

Г.В. Головащенко

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

ОЦІНКА БЕЗПЕКИ ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ МЕТОДІВ В УКРАЇНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

РЕЗЮМЕ. Косметична продукція має бути безпечною для здоров'я людини й на практиці рідко асоціюється зі серйозною небезпекою, але це не виключає вірогідності її негативного впливу. Отже, оцінка безпеки косметичних засобів підлягає суворому регулюванню та контролю в розвинутих країнах світу.

Мета. Узагальнення сучасних методів оцінки безпеки парфумерно-косметичної продукції та аналіз перспектив і обмежень впровадження альтернативних методів щодо її оцінки в Україні.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд керівних документів ЄС і національного законодавства з питань безпеки парфумерно-косметичної продукції. Використано експрес-метод щодо оцінки токсичності *in vitro* з використанням суспензійної культури сперматозоїдів бика.

Результати та обговорення. В Україні Технічний регламент безпеки косметичної продукції був затверджений Постановою КМУ № 65 від 20.01.2021 р. Але, з огляду на воєнний стан та особливості національного ринку, його імплементація перенесена на серпень 2024 року з перехідним періодом до 3 серпня 2026 року. Сьогодні в ЄС широко використовуються альтернативні методи тестування парфумерно-косметичної продукції та її інгредієнтів, які затверджені референтною лабораторією EURL ECVAM EU та рекомендовані керівництвами OECD для оцінки як місцевої дії хімічних речовин на шкіру та очі, так і токсикологічних показників. Проте існує низка перепон щодо впровадження альтернативних методів (*in vitro*, *in silico*, *in vivo/ex vivo* тощо) в Україні. Заважають вади в законодавстві, відсутність національного виробництва тест-систем і акредитованих лабораторій, державні регулюючі органи, а також оператори ринку досі далекі від консенсусу щодо питань імплементації технічних процедур, що відповідають вимогам ЄС.

Висновки. Впровадження альтернативних методів тестування є шляхом до спрощення процедур з оцінки безпечності для споживачів косметичної продукції, зокрема таких складних і затратних методів, як токсикологічні дослідження на тваринах та клінічні за участі людини.

Ключові слова: продукція парфумерно-косметична, оцінка безпеки, альтернативні методи.

H. Holovashchenko

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

SAFETY ASSESSMENT OF PERFUMERY AND COSMETIC PRODUCTS: PROBLEMS AND PROSPECTS FOR IMPLEMENTING ALTERNATIVE METHODS IN UKRAINE (REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCH RESULTS)

ABSTRACT. Cosmetic products must be safe for human health and are rarely associated with serious risks in practice, yet the possibility of adverse effects cannot be excluded. Therefore, the safety assessment of cosmetic products is subject to strict regulation and control in developed countries.

Aim. To summarize modern methods of assessing the safety of perfumery and cosmetic products and to analyse the prospects and limitations of implementing alternative methods for their assessment in Ukraine.

Materials and Methods. An analytical review of the EU regulatory documents and national legislation on the safety of perfumery and cosmetic products was conducted. A rapid *in vitro* toxicity assessment method was used, employing a suspension culture of bull spermatozoa.

Results and Discussion. In Ukraine, the Technical Regulations on the Safety of Cosmetic Products was approved by the Cabinet of Ministers Resolution No. 65 on January 20, 2021. However, due to martial law and the specifics of the national market, its implementation was postponed until August 2024, with a transition period until August 3, 2026. In the EU, alternative testing methods for perfumery and cosmetic products and their ingredients are widely used. These methods have been approved by the EU reference laboratory (EURL ECVAM) and recommended by OECD guidelines for assessing both local effects of chemicals on skin and eyes and toxicological indicators. However, several obstacles hinder the implementation of alternative methods (*in vitro*, *in silico*, *in vivo/ex vivo*,

etc.) in Ukraine. These include legislative shortcomings, the absence of national production of test systems and accredited laboratories, state regulatory authorities, and the lack of consensus among market operators regarding the implementation of technical procedures that comply with the EU requirements.

Conclusions. *The implementation of alternative testing methods offers a path to simplifying safety assessment procedures for consumers of cosmetic products. This is particularly relevant for replacing complex and costly methods such as toxicological studies on animals and clinical trials involving humans.*

Keywords: *perfumery and cosmetic products, safety assessment, alternative methods.*

Вступ. Регуляторна токсикологія – галузь токсикології, яка спрямована на захист людини та екосистеми від токсичної дії речовин за допомогою нормативних актів і стандартизації. Токсикологія сама по собі є міждисциплінарною галуззю, що вивчає, хімічні, фізичні та біологічні агенти (або ксенобіотики), що можуть спричинити негативний вплив на живі організми та довкілля [1]. Сучасна оцінка безпеки парфумерно-косметичної продукції (далі – ПКП) з позиції токсикології складається з комплексу підходів, що передбачають вірогідність ризику хімічних, фізичних і біологічних факторів, джерелом яких може бути ПКП. Так, безпека ПКП забезпечується сукупністю вимог до сировини, рецептури, мікробіологічної чистоти, рівня вмісту токсичних компонентів, токсикологічної безпеки, клінічних тестів [2, 3]. Необхідність вивчення індексів сенсibiliзуючої дії, шкірно-подразнюючої дії, впливу на стан шкіри людини обумовлена тим, що багато низькомолекулярних речовин та інгредієнтів ПКП (стабілізатори, барвники, віддушки тощо) здатні до трансдермального проникнення та формування реакцій гіперчутливості до цих речовин. Отже, для таких цілей використовують медико-біологічні (клінічні методи) дослідження на добровольцях [4]. Науково доведено, що клінічні випробування неможливо замінити дослідженнями «in vitro» або на тваринах, навіть на приматах, тому що організм тварини, зокрема шкіра, відрізняється від організму людини за анатомічними, фізіологічними показниками, а результати визначення сенсibiliзуючої дії засобу можуть суттєво відрізнятися. Тому не припиняється пошук альтернативних методів оцінки безпеки ПКП з використанням складних математичних технологій, або обчислювальної токсикології «in silico» [5, 6]. Зазначені методи високотехнологічні і коштовні, проте на практиці широко використовується метод експрес-оцінки загальнотоксичної та шкірно-подразнюючої дії зі застосуванням рухливих клітин (сперма-

