. Что такое БАДы — пища XXI века или лекарства? / М. П. Гулич // Здоров'я України. — 2001. — № 8. — С. 12–15
29. Товарознавство продуктів функціонального призначення : навч. посібник /А. А. Дубініна, Т. М. Летуца, М. О. Янчева, В.О. Віннікова та ін./ Харків. : ХДУХТ, 2015. – 189 с.
30. Сирохман І. В. Товарознавство харчових продуктів функціонального призначення: навч. пос. для студ. вищ. навч. закл. / І. В. Сирохман, В. М. Завгородня. —К.: Центручбової літератури, 2009. —544 с.
31. Кривенок в. Биологически активные добав-ки к пице: взгляд авторитетного ученого / в. Кривенок // Провизор. — 2002. — № 4. — С. 18–25.
32. Илларионова Е.А. Парафармацевтики: учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России,

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. –Иркутск : ИГМУ, 2014. –29с.

33. Казаков Г.П. Погляд експертів на питання якості та безпеки біологічно активних добавок на вітчизняному ринку / Г. П. Казаков, К. М. Даньшина, В. О. Грудько // Провизор. – 2010. - № 22.

34. Корнієнко О. М., Радзимінська О. Б. Ретроспективний аналіз ринку вітамінно-мінеральних комплексів / Мат. VI науково-практичної конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 10–11 листопада 2016 р., м. Тернопіль. – С. 287–288.

35. Bailey R. L., Fulgoni V. L., Keast D. R., Dwyer J. T. Dietary supplement use is associated with higher intakes of minerals from food sources. // Am. J. Clin. Nutr. –2011. – V. 94. – P. 1376–1381. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.020289>

36. Haneef J. Analytical methods for the detection of undeclared synthetic drugs in traditional herbal medicines as adulterants / Haneef J., Shaharyar M., Husain A. et al. // Drug Test Anal. 2013. Vol. 5 (8). P. 607-613.

37. Yamamoto M. Degradation Index for quality evaluation of commercial dietary supplements of bilberry extract/Yamamoto M., Yamaura K., Ishiwatari M. et al.// J Food Sci. 2013. Vol. 78 (3). S 477-483.

38. Уваров М. Г. Позиціонуємо БАД // Фармацевтичний вестник.— 2004.— № 26 (347).

39. Малініна Н. Порядок обігу дієтичних добавок, які вміщують у своєму складі харчові добавки, а фармацевтичному ринку України// Малініна Н., Євтушенко О. Траектория Науки. Path of Science. 2017. Vol. 3, № 5. Режим доступу: <http://pathofscience.org/index.php/ps/article/view/329>.

40. Дослідження сучасного стану ринку вітамінних засобів в Україні / І. Я. Городецька, О. Б. Блавацька // Фармацевтичний журнал. — 2019. Т.74, № 5. С. 3-11.

41. Дослідження фармацевтичного сегменту ринку спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження / І.Я. Городецька, І.Л.Чухрай, І.М. Марків// Український медичний альманах. 2012. Том 15, № 6. С. 36-38.

42. Сметаніна К.І./ Фармацевтичні аспекти профілактичного використання біологічно активних добавок рослинного походження /К.І. Сметаніна, О.В. Рибак // Запорожский медицинский журнал. 2011. Т. 13, № 4. С.72-75.

43. Кобзар А.Я./Харчові добавки:віддалена загроза/Кобзар А.Я., Корзун В.Н., Карандєєва Н.І., Дзєба Є.О –// Довкілля та здоров'я. - 2013. - № 1. - С. 70-74.

44. Супрун Э. Лекарства и биологически активные добавки: современный взгляд на оценку соотношения эффективность/безопасность/ Е. Супрун// Здоров'я України. 2018. № 3 (424). С. 22-25.

45. Опыт регулирования рынка БАД, пищевых и диетических добавок в мире./Аптека 2004- №10 (431) Режим доступа: <http://www.https://www.apteka.ua/article/15108>

46. Губін , І. АНАЛІЗ НОРМАТИВНОЇ БАЗИ В СФЕРІ ЯКОСТІ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК/Губін Ю.І., Спиридонова Н.В., Корогодіна Т.О./ Режим доступа: <http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/16013/1/178-179.pdf>

47. Впервые за 25 лет FDA модернизирует надзор за диетическими добавками./Аптека 2019- 13 лютого - Режим доступа : <https://www.apteka.ua/article/490129>

48. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements // Official Journal of the European Communities (12.07.2002). L183. – P. 51-57. URL : https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Consol2002_46.pdf

49. Регламент (Regulation) № 1925/2006 Европейского парламента и Совета ЕС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://eur->

lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32006R1925, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 10.06.2018).

50. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 48 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/ EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&from=EN>, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 10.09.2018).

51. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM). Quality guide for food supplements Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/File/Publikace/EHPM_quality.pdf

52. Quality guide for food supplements. Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU / European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM)// Режим доступа: http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/File/Publikace/EHPM_quality.pdf,

53. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series / Brown A.// Food and Chemical Toxicology. 2017. Vol. 107. P. 449-471.

54. Project BELFRIT/ Cousyn G., Dalfr S., Scarpa B. et al.// European Food and Feed Law Review. 2013. Vol. 8, № 13. P. 187-196

55. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. Discussion Paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs // Режим доступа:

https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-vitamins_minerals-discus_paper_amount_vitamins_en.pdf

56. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM). Quality guide for food supplements. Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU // Режим доступа: http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/File/Publikace/EHPM_quality.pdf

57. Quality guide. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers// Режим доступа: <https://www.ehpm.org/attachments/article/117/EHPM%20Quality%20Guide%20101214.pdf>

58. Мнушко, З. Н. & Сотникова, Н. В. (2005). Регулирование оборота биологически активных добавок в Украине и за рубежом. Провизор, 11, 9–14

59. Карагодин В. П. Российский рынок БАД: чтобы судить, надо знать // Фармацевтический вестник.— 2003.— № 32 (311)

60. Диетические добавки - место в Государственной Фармакопее Украины // Аптека. 2012. Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/152990>

61. Останіна Н. Створення додаткового розділу "Дієтичні добавки" Державної Фармакопеї України - шлях до забезпечення населення України якісною продукцією / Н. В. Останіна, О. М. Кузнецова // Фармацевтичний журнал. - 2013. - № 1. - С.16-20.

62. Геращенко І. Дієтичні добавки: доцільність вивчення питань щодо їх аналізу та контролю якості на додипломному етапі підготовки провізорів / І.І Геращенко, О.Ю. Коновалова, Т.К. Шураєва, О.Ю. Шевчук // Фітотерапія. - 2013. - № 1. - С. 80-82. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Fch_2013_1_22.pdf

63. Бредікін, Л. Чому українську продукцію в ЄС не вважають безпечною / Л. Бредікін, М. Самаріна // Пропозиція. - 2011. - № 7. - С. 126-127

64. Вдовенко, Н. Перспективи виробництва екологічно чистої продукції на Україні: погляд на проблему / Н. Вдовенко// Культура безпеки, екології та здоров'я. - 2011. - № 10. - С. 30-33.

65. Закон України №1602-VII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80>

66. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 1114 від 19.12.2013 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок»// Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13>

67. Наказ МОЗ України № 1073 від 03.10.2017 року затверджені «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії»// Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17/conv>

68. Наказ МОЗУ № 368 від 13.05.2013 «Державні гігієнічні правила і норми (ДГПіН) «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах»// Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0774-13>

69. Постанова КМУ 767 від 7 серпня 2013 року «Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок та їх державної реєстрації» Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/767-2013-%D0%BF>

70. Гребенюк, М. Правове регулювання фізіологічних норм харчування як основи забезпечення продовольчої безпеки / М. Гребенюк // Право України. - 2010. - № 6. - С. 154-160.

71. К оценке препаратов традиционной медицины растительного происхождения в Армении [Електронний ресурс] / Э. А. Амроян, Л. Казарян, А. А. Айрапетян, Е. А. Мелконян и др. - Режим доступу: <http://www.medlib.am/articles/Amroyan%28AMRJ-6%29.pdf>

72. Немченко, А.С. Дослідження проблеми застосування біологічно-активних добавок в Україні / А. С. Немченко, В. І. Міщенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2009. - № 1 (3).

73. Казаков, Г.П. Погляд експертів на питання якості та безпеки біологічно активних добавок на вітчизняному ринку / Г. П. Казаков, К. М. Даньшина, В. О. Грудько // Провизор. – 2010. - № 22.

74. Zbigniew Fijałek. Rola Narodowego Instytutu Leków w zapewnieniu jakości i bezpieczeństwa produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Electronic resource) : Narodowego Instytutu Leków w Warszawie // Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów 2010. - Vol.3. - P. 259–270. – Mode of access: <http://www.pmurz.rzeszow.pl/PDF/2010/3/02z32010.pdf>

75. В Польше вводят налог на рекламу диетических добавок [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/528243>, вільний. – Загол. з екрана (дата звернення 13.10.2020).

76. Польша: максимальные суточные дозы ингредиентов диетических добавок [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/528279>, вільний. – Загол. з екрана (дата звернення 13.10.2020).

77. Wood L. Breakfast cereal sampling study for nutritional elements/Wood L.J., Lippa K.A., Phillips M.M. et al.// Anal Bioanal Chem. 2013. Vol. 405 (13). 569-78.

78. Ziv Harel The Frequency and Characteristics of Dietary Supplement Recalls in the United States / Ziv Harel , Shai Harel, Ron Wald et al. // JAMA Intern Med. 2013. Vol. 173

79. Cho S.H. Monitoring of 35 illegally added steroid compounds in foods and dietary supplements / Cho S.H., Park H.J., Lee J.H. et al.// Food Addit Contam. Part A. Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2014. Vol. 31(9). P. 1470-1475.