Introduction. Regulatory toxicology is a branch of toxicology aimed at protecting humans and ecosystems from the toxic effects of substances through regulatory acts and standardization. Toxicology itself is an interdisciplinary field that studies chemical, physical, and biological agents (or xenobiotics) that may have adverse effects on living organisms and the environment [1]. Modern safety assessment of perfumery and cosmetic products (hereinafter referred to as PCP) from a toxicological perspective consists of a set of approaches that evaluate the potential risk posed by chemical, physical, and biological factors originating from PCP. Thus, the safety of PCP is ensured by a combination of requirements concerning raw materials, formulations, microbiological purity, levels of toxic components, toxicological safety, and clinical tests [2, 3]. The necessity of studying indices of sensitizing effects, skin irritation, and the impact on human skin condition arises from the fact that many low-molecular-weight substances and PCP ingredients (stabilizers, dyes, fragrances, etc.) can penetrate transdermally and trigger hypersensitivity reactions. Therefore, medical-biological (clinical) studies on volunteers are used for such assessments [4]. It has been scientifically proven that clinical trials cannot be fully replaced by in vitro studies or animal testing, even on primates, because the animal body, particularly its skin, differs from the human body in anatomical and physiological aspects. Consequently, the results of assessing a product's sensitizing effects may vary significantly. For this reason, the search for alternative PCP safety assessment methods continues, including the use of complex mathematical technologies or computational toxicology (in silico) [5, 6]. These methods are highly advanced and costly. However, in practice, a rapid assessment method for general toxicity and skin irritation using motile cells (sperma-

матозоїдів), що має череду переваг перед іншими альтернативними методами досліджень, що застосовуються [7, 8].

Мета. Узагальнення сучасних методів оцінки безпеки парфумерно-косметичної продукції та аналіз перспектив і обмежень впровадження альтернативних методів в Україні.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд керівних документів Європейського Союзу і національного законодавства з питань безпеки парфумерно-косметичної продукції. Використано експрес-метод з оцінки токсичності «in vitro» з використанням суспензійної культури сперматозоїдів бика.

Результати. Безпека ПКП забезпечується сукупністю вимог до наступних параметрів: складу, мікробіологічних показників, рівня вмісту токсичних елементів, токсикологічної, клініко-лабораторної безпеки, споживчої упаковки.

Методи контролю якості ПКП можна поділити на два класи: об'єктивні та суб'єктивні. До перших відносяться фізико-хімічні, мікробіологічні та токсикологічні методи аналізу. До других – органолептичні, доклінічні та клінічні дослідження. Сьогодні найбільш складними для виконання є вимоги до токсикологічних випробувань (за участі тварин) та клінічних випробувань (за участі людини) косметичної продукції щодо її безпечності для споживачів. Розглянемо деякі аспекти практичного застосування цих вимог.

Необхідність вивчення показників безпеки ПКП, зокрема індексу сенсibilізуючої дії, індексу шкірно-подразливої дії, впливу на стан шкіри людини (суб'єктивні та об'єктивні показники), викликана тим, що багато низькомолекулярних речовин та інгредієнтів (стабілізатори, барвники, віддушки, бактеріцидні та інші речовини) здатні до трансдермального проникнення та утворення комплексів з аутобілками організму, що може індукувати гіперчутливість уповільненого та (або) негайного типів до цих речовин. Для таких цілей використовують медико-біологічні (клінічні методи) дослідження на добровольцях [5].

Регламент Європейського Союзу (ЄС) №1223/2009 «Про косметичну продукцію» [9] розглядає клінічні випробування як основну складову оцінки безпеки кінцевого ПКП та визначає види випробувань, зокрема

tozoa) is widely utilized. This method offers several advantages over other alternative research techniques currently in use [7, 8]

Aim. To summarize modern methods of assessing the safety of perfumery and cosmetic products and to analyse the prospects and limitations of implementing alternative methods for their assessment in Ukraine.

Materials and Methods. An analytical review of the European Union's regulatory documents and national legislation on the safety of perfumery and cosmetic products was conducted. A rapid in vitro toxicity assessment method was used, employing a suspension culture of bull spermatozoa.

Results. The PCP safety is ensured by a set of requirements concerning the following parameters: composition, microbiological indicators, levels of toxic elements, toxicological and clinical safety, and consumer packaging.

Quality control methods for PCP can be divided into two classes: objective and subjective. Objective methods include physico-chemical, microbiological, and toxicological analysis, while subjective methods comprise organoleptic, preclinical, and clinical studies. Currently, the most challenging requirements to fulfil are those concerning toxicological (animal-based) and clinical (human-based) safety testing of cosmetic products for consumers. Below, we discuss some practical aspects of these requirements.

The need to study safety indicators of PCP, including sensitizing effect index, skin irritation index, and impact on human skin condition (both subjective and objective indicators), arises from the ability of many low-molecular-weight substances and ingredients (stabilizers, dyes, fragrances, bactericidal agents, etc.) to penetrate the skin transdermally and form complexes with autoantibodies, potentially inducing delayed and/or immediate hypersensitivity reactions. For such studies, medical-biological (clinical) research on volunteers is employed [5].

Regulation (EC) No. 1223/2009 on cosmetic products [9] defines clinical trials as a key component of PCP safety assessment and specifies types of tests, including patch

патч-тести (контрольовані випробування з нанесенням зразків на відкриті або закриті ділянки шкіри) [10]. В Україні нині цей вид випробувань не використовується, що істотно обмежує можливості вітчизняних виробників косметики щодо оцінки безпеки продукції відповідно до вимог ЄС. Щодо стосується імпортованої продукції, то відсутність законодавчого забезпечення унеможлиблює проведення клінічних досліджень на людях у рамках ринкових випробувань.

Гельсінська декларація Всесвітньої асоціації лікарів [11] лягла в основу всіх наступних законодавчих актів, що визначають права людини та етичні зобов'язання, які приймають лікарі під час проведення клінічних або медико-біологічних досліджень (МБД). У нашому законодавстві ці норми прописані згідно зі статтею 45 Закону України від 19.11.1992 р. № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [12], а саме: «...застосування медико-біологічних експериментів на людях допускається з суспільно корисною метою за умови їх наукової обґрунтованості, переваги можливого успіху над ризиком заподіяння важких наслідків для здоров'я або життя, гласності застосування експерименту, повної інформації та вільної згоди повнолітньої фізичної особи, яка піддається експерименту, стосовно вимог його застосування, а також за умови збереження в обов'язкових випадках лікарської таємниці. Заборонено проведення науково-дослідного експерименту на хворих, ув'язнених або військовополонених, а також терапевтичного експерименту на людях, захворювання яких не має безпосереднього зв'язку з метою дослідження». Порядок здійснення МБД регулюється законодавчими актами України. Важливо зазначити, що МБД можуть проводитись лише в установах, що пройшли акредитацію відповідно до встановленого порядку.