80. Garsia-Casarin M.L., Wambogo E.A., Regan K.S., Davis C.D. Dietary supplement research portofolio at the NIH, 2009-2011 // J. Nutr. – 2014. – Vol. 144. – P. 414-418.

81. Neuhouser M.L., Wassertheil-Smoller S., Thompson C. et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 294-304.

82. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 39-51

83. Що таке БАДи і чи корисні вони для здоров'я/ У. Супрун// - 2 жовтня 2018 Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/health/scho-take-badi-i-chi-korisni-voni-dlja-zdorovja>

84. Turner R.B., Bauer R., Woelkart K. et al. An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 341-348.

85. Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A. et al. Effectiveness of St John's wort in major depression // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1978-1986.

86. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 39-51.

87. Забезпечення безпечності і якості аграрної та харчової продукції відповідно до вимог Угоди про асоціацію/ Київ-2018 Режим доступу: <https://www.civic-synergy.org.ua/wp-content/uploads/2018/04/Zabezpechennya-bezpechnosti-i-yakosti-agrarnoyi-ta-harchovoyi-produktsiyi-vidpovidno-do-vymog-Ugody-pro-asotsiatsiyu.pdf>

88. US Food and Drug Administration. Dietary supplements – adverse event reporting. [http://www.fda.gov/Food/Dietary Supplements / ReportAdverseEvent/](http://www.fda.gov/Food/Dietary%20Supplements/ReportAdverseEvent/). Accessed September 20, 2016.

89. Simultaneous microdetermination of bosentan, ambrisentan, sildenafil, and tadalafil in plasma using liquid chromatography / tandem mass spectrometry for pediatric patients with pulmonary arterial hypertension / Y. Yoshinari, M. Tomatsuri, H. Hayashi, K. Hirai et al., // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2014. Vol. 89. P. 227-23215.

90. Zell-Kanter M., Quigley M.A., Leikin J.B. Reduction in ephedra poisonings after FDA ban // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2172-2174.

91. Tanvetayanon T., Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 150-157.

92. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 795-808.

93. Панасюк, Н. Фізико-хімічні дослідження органічних катіонів водорозчинних вітамінів групи В та біотину [Електронний ресурс] / Н. Панасюк, В. Ткач // *Вісник Львівського університету. Сер. : Хімічна.* - 2014. - Вип. 55(1). - С. 213–225.

94. Гризодуб, А.И. Стандартизованная процедура валидации методик атомно-абсорбционного количественного определения лекарственных средств в варианте калибровочного графика // А.И. Гризодуб, О.Л. Левашова, Г.И. Борщевский // *Фармаком.* 2011. № 4. С. 5-26.

95. USP 35 - NF30throught First Supplement/ US Pharmacopeia Convention Rockville MD, 2012

96. Спиридонов, С.В. Кількісне визначення основних груп речовин в гранулах на основі лікарської рослинної сировини для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту [Електронний ресурс] / С. В. Спиридонов, А. Г. Котов // *Аннали Мечниковського інституту.* - 2014. - № 4. - С. 39-43. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/ami_2014_4_7.pdf

97. Сучасні методи аналізу в контролі якості БАД [Електронний ресурс]: - Режим доступу: <http://vertex.ua/ua/articles/sovremennyye-metodyi-analiza-v-kontrole-kachestva-bad.html>

98. Абрамов В. І., Арутюнов В. Х. Методологія системного підходу та наукових досліджень (дослідницькі та інноваційні процеси в державній службі): Навч.-метод. посіб. для самост. вивч. дисц. — К.: КНЕУ, 2005. — 178 с.

99. Ядов В.А. Социологические исследования: методология, программа, методы/ В.А. Ядов//Москва: Наука,1987 - 266.

100. Реєстр місць провадження діяльності з оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ (сайт Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pub-mex.dls.gov.ua/TradeLicense/TradeLicenseList.aspx> – Загол. з екрана (дата звернення 22.10.2019)

101. Аптечный рынок Украины по итогам I кв. 2019 г.: Helicopter View [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/498776>, вільний . – Загол. з екрана (дата звернення 22.09.2019).

102. Чисельність населення (за оцінкою) на 1 вересня 2019 року та середня чисельність у січні-серпні 2019 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2019/ds/kn/kn_u/kn0819_u.html), вільний . – Загол. з екрана (дата звернення 22.09.2019).

103. Конверський А.Є. Основи методології та організації наукових досліджень : навчальний посібник / [за ред. А. Є. Конверського]. – К.: Центр учбової літератури, 2010. – 352 с.

104. Каламбет С.В. Методологія наукових дослідень: навч. посібник/ С.В. Каламбет, С.І. Іванов, Ю.В. Півняк – Дн-вськ: Вид-во: Маковецький, 2015 – С. 191.

105. Готлиб А.С. Введение в социологическое исследование. Качественный и количественный подходы. Методология. Исследовательские практики / А.С. Готлиб .- 3-е изд. - Москва : ФЛИНТА, 2014 .- 382 с.

106. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. — Таллинн: RNE, 1996. – 122 с.

107. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных : Моногр. / М. Ю. Антомонов. - К., 2006. - 558 с. - Библиогр.: с. 532-539

108. Роль системи управління якістю в лабораторіях, які здійснюють контроль якості продукції / Останина Н.В., Брязкало В.В., Кузнецова Е.М.,

Лысенко Ю.И. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2011. Вип. 57. С. 435-438.

109. Роль информационных технологий при внедрении стандартов ДСТУ ISO/IEC 17025 и ДСТУ ISO 9001 в лабораториях по контролю качества лекарственных средств в Украине / Останина Н.В., Кузнецова Е.М., Очеретяная Н.Н., Брязкало В.В., Череменко А.Н. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2011. Вип. 58. С. 437-441.

110. Забезпечення належної якості результатів випробувань в лабораторіях з контролю якості продукції / Кузнецова О.М., Останіна Н.В., Очеретяна Н.М., Череменко А.М. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 6. С. 26-30.

111. Автоматизація розрахунку невизначеності вимірювань в лабораторії з контролю якості лікарських засобів /Останіна Н.В., Череменко А.М., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2012. Вип. 60. С. 376-378.

112. Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної та біологічної природи у біологічно активних добавках. Гігієнічні нормативи ГН 4.4.8.073—2001.

113. Брулевич В.В. Безпечність харчових продуктів за законодавством України та Європейського Союзу/ В.В. Брулевич // Судова апеляція. – 2016. - №.2(43). - С.75-82.

114. Стерн К.И. Малкова Т.Л. Разработка и валидация методики количественного определения производных сибутрамина в биологически активных добавках// Судебно-медицинская экспертиза. — М., 2016 — №5. — С. 39-43.

115. Суханова А.М., Перова И.Б., Родионова Г.М., Эллер К.И., Гегечкори В.И. Использование сибутрамина в лекарственных препаратах и бад к пище

анорексигенного действия (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019;8(1):97-101.

116. Quantitative analysis of sildenafil and desmethylsildenafil in human serum by liquid chromatography–mass spectrometry with minimal sample pretreatment / Abdel Chahbouni, Arno Sinjewel, Eleonora L. Swart // *Journal of Chromatography B* – 2008. - Vol. 876. - Issue 2. – P.283-287.

117. Simultaneous determination of sildenafil and its active metabolite UK-103,320 in human plasma using liquid chromatography–tandem mass spectrometry / J Kim, H Ji, SL Kim et al // *Original Research Article Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2013 - Vol. 32, Issue 2 - P. 317-322.

118. Identification of sildenafil, tadalafil and vardenafil by gas chromatography–mass spectrometry on short capillary column / C. Man, N. Md Nor, R. Lajis, G. Harn // *Journal of Chromatography A*. – 2009 - Vol. 1216, Issue 47, 20 - P. 8426-8430.

119. Yoshinari Y. Simultaneous microdetermination of bosentan, ambrisentan, sildenafil, and tadalafil in plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry for pediatric patients with pulmonary arterial hypertension / Yoshinari Y., Tomatsuri M., Hayashi H., Hirai K. et al // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014. Vol. 89, P. 227-232.

120. Napolitano J.G. The tandem of full spin analysis and qHNMR for the quality control of botanicals exemplified with Ginkgo biloba/ Napolitano J.G., Gödecke T., Rodríguez-Brasco M.F // *Nat Prod*. 2012. Vol. 75(2). P. 238-48.

121. Simultaneous microdetermination of bosentan, ambrisentan, sildenafil, and tadalafil in plasma using liquid chromatography / tandem mass spectrometry for pediatric patients with pulmonary arterial hypertension / Y. Yoshinari, M. Tomatsuri, H. Hayashi, K. Hirai et al // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2014 - Vol. 89, P. 227-232.

122. Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: Analytical techniques and challenges. /Patel D.N., Li L., Kee C.L. et al. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014. Vol. 87. P. 176– 190

123. Popescu A.M. Detection by gas chromatography-mass spectrometry of adulterated food supplements / Popescu A.M., Radu G.L., Onisei T. et al.// Romanian Biotechnological Letters. 2014. Vol. 19. № 4. P. 9485-9492.

124. Vaclavik L. Mass spectrometric analysis of pharmaceutical adulterants in products labeled as botanical dietary supplements or herbal remedies: a review/Vaclavik L., Krynitsky A.J., Rader J.I.// Anal Bioanal Chem. 2014. Vol. 406 (27). P. 6767-6790.