Розглянемо питання проведення токсикологічних випробувань інгредієнтів та готових ПКП. У «Посібнику з оцінки безпеки косметичних продуктів», підготовлених COLIPA [13], який покладений у Регламент (ЄС) №1223/2009 «Про косметичну продукцію» [9] та Технічний регламент безпеки косметичної продукції [14] йдеться, що основою оцінки безпеки готового продукту має стати облік токсикологічних властивостей інгредієнтів

(controlled studies involving the application of product samples on open or covered areas of the skin) [10]. In Ukraine, this type of testing is not yet implemented, significantly limiting domestic cosmetic manufacturers in assessing product safety according to EU requirements. For imported products, the lack of legislative support makes clinical testing on humans within market trials impossible.

The World Medical Association Declaration of Helsinki [11] has formed the basis of all subsequent legislative acts defining human rights and ethical obligations undertaken by physicians conducting clinical or medical-biological research (MBR). In Ukrainian legislation, these norms are enshrined in Article 45 of the Law of Ukraine No. 2801-XII "Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health Protection" (1992) [12], which states: "...the conduct of medical-biological experiments on humans is permitted for a socially beneficial purpose, provided that they are scientifically justified, that the potential success outweighs the risk of serious consequences for health or life, that the experiment is conducted transparently, and that the individual subjected to the experiment is fully informed and gives their free consent as a legally competent adult regarding the conditions of its application. Additionally, medical confidentiality must be maintained in mandatory cases. The conduct of scientific research experiments on patients, prisoners, or prisoners of war is prohibited, as well as therapeutic experiments on individuals whose illness is not directly related to the research objective." The procedure for conducting MBR is regulated by legislative acts of Ukraine. It is important to note that MBR can only be carried out in institutions that have been accredited in accordance with the established procedure.

Let us consider the issue of conducting toxicological testing of ingredients and finished PCP. The Guidelines for the Safety Assessment of a Cosmetic Product by COLIPA [13], incorporated into Regulation (EC) No. 1223/2009 [9] and the Technical

єнтів. Таким чином, токсикологічна безпека має бути визначена, насамперед, при дослідженні компонентів, лише в окремих випадках при дослідженні готової продукції (наприклад, при синергізмі чи потенціюванні дії окремих складових).

У сучасному світі важлива роль належить альтернативним методам оцінки безпеки ПКП. Термін «альтернативний» виник після публікації книги М.С. Расселя і Р.Л. Берча в 1959 році «Принципи гуманної експериментальної методики» [15]. На думку авторів, коректна організація токсикологічного експерименту повинна базуватися на вдосконалених методах, що знижують больові та стресові впливи, зменшують кількість тварин, необхідних для певного тесту або замінюють їх моделями, наприклад, клітинними культурами. Концепція вдосконалення, зменшення та заміни (англ. refinement, reduction and replacement) сьогодні відома як правило трьох «R» (англ. 3Rs), а методи, що її використовують, називають альтернативними [9]. Потужним стимулом до розвитку концепції 3Rs та альтернативного тестування став міжнародний рух за права тварин, основне завдання якого – запобігання жорстокості, поганому ставленню до тварин, зменшенню їхніх страждань, а також використанню тварин для потреб людини.

У 2009 році в країнах-членах ЄС були припинені дослідження ПКП на тваринах, незважаючи на те, що вони становили лише 0,05 % від загального обсягу використання тварин у подібних цілях. Принцип 3Rs, був зведений до єдиного підходу – R, або повна заміна тварин, що зробило косметичну промисловість основним двигуном інновацій у сфері альтернативних методів тестування.

Тестування ПКП та їхніх інгредієнтів на тваринах у ЄС було заборонено відповідно до Регламенту (ЄС) №1223/2009 [9]. У 2010 році ЄС адаптував Директиву 2010/63/ EU для захисту тварин, які використовуються в наукових цілях [16]. Мета – посилити законодавство щодо поліпшення добробуту тварин, які використовуються для дослідів та тестування безпеки хімічної, фармацевтичної, косметичної продукції, а також введення в законодавство ЄС принципів 3Rs та режимів використання тварин. Директива 2010/63/EU на повну силу почала діяти з 1 січня 2013 року, внаслідок чого великі косме-

Regulations on Cosmetic Products [14], states that the toxicological assessment of ingredients should be the primary basis for evaluating product safety. Thus, toxicological safety should primarily be determined during the study of individual components, and only in specific cases during the examination of the finished product (for example, when components interact synergistically or potentiate each other's effects).

In the modern world, alternative methods for assessing the PCP safety play an important role. The term "alternative methods" emerged after the publication of The Principles of Humane Experimental Technique by W.M.S. Russell and R.L. Burch in 1959 [15]. The authors argued that toxicological experiments should be improved to minimize pain and stress, reduce the number of animals used, or replace them with non-animal models, such as cell cultures. This concept became known as the 3Rs Principle (refinement, reduction, and replacement), and methods adhering to it are termed alternative methods [9]. A powerful stimulus for the development of the 3Rs concept and alternative testing has been the international animal rights movement, whose primary goal is to prevent cruelty, mistreatment of animals, reduce their suffering, and limit the use of animals for human purposes.

Testing of cosmetic products and their ingredients on animals in the EU was banned under Regulation (EC) No. 1223/2009 [9]. In 2010, the EU adapted Directive 2010/63/EU to protect animals used for scientific purposes [16]. The goal was to strengthen legislation aimed at improving the welfare of animals used in experiments and testing the safety of chemical, pharmaceutical, and cosmetic products, as well as to incorporate the 3Rs principles and animal use regimes into EU legislation. Directive 2010/63/EU fully came into force on January 1, 2013, which led major cosmetic corporations and companies to establish their own scientific and research centres dedicated to the implementation and development of alternative research methods, excluding animal testing.

тичні концерни та компанії змушені створювати свої наукові та дослідницькі центри, що мали займатися впровадженням та розвитком альтернативних методів дослідження, виключаючи тестування на тваринах.