125. Останіна Н.В. Кузнецова О.М. Ніколаєва Я.Ю. /Роль дієтичних добавок в харчуванні населення і стан контролю їх безпечності та якості в умовах сьогодення// Науковий симпозиум під час XVII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства/ м. Полтава, 14-16 листопада 2019 <https://drive.google.com/file/d/1EF7dsZVXzM7IUUnhYiCHohIQ12mQK9uwB/view>

126. Останіна Н.В., Кузнецова О.М. Роль дієтичних добавок для харчування людей та стан контролю їх безпеки та якості для споживання на сучасному етапі. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2019. Вип. 69. С. 185-191.

127. Кузнецова О.М., Останіна Н.В, Вивчення та аналіз ситуації щодо споживання дієтичних добавок населенням України Медичні перспективи № 3, 2020 рік.

128. Останина Н.В., Кузнецова О.М. Важливі аспекти управління сумнівними результатами в лабораторії з контролю якості лікарських засобів. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (десяті марзєєвські читання). Київ, 2014. Вип. 14.

129. Levin M., Ostanina N., Gumeniuk O., Meleshko R., Tereshchenko O., Nikolaieva Y., Brytsun V., Tarasenko N., Savina N., Kuznetsova O., Ocheretiana N., Cheremenko A., Briazkalo V., Bykov S. / Development of simple and fast UV-method for the quantitative determination of mometasone furoate in a large number of metered doses of an aqueous nasal spray of mometasone furoate // Heliyon, 2019, Vol.5(11), e02748 ([https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(19\)36408-4](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(19)36408-4))

130. Брицун В.М., Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Систематизація інформації з наркотичних та психотропних препаратів, які використовуються в лікарських засобах. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 205-206.

131. Опыт использования функциональных пищевых продуктов и диетических добавок в питании/ Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Лисенко Ю.І., Корзун В.Н.// Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції «Функціональні харчові продукти – харчові добавки- як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань - (11-12 квітня 2013 р.).–Х.:Вид-во «ЕСЕН», 2013.-311 с.

132. Визначення цианокобаламіну в дієтичних добавках / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Брязкало В.В. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 222-223.

133. Визначення водорозчинних вітамінів групи В в дієтичних добавках / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Черемченко А.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзеєвські читання). Київ, 2016. Вип. 16. С. 223-225.

134. Контроль якості продукції /Останіна Н.В., Брязкало В.В., Кузнецова Е.М., Лисенко Ю.І. та ін. Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики: зб. наук. праць. К., 2011. С. 324-337.

135. Деякі аспекти контролю якості продукції на основі досвіду роботи лабораторії контролю якості продукції / Останіна Н.В., Левін М.Г., Кузнецова О.М., Брязкало В.В., Немчінова І.В. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2012. Вип. 63. С. 351-359.

136. Кузнецова О.М., Останіна Н.В., Відносні ризики застосування дієтичних добавок на основі даних незалежного опитування населення Довкілля та здоров'я. № 3, 2020 рік.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

– у наукових фахових виданнях України:

1. Роль системи управління якістю в лабораторіях, які здійснюють контроль якості продукції / Останіна Н.В., Брязкало В.В., Кузнецова Е.М., Лысенко Ю.И. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2011. Вип. 57. С. 435-438.

2. Роль информационных технологий при внедрении стандартов ДСТУ ISO/IEC 17025 и ДСТУ ISO 9001 в лабораториях по контролю качества лекарственных средств в Украине / Останіна Н.В., Кузнецова Е.М., Очеретяная Н.Н., Брязкало В.В., Череменко А.Н. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2011. Вип. 58. С. 437-441.

3. Автоматизація розрахунку невизначеності вимірювань в лабораторії з контролю якості лікарських засобів /Останіна Н.В., Череменко А.М., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2012. Вип. 60. С. 376-378.

4. Деякі аспекти контролю якості продукції на основі досвіду роботи лабораторії контролю якості продукції / Останіна Н.В., Левін М.Г., Кузнецова О.М., Брязкало В.В., Немчінова І.В. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2012. Вип. 63. С. 351-359.

5. Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Вивчення та аналіз ситуації щодо споживання дієтичних добавок населенням України. Медичні перспективи № 3, 2020 рік, с.

6. Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Відносні ризики застосування дієтичних добавок на основі даних незалежного опитування населення. *Довкілля та здоров'я*. № 3, 2020 рік, с.

**- у виданнях, які входять до наукометричних баз даних,
та в міжнародних фахових виданнях:**

7. Levin M., Ostanina N., Gumeniuk O., Meleshko R., Tereshchenko O., Nikolaieva Y., Brytsun V., Tarasenko N., Savina N., Kuznetsova O., Ocheretiana N., Cheremenko A., Briazkalo V., Bykov S. / Development of simple and fast UV-method for the quantitative determination of mometasone furoate in a large number of metered doses of an aqueous nasal spray of mometasone furoate // *Heliyon*, 2019, Vol.5(11), e02748 ([https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(19\)36408-4](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(19)36408-4))

- в інших наукових виданнях:

8. Контроль якості продукції /Останіна Н.В., Брязкало В.В., Кузнецова Е.М., Лисенко Ю.І. та ін. *Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики: зб. наук. праць*. К., 2011. С. 324-337.

9. Забезпечення належної якості результатів випробувань в лабораторіях з контролю якості продукції / Кузнецова О.М., Останіна Н.В., Очеретяна Н.М., Черемченко А.М. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 6. С. 26-30.

10. Останіна Н.В., Очеретяна Н.М., Кузнецова О.М. Реєстрація дієтичних добавок в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 2. С. 96-104.

11. Останіна Н.В., Кузнецова О.М. Створення додаткового розділу "Дієтичні добавки" Державної Фармакопеї України – шлях до забезпечення населення України якісною продукцією. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 1. С. 16-20.

12. Проблема дискримінації компонентів проби на прикладі визначення домішок методом газової хроматографії / Останіна Н.В., Левін М.Г., Стрельченко І.А., Кузнецова О.М., Черемченко А.М. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2014. Вип. 64. С. 379-386.

13. Останіна Н.В., Кузнецова О.М. Роль дієтичних добавок для харчування людей та стан контролю їх безпеки та якості для споживання на сучасному етапі. *Гігієна населених місць* : збірник наукових праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. Київ, 2019. Вип. 69. С. 185-191.

- тези доповідей:

14. Опыт использования функциональных пищевых продуктов и диетических добавок в питании/ Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Лисенко Ю.І., Корзун В.Н.// Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції «Функціональні харчові продукти – харчові добавки- як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань - (11-12 квітня 2013 р.).–Х.:Вид-во «ЕСЕН», 2013.-311 с.

15. Визначення ціанокобаламіну в дієтичних добавках / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Брязкало В.В. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзєєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 222-223.

16. Визначення водорозчинних вітамінів групи В в дієтичних добавках / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Черемченко А.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзєєвські читання). Київ, 2016. Вип. 16. С. 223-225.

17. Останина Н.В., Кузнецова О.М. Важливі аспекти управління сумнівними результатами в лабораторії з контролю якості лікарських засобів. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (десяті марзєєвські читання). Київ, 2014. Вип. 14.

18. Кузнецова О.М. Регламентация процесу аналітичної обробки замовлень та управління сумнівними результатами в державній лабораторії з контролю якості лікарських засобів ДУ ІГМЕ НАМНУ. Семінар: “Зовнішні чинники розвитку фармацевтичного ринку»

19. Брицун В.М., Кузнецова О.М., Останіна Н.В. Систематизація інформації з наркотичних та психотропних препаратів, які використовуються в

лікарських засобах. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзєєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 205-206.

20. Особливості використання програмного забезпечення для розрахунків в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів у відповідності до сучасних вимог / Останіна Н.В., Брязкало В.В., Череменко А.М., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (дванадцяті марзєєвські читання, м. Київ, 20-21 жовтня 2016 р.). Київ, 2016. Вип. 16. С. 220-221.

21. Розробка нових підходів до вибору генеричних препаратів для лікування населення України / Останіна Н.В., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М., Лисенко Ю. І., Череменко А.М. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України* : збірка тез доповідей наук.-практ. конф. (чотирнадцяті марзєєвські читання, м. Київ, 11-12 жовтня 2018 р.). Київ, 2018. С. 22-23.

22. Останіна Н.В. Кузнецова О.М. Ніколаєва Я.Ю. /Роль дієтичних добавок в харчуванні населення і стан контролю їх безпечності та якості в умовах сьогодення/ Науковий симпозиум під час XVII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства/ м. Полтава, 14-16 листопада 2019 <https://drive.google.com/file/d/1EF7dsZVXzM7IUyhYiCHohIQ12mQK9ywB/view> (дата звернення: 01.12.2019)

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- семінари «Поводження з дієтичними добавками в Україні» (Київ, 2011 (3 семінари), 2012 (2 семінари), 2013 (2 семінари));
- семінар «Требования к лабораториям контроля качества в свете требований ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 Київ, 2013 р.;
- семінар «Шляхи забезпечення належного контролю якості лікарських засобів та дієтичних добавок на сучасному етапі розвитку ринку України.», Київ, 2013 р., на семінарі: “Зовнішні чинники розвитку фармацевтичного ринку” Куба, 2014 р.;
- семінар-практикум «Обращение диетических добавок и косметических средств в Украине ». Київ, 2014 р.;
- семінар-практикум «Обязательная регистрация диетических добавок в Минздраве: как действовать заявителям после» Київ, 2014 р.;
- семінар-практикум «Дієтичні добавки: встановлення вимог до якості, маркування, сертифікація» Київ, 23 травня 2018 р.;
- семінар «Впровадження управління ризиками в фармацевтичній галузі на прикладі лабораторії з контролю якості лікарських засобів», Київ, 2019 р.;
- навчальний семінар «Дієтичні добавки. Встановлення вимог до якості, маркування, сертифікація» Київ, 2019 р.;
- науково-практична конференція “Актуальні питання громадського здоров’я та екологічної безпеки України”, Київ, 17-18 жовтня 2019 р.;
- навчальний семінар «Актуальні питання якості дієтичних добавок» Київ, 2019 р.;
- науковий симпозиум XVII З’їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (м. Полтава, 2019 р.);
- форум Медико-правовий форум “Конституційні засади медичної реформи в Україні”, м.Харків, 2019 р.;