З березня 2013 року до сфери дослідження безпеки ПКП в ЄС увійшов новий термін «методологія нового підходу» (англ. *New approach methodology*, NAM) для позначення будь-якої техніки, методології, підходу або їхньої комбінації, що не стосуються тварин і можуть бути використані для отримання даних про хімічну небезпеку та оцінку ризиків. NAM складається з традиційних тестів «in vivo/ex vivo» (на живих клітинах, вилучених з організму), методів «in chemico» (фізико-хімічні властивості), методів «in silico» (використання обчислювальних тривимірних моделей), фізіологічно заснованого моделювання токсикокінетики. Зазначені методи повинні поєднуватися за допомогою підходу на основі вагомості доказів (англ. *Weight of evidence*, WoE), історичних даних тварин, результатах клінічних випробувань та даних біомоніторингу (якщо можливо) [10].

Законодавча база для імплементації вищезазначених методів складається з наступних документів: Директива 2010/63/EU (захист тварин, які використовуються з науковими цілями [16]; Регламент (ЄС) № 1907/2006 (REACH) щодо тестування хімічних сполук [17]; Регламент № 440/2008/ЄС-OECD TG-ISO-INVITOX [18]; European Pharmacopoeia, June 2012 [19]; Регламент (ЄС) №1223/2009 «Про косметичну продукцію» [9]. Наприклад, сьогодні ключову роль у розробці, валідації та визнанні альтернативних методів в Європейському Союзі (ЄС) відіграє Європейський центр з валідації альтернативних методів ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods). У 2010 році його роль була визначена в Директиві 2010/63/EU про захист тварин, що використовуються в наукових цілях. У зв'язку з цим ECVAM призначено референтною лабораторією з альтернативних випробувань на тваринах під назвою (EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing, EURL ECVAM). Аналогічними організаціями в США є ICCVAM (*Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods*), в Японії – Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM),

Since March 2013, a new term "new approach methodology" (NAM) has entered the realm of PCP safety research in the EU. NAM refers to any technique, methodology, approach, or combination thereof that does not involve animals and can be used to obtain data on chemical hazards and risk assessment. NAM includes traditional tests in vivo/ex vivo (on living cells extracted from the body), in chemico methods (physicochemical properties), in silico methods (use of computational 3D models), and physiologically-based toxicokinetic modeling. These methods should be combined using a weight of evidence (WoE) approach, which incorporates historical animal data, clinical trial results, and biomonitoring data (if available) [10].

The regulatory framework supporting these methods includes: Directive 2010/63/EU (animal protection in scientific research) [16], Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH) (chemical testing requirements) [17], Regulation No. 440/2008/EC-OECD TG-ISO-INVITOX [18], European Pharmacopoeia, June 2012 [19], Regulation (EC) No. 1223/2009 on cosmetic products [9]. For example, nowadays, the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) plays a key role in the development, validation, and recognition of alternative methods in the European Union (EU). In 2010, its role was defined in Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. As a result, ECVAM was designated as the EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL ECVAM). Similar organizations in the United States include ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods), in Japan – the Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), and in South Korea – KoCVAM.

In Ukraine, the Technical Regulations (TR) on Cosmetic Products was approved by the Cabinet of Ministers Resolution No. 65 dated January 20, 2021 [20]. However, due to the martial law and the potential creation of additional technical burdens on market

Кореї – КоСВАМ.

В Україні Технічний регламент (ТР) безпеки косметичної продукції затверджений Постановою КМУ № 65 від 20.01.2021 [20]. Проте, з огляду на воєнний стан та потенційне створення додаткових технічних навантажень на операторів ринку, уряд ухвалив рішення відтермінувати набрання чинності Технічного регламенту на косметичну продукцію до 3 серпня 2024 року та запровадити перехідний період для операторів ринку косметичної продукції до 3 серпня 2026 року [21].

Залишилися діючими норми Закону України від 19.11.1992 р. № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (редакція від 31.12.2017 р. відповідно до Закону України від 14.11.2017 р. №2206) [22], ДСанПіН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості. Державні санітарні правила та норми» [23].

Згідно з вимогами ТР експерт, оцінюючи безпечність ПКП, повинен надати токсикологічний профіль речовин, що містяться в ПКП та відповідні токсикологічні показники. Особлива увага приділяється оцінці місцевої дії (подразнення шкіри та очей, сенсibiliзація шкіри), за необхідності – фототоксичності.

Відповідно до ТР оцінка місцевої токсичності здійснюється лише з використанням альтернативних методів.

1. Метод визначення токсичності на курячих ембріонах впроваджений замість методів Eye irritation testing, HET-CFM Assay, що застосовувалися з 1938 р. з оцінки подразнюючої дії на кон'юнктиві очей кроликів. Сутність нового методу оцінки подразливої дії ПКП з використанням хоріоалантоїдної мембрани курячого ембріона полягає у визначенні факту виникнення судинного пошкодження хоріоалантоїдної мембрани у відповідь на вплив проби, що досліджується. Саме це і є показником потенціалу даної продукції, чи пошкоджує вона слизові оболонки, зокрема очей.

2. Метод визначення токсичності «Skin Corrosion Testing» (Corrositex Membrane Barrier Test Method) запроваджений замість визначення шкірно-подразливої дії на шкірі тварин.

Використовують:

а) Культури клітин. Головною перевагою даного методу є отримання кількісного показ-

operator, the government decided to postpone its implementation until August 3, 2024 and to introduce a transitional period for market operators of cosmetic products until August 3, 2026 [21].

The provisions of the Law of Ukraine dated November 19, 1992, No. 2801-XII Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Protection (as amended on December 31, 2017, according to the Law of Ukraine dated November 14, 2017, No. 2206) [22], and DSanPiN 2.2.9.027-99 State Sanitary Regulations and Product Safety Standards for the Perfumery and Cosmetic Industry [23] remain in effect.

According to the requirements of the Technical Regulations, an expert, when evaluating the PCP safety, must provide the toxicological profile of the substances contained in the PCP and the corresponding toxicological indicators. Special attention is paid to the evaluation of local effects (skin and eye irritation, skin sensitization), and, if necessary, phototoxicity.

According to the Technical Regulations, the evaluation of local toxicity is carried out exclusively using alternative methods.

1. The method for determining toxicity using chicken embryos was introduced as a replacement for the eye irritation testing and HET-CFM Assay methods, which had been used since 1938 to assess the irritant effect on the conjunctiva of rabbit eyes. The essence of the new method for evaluating the PCP irritant effect using the chorioallantoic membrane of chicken embryos lies in determining whether vascular damage occurs on the chorioallantoic membrane in response to the test substance. This is the key indicator of the potential of the product to damage mucous membranes, including the eyes.

2. The skin corrosion testing method for determining toxicity (Corrositex Membrane Barrier Test Method) was introduced as a replacement for determining skin irritation in animals.