- круглий стіл на тему: “Кримінальна відповідальність та інші заходи кримінально-правового характеру за злочини у сфері медичної і фармацевтичної діяльності”, м.Харків, 2019 р.;

- інтернет-конференція "Правові засади епідеміологічної безпеки: виклики та перспективи", квітень, 2020 р.

ДОДАТОК В

Анкета «Опитування населення щодо вивчення застосування дієтичних добавок»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГРО МАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ім. О.М.МАРЗЄЄВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ "



Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів

вул. Попудренка, 50, м. Київ, 02094

380 (44) 513-71-33; +380 (44) 292-14-17; +380 (44) 292-14-21 (факс); E-mail: druglab@ukr.net

АНКЕТА

Вивчення застосування дієтичних добавок

1. **Загальна інформація**
Ваш вік (років)
2. **Стать**
Жінка Чоловік
3. **Чи доводилось вам вживати дієтичні добавки?**
 так ні
4. **Чим Ви керувались при виборі дієтичної добавки?**
 призначенням лікаря порадою провізора аптеки
 власним досвідом інформацією отриманою з інтернету
 за порадою знайомих, родичів інше (зазначити)
5. **Чи маєте Ви проблеми зі здоров'ям?**
 немає маю невеликі проблеми є проблеми
6. **Де Ви купували дієтичні добавки?**
 аптека спеціалізований відділ в магазині мережевий маркетинг
 інтернет-магазин інше
7. **Дієтичні добавки яких груп приймались Вами?**
 полівітамінні ДД ДД для зниження маси тіла
 пробіотики ДД для покращення еректильної функції
 ДД для покращення зору ДД для підвищення імунітету
 ДД для опорно-рухального апарату інше
8. **Зазначте будь-ласка, чи відмічались у Вас будь-які позитивні ефекти при прийомі дієтичних добавок?**
 так ні
9. **Зазначте будь-ласка, чи відмічались у Вас будь-які негативні ефекти при прийомі дієтичних добавок?**
 так ні
10. **Чи отримали Ви очікуваний ефект від прийому дієтичної добавки?**
 так ні

ДОДАТОК Г

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Державного підприємства
«Український науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів»

проф. Гризодуб О.І.



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Загальна стаття «Дієтичні добавки» в Державній Фармакопеї України (ДФУ)

2. Установа - розробник, юридична адреса, ПП авторів розробкиДержавна установа «Інститут громадського здоров'я ім.О.М.Марзеева
Національної академії медичних наук України»

Адреса: 02660, м. Київ – 94, вул. Попудренка, 50.

Автори: Останіна Н.В., Корзун В.Н., Кузнецова О.М., Очеретяна Н.М.,
Лисенко Ю.І., Брязкало В.В., Череменко А.Н., Фузік Є.М., Гинкул І.Г.**3. Місце впровадження (установа, юридична адреса)**Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів»

Адреса: 61085, Харків, ул. Астрономічна 33

4. Строки впровадження

01.03.2012 - 01.10.2015

5. Ефективність впровадження пропозиції

Вперше в Україні створено окремий розділ ДФУ «Дієтичні добавки» до якого включено загальну статтю «Дієтичні добавки», що надасть змогу стандартизувати вимоги до якості дієтичних добавок в Україні. Загальна стаття «Дієтичні добавки», включена до 2-го видання ДФУ, том 3.

6. Зауваження та рекомендації

Відсутні.

Відповідальний за впровадження (ПП)

Зав. лабораторією з контролю якості продукції

Останіна Н.В.

ДОДАТОК Д

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ
ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"



STATE SERVICE OF UKRAINE
ON MEDICINES
AND DRUGS CONTROL
STATE ENTERPRISE
"UKRAINIAN SCIENTIFIC
PHARMACOPEIAL CENTER
FOR QUALITY OF MEDICINES"

61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33. [http:// www.sphu.org](http://www.sphu.org), E-mail: phukr@phukr.kharkov.ua
Тел. +38 099 2932583 ФСЗ, +38 050 4056222 ППТ, +38 099 1800602 ЛФА, +38 099 1800603 гр. біол. методів,
+38 099 1800601 бухгалтерія, +38 099 1800604 відділ кадрів

Від 18.06.2020 № 11/879-5
На _____ № _____

Акт про участь у розробці проекту загальної статті до ДФУ 2.4 «Дієтичні
добавки^N»

Останіна Н.В., Кузнецова О.М (Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М.Марзеева Національної Академії медичних наук України), у складі групи по розробці національних статей і монографій під керівництвом начальника відділу ДФУ д.фарм.н., с.н.с. Котова А.Г., брали участь в наукових дослідженнях щодо вивчення можливості перегляду і оновлення загальної статті ДФУ «Дієтичні добавки^N» на основі сучасних вимог і відповідно до вимог законодавства України.

В результаті був розроблений проект загальної статті до ДФУ 2.4 «Дієтичні добавки^N», яка, після введення в дію, надасть змогу стандартизувати вимоги до дієтичних добавок та виконувати контроль їх якості та безпеки за фармакопейними методами з використанням фармакопейних стандартів.

Директор державного підприємства
«Український науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів», д.х.н., професор



О. І. Гризодуб

ДОДАТОК Е



Акціонерне Товариство «Лубнифарм»
Україна, 37500, м. Лубни, вул. Барвінкова, 16
Тел.: (05361) 7-09-26
ЄДРПОУ 00480951

Joint Stock Company «Lubnypharm»
16, Barvinkova str., Lubny, Ukraine, 37500
Tel.: (05361) 7-09-26
E-mail: lubnypharm@lf.com.ua
http://www.lf.com.ua

№ 1709
від 04.08.2009р.

Акт впровадження результатів наукових досліджень

Результати наукових досліджень, які викладені в дисертаційній роботі «Вдосконалення системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок», наукового співробітника ДУ «Інститут громадського здоров'я ім.О.М.Марзєєва НАМН України» Кузнецової Олени Михайлівни, були розглянуті керівництвом АТ «ЛУБНИФАРМ». Розроблений та запропонований розділ «Дієтичні добавки» в Державній фармакопеї України надав змогу стандартизувати вимоги до якості дієтичних добавок та використовується на виробництві при розробці дієтичних добавок та проведенні їх контролю якості. Ефективність впровадження доведена.

Голова правління АТ «ЛУБНИФАРМ»



С.Г.Ващук

ДОДАТОК Ж

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«ВАЛАРТІН ФАРМА»

вул. Грушевського, 60, с. Чайки, Києво-Святошинський р-н,
Київська обл., Україна, 08135, ЄДРПОУ 38466809

Вих. № 375
Від «25» 06 2020 р.

ДОВІДКА ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції, які викладені в дисертаційному дослідженні «Вдосконалення системи контролю якості та безпеки дієтичних добавок», наукового співробітника ДУ «Інститут громадського здоров'я ім.О.М.Марзєєва НАМН України» Кузнецової Олени Михайлівни, були розглянуті керівництвом ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА». Розроблений та запропонований новий розділ Державної фармакопеї України «Дієтичні добавки» використовується при розробці дієтичних добавок та проведенні їх контролю якості. Ефективність пропозицій доведена.

**Заступник директора з питань якості
ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА»
Уповноважена особа**

В.В.Литка

ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА»
Адреса для листування: вул. Котельникова, 1, офіс 96, м. Київ, 03115
р/р IBAN: UA233209840000026002210334142
в АТ «ПроКредит Банк» в м. Київ
info@valartin.com, www.valartin.com

ДОДАТОК 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Національного технічного університету

України «Київський політехнічний

інститут імені Ігоря Сікорського»

академік НАН України, д.т.н., проф.



Юрій ЯКИМЕНКО

06 2020 р.

ДОВІДКА ПРО ВИКОРИСТАННЯ

результатів дисертаційної роботи здобувача ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України» Кузнецової Олени Михайлівни у навчальному процесі кафедри трансляційної медичної біоінженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Ми, ті що нижче підписалися, комісія у складі: завідувач кафедри трансляційної медичної біоінженерії д.б.н., проф. Галкін О.Ю., старший викладач кафедри трансляційної медичної біоінженерії, к.т.н. Луценко Т.М., завідувач лабораторіями кафедри трансляційної медичної біоінженерії Мотроненко В.В., склали цей акт про використання науково-методичних розробок здобувача ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України» Кузнецової Олени Михайлівни щодо контролю якості та безпеки дієтичних добавок у навчальному процесі кафедри трансляційної медичної біоінженерії, а саме: матеріали було використано при розробці комплекту навчально-методичного забезпечення навчальних дисциплін «Регуляторні відносини у біомедичній інженерії та біофармації» та «Системи забезпечення якості у біомедичній інженерії та біофармації» для здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 163 Біомедична інженерія, освітньої програми «Регенеративна та біофармацевтична інженерія».

Зав. каф. ТМБ, д.б.н., проф.

Олександр ГАЛКІН

Ст. викл. каф. ТМБ, к.т.н.

Тетяна ЛУЦЕНКО

Зав. лаб. каф. ТМБ

Валентина МОТРОНЕНКО