It involves:

а) Cell Cultures. The main advantage of this method is that it provides a quantitative

ника, який дозволяє порівняти або передбачити вплив речовин, що тестуються. На початкових етапах проходить тестування речовин на клітинній лінії, що переживається, наприклад, кератиноцитів людини (HaCAT). Для більш детального аналізу можуть використовуватися культури первинних клітин, наприклад, фібробластів людини. Культура дендритних клітин людини застосовується для визначення сенсibilізуючих властивостей препарату (метод OECD (2017) Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation) [24].

Розроблено досить велику кількість альтернативних методів «in vitro», але найбільш поширеними та уживаними вважаються наступні:

б) Ремодельований епідерміс людини, що є багат шаровою шкірою людини, вирощеною в лабораторії для використання в експерименті з оцінки подразнення шкіри. Існують комерційні набори ремодельованого епідермісу під торговими назвами, такими як SkinSquared™ та EpiSkin™. Зазначені тест-системи сприймають денатурацію білка та зміни в конформації інших макромолекул як кінцеву точку, на якій оцінюється токсичний потенціал сполуки. Цей принцип використовується в наступних протоколах:

- OECD (2015), Test No. 430, 431, 439) [25];
- OECD (2004) Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (Rhe) Test Method [26];
- OECD (2015) Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method) [27].

Успішне використання даного методу промисловим концерном L'Oréal у розробці першої реконструйованої моделі епідермісу людини в 1979 році призвело до офіційного визнання і до валідації моделі EpiSkin™ «in vitro» Європейською референтною лабораторією з альтернативних випробувань на тваринах EURL ECVAM (англ. EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing) у 1998 році.

в) Людський рогівкоподібний епітелій використовується для визначення подразливої дії на слизову оболонку очей (метод OECD (2017), Test No. 492 OECD (2017) Test No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and label-

indicator, allowing for comparisons or predictions of the effects of the substances being tested. At the initial stages, substances are tested on a cell line, such as human keratinocytes (HaCAT). For more detailed analysis, primary cell cultures, such as human fibroblasts, can be used. Human dendritic cell cultures are used to determine the sensitizing properties of the substance (OECD (2017) Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation Assays Addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation) [24].

Many alternative in vitro methods have been developed, but the most common and widely used ones are:

b) Reconstructed human epidermis (RHE), which is a multilayered human skin grown in the laboratory for use in skin irritation testing. Commercial kits of reconstructed epidermis are available under trade names such as SkinSquared™ and EpiSkin™. These test systems detect protein denaturation and changes in the conformation of other macromolecules as the endpoint, which is used to evaluate the toxic potential of a compound. This principle is used in the following protocols:

- OECD (2015), Test No. 430, 431, 439) [25];
- OECD (2004) Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis Test Method [26];
- OECD (2015) Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method [27].

The successful use of this method by the L'Oréal Concern in the development of the first reconstructed human epidermis model in 1979 led to its official recognition and validation as the EpiSkin™ in vitro model by the EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM) in 1998.

c) Human cornea-like epithelium is used to determine eye irritation (OECD (2017), Test No. 492 OECD (2017) Test No. 492: Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for

ling for eye irritation or serious eye damage) [28]. Метод був розроблений як альтернатива тесту Дрейза (очі кролів) [29].

3. Метод токсиколого-гігієнічної експрес-оцінки за допомогою люмінесцентного бактеріального тесту. Як тест-об'єкт у цій методиці застосовується реактив люмінесцентних бактерій *E. coli* «Еколюм», призначений для скринінгової оцінки на приладі екологічного контролю «Біотокс-10М» з урахуванням загальнотоксичної та подразливої дії. Даний метод заснований на зміні інтенсивності біолюмінесценції генно-інженерного штаму фотобактерій при впливі зразка, що містить токсичні компоненти, порівняно з контрольною пробою, що не містить токсичних речовин. Зменшення інтенсивності біолюмінесценції відбувається пропорційно токсичному ефекту. При вивченні токсичності хімічних інгредієнтів та готової продукції люмінесцентний бактеріальний тест показав високий ступінь кореляції з результатами токсикологічних досліджень на лабораторних тваринах та культурах клітин людини [30].

4. Метод на культурі рухливих клітин сперматозоїдів великої рогатої худоби (ВРХ). Дослідження інтегральної токсичності з використанням сперматозоїдів великої рогатої худоби засноване на отриманні зображення сперматозоїдів при впливові на них зразків ПКП у світлі, що проходить на матриці цифрової відеокамери. За допомогою цифрового сигналу здійснюється аналіз (вимірювання лінійних розмірів та рухливості) з метою оцінки цитотоксичності, яка може бути застосована як самостійний експрес-метод або в поєднанні з іншими методами токсиколого-гігієнічних досліджень, які проводяться відповідно до ДСТУ EN ISO 10993-5:2015 «Випробування на цитотоксичність» та МР 1.1.0121-18 «Оцінка загально-токсичної дії парфумерно-косметичної продукції методом *in vitro*» [31, 32]. Метод застосовується для дослідження шампунів, рідкого туалетного мила, гелів для душу, піни для ванн, дезодорантів та депіляторів в аерозольній упаковці, туалетних вод та лосьйонів, зубних паст, ополіскувачів для рота, парфумів, кремів, декоративної косметики.

Суспензія сперматозоїдів ВРХ – стандартний, доступний та дешевий біологічний матеріал. Заморожені клітини зберігаються в рідкому азоті в ємностях Дьюара. Це забез-

Identifying Chemicals not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage) [28]. This method was developed as an alternative to the Draize test (rabbit eyes) [29].

3. Toxicological-hygienic rapid evaluation method using a fluorescent bacterial test. In this method, the test object is the *Escherichia coli* Ecolume fluorescent bacteria reagent, intended for screening evaluation using the ecological control device Biotox-10M to assess both general toxicity and irritant effects. This method is based on the change in the intensity of bioluminescence in a genetically engineered strain of photobacteria when exposed to a sample containing toxic components, compared to a control sample that does not contain toxic substances. A reduction in bioluminescence intensity occurs proportionally to the toxic effect. In the study of the toxicity of chemical ingredients and finished products, the fluorescent bacterial test has shown a high degree of correlation with the results of toxicological studies on laboratory animals and human cell cultures [30].

4. Method using a culture of motile sperm cells from cattle (bovine spermatozoa). The study of integral toxicity using bovine sperm cells is based on obtaining images of sperm cells under the influence of PCP samples in transmitted light on the matrix of a digital video camera. Using the digital signal, the analysis (measurement of linear sizes and motility) is performed to evaluate cytotoxicity, which can be applied either as an independent express method or in combination with other toxicological-hygienic research methods, conducted in accordance with DSTU EN ISO 10993-5:2015 Cytotoxicity Testing and МР 1.1.0121-18 Assessment of General Toxicity of Cosmetic Products Using the *in Vitro* Method [31, 32]. This method is used to study shampoos, liquid soaps, shower gels, bath foams, deodorants and depilatories in aerosol packaging, toilet waters and lotions, toothpastes, mouth rinses, perfumes, creams, and decorative cosmetics.

печує необмежений термін зберігання та істотно скорочує час, необхідний для підготовки експерименту. Рухливість суспензії сперматозоїдів використовується як тест-функція (рис. 1, а-б).

Чутливості цієї культури достатньо для оцінки загальної токсичності та місцево-подразливої дії, дані тесту корелюють з результатами токсикологічних досліджень на тваринах.

Оцінка результатів досліджень здійснюється шляхом порівняння одержаного значення індексу токсичності для досліджуваного зразка та допустимого індексу токсичності. Індекс токсичності в інтервалі 70-120 % свідчить, що зразок ПКП не справляє загально-токсичної та/або шкіро-подразливої дії (при дотриманні умов використання згідно з інструкцією).

Метод успішно застосовується для дослідження шампунів, рідкого туалетного мила, гелів для душу, піни для ванн, дезодорантів і депіляторів в аерозольній упаковці, туалетних вод та лосьйонів, зубних паст, ополіскувачів для рота, засобів декоративної косметики. Технологічна карта методу викладена у таблиці.

Необхідно зазначити, що вартість одного випробування на короткочасній суспензійній культурі рухомих клітин набагато нижча, ніж на інших культурах клітин ссавців, що використовуються для цієї мети.

Країни, які підтримали ініціативу ЄС щодо заборони тестування косметичних засобів на тваринах, вжили заходів щодо вдосконалення національного законодавства до нових вимог. Так, у Норвегії існує заборона тестування на тваринах нових косметич-

The bovine sperm suspension is a standard, accessible, and inexpensive biological material. Frozen cells are stored in liquid nitrogen in Dewar flasks, ensuring unlimited storage time and significantly reducing the time required for experiment preparation. The motility of the sperm suspension is used as a test function (Fig. 1, a-b).

The sensitivity of this culture is sufficient to assess general toxicity and local irritant effects, and the test data correlate with toxicological research results on animals.

The evaluation of test results is performed by comparing the obtained toxicity index for the sample under investigation with the permissible toxicity index. A toxicity index in the range of 70-120 % indicates that the PCP sample does not exhibit general toxicity and/or skin irritant effects (when used according to the instructions).

It should be noted that the cost of a short-term suspension culture of motile cells test is much lower than that of other mammalian cell cultures used for this purpose.

Countries that supported the EU initiative to ban animal testing of cosmetics have taken steps to improve national legislation to meet new requirements. For example, Norway has a ban on animal testing for new cosmetic products, but this is allowed for products already on the market, as well as for certain pharmaceutical preparations used in cosmetology, such as botulinum toxin preparations [33]. In Israel, the sale, market-

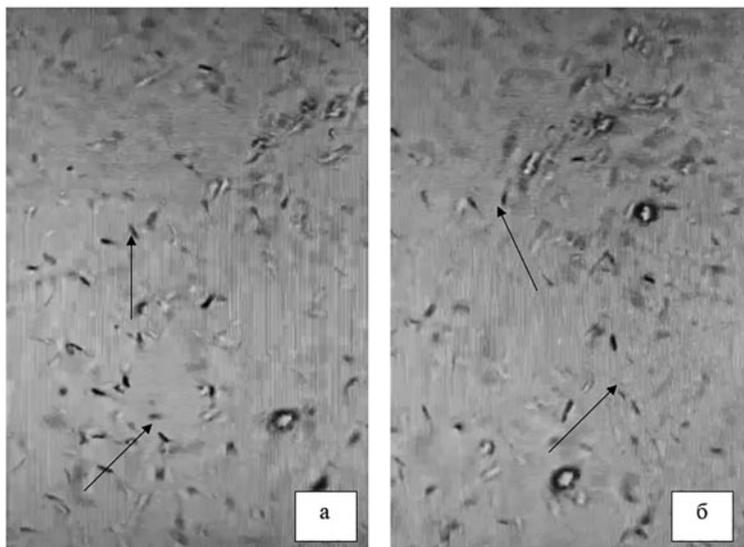


Рис. 1. Візуалізація рухливої активності клітин у прохідному світлі на матриці цифрової відеокамери (а, б).

Fig. 1. Visualization of motility activity of cells in transmitted light on the matrix of a digital video camera (a, b).

Технологічна карта дослідження цитотоксичності на сперматозоїдах ВРХ /
Technological map for cytotoxicity testing on bovine spermatozoa

Час (хв.) / Time (min)	Етапи дослідження / Stages of research
00:00	Приготування маткової суспензії клітин / Preparation of the cell suspension
00:10	Приготування робочих і контрольного та дослідних зразків, переміщення зразків у капіляри / Preparation of working, control, and experimental samples; transferring samples into capillaries
00:20	Вимірювання рухливості суспензії сперматозоїдів / Measurement of sperm cell motility
02:50	Обчислення результатів вимірювання: автоматичне обчислення індексу токсичності та коефіцієнту варіації. Оцінка результатів / Calculation of results: automatic calculation of toxicity index and variation coefficient. Evaluation of results

них засобів, але це дозволено для тих виробів, що вже є на ринку, а також для окремих фармацевтичних препаратів, які використовуються в косметології, наприклад, препарати ботулотоксину [33]. В Ізраїлі заборонений продаж, маркетинг та імпорт всієї косметики та мийних засобів, протестованих на тваринах, подібні принципи впроваджує Індія та Туреччина. У Новій Зеландії тестування на тваринах заборонено, втім дозволений імпорт косметики, яка пройшла його. Заборона тестування на тваринах впроваджена у Південній Кореї проте, дослідження косметичних засобів на тваринах тривають. У Китаї ПКП поділяється на загальну та спеціальну, а потім далі поділяється залежно від країни-виробника. З 2014 року вимоги до тестування на тваринах були скасовані для домашньої, неспеціальної косметики, яку можна було вважати нешкідливою через безпеку оцінки ризику. У 2016 році Державне управління харчових продуктів і медикаментів Китаю (CFDA) прийняло аналіз фототоксичності 3Т3 NRU, офіційно відзначивши перше регулятивне прийняття Китаєм альтернативного методу для Китайських стандартів безпеки та технічних стандартів для косметики (STSC) [34-36].

Висновки

1. З 1 січня 2026 року в Україні розпочне дію Технічний регламент безпеки косметичної продукції (затверджений Постановою КМУ № 65 від 20.01.2021 р.), що є певним

ing, and import of all cosmetics and cleaning products tested on animals are prohibited, and similar principles are being implemented in India and Turkey. In New Zealand, animal testing is banned, but the import of cosmetics that have undergone such testing is allowed. South Korea has implemented a ban on animal testing, although cosmetics research on animal continues. In China, PCPs are divided into general and special categories, and further divided depending on the country of origin. Since 2014, animal testing requirements were lifted for non-specialized, domestic cosmetics that could be considered safe due to risk assessment safety. In 2016, the China Food and Drug Administration (CFDA) adopted the 3T3 NRU phototoxicity analysis, officially marking the first regulatory acceptance of an alternative method by China for the Safety and Technical Standards for Cosmetics (STSC) [34-36].

Conclusions

1. Starting from January 1, 2026, the Technical Regulations on Cosmetic Products (approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine Resolution No. 65 dated January 20, 2021) will come into effect in Ukraine, which presents a certain challenge for operators in the PCP market. The research protocols used in the EU will need to undergo a

викликом для операторів ринку ПКП. Протоколи досліджень, які використовуються в ЄС, мають пройти непростий період гармонізації з діючим законодавством України та адаптації до умов національного ринку.

2. Впровадження альтернативних методів оцінки безпеки ПКП сьогодні ускладнено через недосконалість існуючої національної нормативно-законодавчої бази. Так, порядок проведення МБД має регулюватися законодавчими актами України (згідно зі ст. 45 Закону України «Про охорону здоров'я»), які досі не розроблені.

3. У зв'язку з тим, що тривимірні моделі штучної шкіри та рогівки ока не виробляються в Україні, клітинні лінії можуть поставлятися виключно з-за кордону, що при тривалому транспортуванні впливає на їхню якість.

4. Визначення достовірності результатів досліджень з безпеки ПКП мають здійснюватися в кількох акредитованих лабораторіях, що використовують стандартні (калібровані) набори хімічних речовин, а також клітини та тканини, що надходять із єдиного джерела. Така лабораторна мережа в Україні сьогодні відсутня.

5. Впровадження альтернативних методів з оцінки безпеки ПКП в Україні потребує консенсусу між державними регулюючими органами, науково-дослідними установами, виробниками та ін. у питаннях належного виконання процедур Технічного регламенту і дотримання вимог системи контролю якості та відповідності національних протоколів до стандартів ЄС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

challenging period of harmonization with the current legislation in Ukraine and adaptation to the conditions of the national market.

2. The implementation of alternative methods for assessing the PCP safety is currently hindered by the imperfection of the existing national regulatory and legal framework. Specifically, the procedure for conducting MBR should be regulated by the legislative acts of Ukraine (according to Article 45 of the Law of Ukraine On Health Protection), which have yet to be developed.

3. Due to the fact that three-dimensional models of artificial skin and corneas are not produced in Ukraine, cell lines can only be supplied from abroad, which affects their quality during prolonged transportation.

4. The reliability of the PCP safety research results should be determined in several accredited laboratories that use standard (calibrated) sets of chemicals, as well as cells and tissues from a single source. Such a laboratory network does not currently exist in Ukraine.

5. The implementation of alternative methods for assessing the PCP safety in Ukraine requires a consensus between governmental regulatory bodies, research institutions, manufacturers, and others regarding the proper implementation of the Technical Regulations procedures and compliance with quality control systems and national protocols in accordance with the EU standards.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

- Schmeisser S, Miccoli A, von Bergen M, Berggren E, Braeuning A, et al. New approach methodologies in human regulatory toxicology - Not if, but how and when! Review. *Environ Int.* 2023 Aug;178:108082. DOI:10.1016/j.envint.2023.108082.
- Kandárová H, Letašiová S. Alternative methods in toxicology: prevalidated and validated methods. *Interdiscip Toxicol.* 2011;4(3):107–13. DOI:10.2478/v10102-011-0018-6.
- Nabarretti BH, Rigon RB, Burga-Sánchez J, Leonardi GR. A review of alternative methods to the use of animals in safety evaluation of cosmetics. *Einstein (Sao Paulo).* 2022 Jan 27;20:eRB5578. DOI:10.31744/einstein_journal/2022RB5578.
- Russell WM, Burch RL. The principles of humane experimental technique. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 1959 [cited 2018 Nov 28]. Available at: http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc.
- Selvestrel G, Robino F, Zanotti Russo M. In Silico Models for Skin Sensitization and Irritation. Review. *Methods Mol Biol.* 2022;2425:291–354. DOI:10.1007/978-1-0716-1960-5_13.
- Яструб ТО, Худенко НВ, Коваленко ВФ, Григор'єва КВ, Донцова ДО, Пригунова ВВ. Впровадження в Україні альтернативних методів тестування косметичної продукції: можливості та виклики сьогодення. *Україна. Здоров'я нації.* 2021;(4(66)):35–42. DOI:10.24144/2077-6594.4.1.2021.247000. [Yastrub TO, Khudenko NV, Kovalenko VF, Grigor'eva KV, Dontsova DO, Prygunova

- VV. Introduction of alternative methods of testing cosmetic products in Ukraine: current opportunities and challenges. *Ukraine. Health of the Nation*. 2021;(4(66)):35–42. DOI:10.24144/2077-6594.4.1.2021.247000].
7. Головащенко ГВ, Харченко ТФ, Левицька ВМ, Харченко ОА, Хомак СО, Ісаєва СС. До обґрунтування альтернативного методу визначення токсичності парфумерно-косметичної продукції методом «in vitro» на короткочасній суспензійній культурі клітин-сперматозоїдів великої рогатої худоби (огляд літератури). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2018;(2-3):92–5. DOI:10.33273/2663–4570-2018-82-83-2-3-92-95. [Golovashchenko GV, Kharchenko TF, Levytska VM, Kharchenko OA, Khomak SO, Isayeva SS. To substantiate an alternative method for determining the toxicity of perfumery and cosmetic products by the “in vitro” method on short-term suspension culture of bovine sperm cells (literature review). *Modern Problems of Toxicology, Food and Chemical Safety*. 2018;(2-3):92–5. DOI:10.33273/2663–4570-2018-82-83-2-3-92-95].
 8. Бабій ВФ, Кондратенко ОС, Пимушина МВ. Перспективи використання експрес-оцінки загальної гострої токсичності методом «in vitro» з використанням сперматозоїдів великої рогатої худоби у гігієнічних дослідженнях. Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: наук.-практ. конф. (восьмі марзеєвські читання). Київ; 2012. Вип.12. 11 с. [Babiy VF, Kondratenko OS, Pymushyna MV. Prospects for the use of express assessment of general acute toxicity by the in vitro method using bovine spermatozoa in hygienic studies. *Current issues of hygiene and ecological safety of Ukraine: scientific-practical conference (eight Marzeev lectures)*. Kyiv; 2012. Issue 12. 11 p.].
 9. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Available at: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/2024-04-24>.
 10. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council on the animal testing and marketing ban and on the state of play in relation to alternative methods in the field of cosmetics. Brussels, 11.3.2013 COM (2013) 135 final. Available from: <https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j9vvik7mlc3gyxp/vj7wtgkwugyz>.
 11. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.
 12. Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-ХІІ «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Доступно на: https://zakononline.com.ua/documents/show/150853__590544. [Law of Ukraine No. 2801-XII of November 19, 1992 “Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care.” Available at: https://zakononline.com.ua/documents/show/150853__590544].
 13. COLIPA. Посібник з оцінки безпеки косметичних продуктів. Доступно на: <https://www.eesc.europa.eu/en/policies/policy-areas/enterprise/database-self-and-co-regulation-initiatives/127>. [COLIPA. Guide to the safety assessment of cosmetic products. Available at: <https://www.eesc.europa.eu/en/policies/policy-areas/enterprise/database-self-and-co-regulation-initiatives/127>].
 14. Постанова Кабінету Міністрів України № 65 від 20.01.2021 «Про затвердження Технічного регламенту безпеки косметичної продукції». Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>. [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 65 of 20.01.2021 “On Approval of the Technical Regulations on the Safety of Cosmetic Products”. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>].
 15. Russell WM, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. London (UK): Methuen and Co. Ltd.; 1959. Available at: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19592204037>.
 16. European Commission. Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Communication COM (2013) 135 final. Available at: <https://www.europeansources.info/record/communication-on-the-animal-testing-and-marketing-ban-and-on-the-state-of-play-in-relation-to-alternative-methods-in-the-field-of-cosmetics>.
 17. European Commission. REACH (EC 1907/2006): Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals. Available at: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm.
 18. Council Regulation (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/440/oj/eng>.
 19. European Pharmacopoeia. 2012. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/european-pharmacopoeia>.
 20. Постанова Кабінету Міністрів України № 65 від 20.01.2021. «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію». Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>. [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 65 of January 20, 2021. “On approval of the Technical Regulations for cosmetic products.” Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>].
 21. Постанова КМУ від 26.07.2022 № 833 «Про внесення змін до постанови КМУ від 20 січня 2021 р. № 65». Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/833-2022-%D0%BF#Text>. [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 26.07.2022 No. 833 “On Amendments to the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 20 January 2021 No. 65”. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/833-2022-%D0%BF#Text>].
 22. Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-ХІІ «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (ред. від 31.12.2017 р.). Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>. [Law of Ukraine No. 2801-XII of November 19, 1992 “Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care” (as amended on December 31, 2017). Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>].
 23. ДСанПіН 2.2.9.027-99. «Санітарні правила та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості». Доступно на: https://online.budstandart.com.ua/catalog/doc-page?id_doc=46885. [DSanPiN 2.2.9.027-99. “Sanitary rules and safety standards for products of the perfume and cosmetic industry.” Available at: https://online.budstandart.com.ua/catalog/doc-page?id_doc=46885].
 24. OECD. Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation assays.

2017. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation_9789264264359-en.html.
25. OECD. Test No. 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER). 2015. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-430-in-vitro-skin-corrosion-transcutaneous-electrical-resistance-test-method-ter_9789264242739-en.html.
26. OECD. Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method. 2004. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-431-in-vitro-skin-corrosion-reconstructed-human-epidermis-rhe-test-method_9789264264618-en.html.
27. OECD. Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. 2015. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-439-in-vitro-skin-irritation-reconstructed-human-epidermis-test-method_9789264242845-en.html.
28. OECD. Test No. 492: Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RhCE) Test Method. 2017. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-492-reconstructed-human-cornea-like-epithelium-rhce-test-method-for-identifying-chemicals-not-requiring-classification-and-labelling-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264242548-en.html.
29. OECD. Test No. 435: In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion. 2015. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-435-in-vitro-membrane-barrier-test-method-for-skin-corrosion_9789264242791-en.html
30. ДСТУ EN ISO 10993-5:2015. Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 5. Випробовування на цитотоксичність in vitro (EN ISO 10993-5:2009, IDT; ISO 10993-5:2009, IDT). Доступно на: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=90234. [DSTU EN ISO 10993-5:2015. Biological evaluation of medical devices. Part 5. In vitro cytotoxicity testing (EN ISO 10993-5:2009, IDT; ISO 10993-5:2009, IDT). Available at: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=90234].
31. Oesch F, Fabian E, Gurth K, Landsiedel R. Xenobiotica-Metabolizing Enzymes in the Skin of Rat, Mouse, Pig, Guinea Pig, Man, and in Human Skin Models. Arch Toxicol. 2018;92(8):2411-56. DOI:10.1007/s00204-018-2232-x.
32. Keith N, Newmark L, Fangqing W, Ryall J, Verma R, Barkausen B, et al. Cruelty-free cosmetics: Where are we in 2019? Soap Perfumery & Cosmetics. 2019;92(1). Available from: <https://cosmeticsbusiness.com/cruelty-free-cosmetics-where-are-we-in-2019--150627>.
33. Non-Animal Alternative Testing Market Report Highlights. Available at: <https://www.alliedmarketresearch.com/non-animal-alternative-testing-market-A25675>.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРА

Головащенко Ганна Вікторівна – наукова співробітниця відділу наукових основ аналізу ризику хімічних факторів Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. Email: anita66medved@gmail.com. ORCID: 0009-0000-8250-6846.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2025 р.

Дата рецензування 31.03.2025 р.

Дата публікації (оприлюднення) 01.07.2025 р.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Hanna Holovashchenko – Researcher at the Department of Scientific Foundations of Chemical Risk Analysis of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: anita66medved@gmail.com. ORCID: 0009-0000-8250-6846.

The article was received by the editorial office on January 15, 2025

Review date March, 31, 2024

Publication date July, 01, 2025