

УДК 615.262:615.015.35

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.285>

Т. В. Попова, Г. П. Кухтенко, Д. В. Литкін

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Вивчення гострої токсичності гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу

Актуальність. Сьогодні спостерігається збільшення кількості випадків місцевої алергічної реакції шкіри на дію різних подразнювальних чинників. Особливу категорію хворих становлять діти, які мають високу чутливість до укусів перетинчастокрилих комах та до продуктів їх життєдіяльності. На кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ здійснюється наукова робота з розробки складу гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом для терапії контактної алергії у рамках науково-дослідної діяльності кафедри за напрямком 0114U000945 «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини».

Мета. Вивчення параметрів гострої токсичності лікарського засобу у формі гелю із вмістом 0,1 % диметиндену малеату та 3,0 % декспантенолу за одноразового наскірнього нанесення та внутрішньошлункового введення.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження є комбінований лікарський засіб у формі гелю із доведеною протиалергічною та репаративною дією. Лабораторні дослідження проводили на 36 білих щурах обох статей. Тваринам одноразово наносили на шкіру і вводили у шлунок (н/ш – 2810 мг/кг, в/ш – 5000 мг/кг) досліджувану зразок гелю та спостерігали, оцінюючи загальний стан. Основні показники, які вивчали в ході дослідження: виживаність, динаміка маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів.

Результати та їх обговорення. Показники динаміки маси тіла тварин протягом 14 діб експерименту за нанесення і введення досліджуваного гелю не виходили за межі фізіологічної норми й статистично не відрізнялися від аналогічних показників у групі інтактних тварин. Масові коефіцієнти внутрішніх органів здебільшого не відрізняються в досліджуваних самок та самців щурів від тварин інтактного контролю. Упродовж 14 діб дослідження була повністю відсутня летальність щурів обох статей після наскірнього нанесення та ентерального введення. Згідно із застосованими рівнями доз досліджуваний гель можна зарахувати до IV класу токсичності.

Висновки. Проведені дослідження з вивчення гострої токсичності гелю комбінованої протиалергічної та репаративної дії продемонстрували, що склад гелю за одноразового наскірнього нанесення і внутрішньошлункового введення у відповідних максимальних дозах IV класу токсичності за лікарською формою не викликає будь-яких загальних проявів токсичної дії у самців та самиць щурів.

Ключові слова: *гель; диметиндену малеат; декспантенол; гостра токсичність; IV клас токсичності*

T. Popova, H. Kukhtenko, D. Litkin*National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

Study of acute toxicity of a gel containing dimethydenene maleate and dexspanthenol

Topicality. Today there is an increase in the number of cases of local allergic skin reactions to various irritants. A special category of patients are children who are highly sensitive to the bites of membranous insects and to the products of their activities. The NUPh Department of Technologies of Pharmaceutical preparations carries out scientific work on the development of the composition of the gel containing dimethydenene maleate and dexspanthenol for the treatment of contact allergy within the scientific research activity of the department under the direction 0114U000945 «Development of composition, technology and biopharmaceutical studies of medicinal products based on natural and synthetic raw materials».

Aim. To study the acute toxicity parameters of the drug in the form of a gel containing 0.1 % dimethydenene maleate and 3.0 % dexspanthenol at a single dermal application and intragastric administration.

Materials and methods. The object of the study is a combined drug in the form of a gel with proven antiallergic and reparative action. Laboratory studies have been performed on 36 white rats of both sexes. The animals were once applied to the skin and administered into the stomach (dermally – 2810 mg/kg, gastrically – 5000 mg/kg) test sample of the gel and observed, assessing the general condition. The main indicators studied during the study: survival, body weight dynamics and internal organs mass coefficients.

Results and discussion. Indicators of the dynamics of animals' body weight for 14 days of experiment when applying and administering the test gel did not go beyond physiological norms and did not differ statistically from similar indicators in the group of intact animals. Mass coefficients of internal organs in the vast majority of cases do not differ in the studied female and male rats from intact control animals. For 14 days of the study, there was no mortality in rats of both sexes at dermal application and enteric administration. According to dose levels applied, the test gel can be classified as class IV toxicity.

Conclusions. Toxicological studies acute toxicity of the combined antiallergic and reparative gel showed that the studied composition of the gel at a single external application and intragastric administration at appropriate maximum doses of class IV toxicity by dosage form did not cause any general manifestations of toxicity in male and female rats.

Key words: *gel; dimethydenene maleate; dexspanthenol; acute toxicity; toxicity class IV*

Т. В. Попова, Г. П. Кухтенко, Д. В. Лыткин

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

Изучение острой токсичности геля с содержанием диметиндена малеата и декспантенола

Актуальность. Сегодня наблюдается увеличение количества случаев местной аллергической реакции кожи на действие различных раздражающих факторов. Особую категорию больных составляют дети, имеющие высокую чувствительность к укусам перепончатокрылых насекомых и к продуктам их жизнедеятельности. На кафедре технологий фармацевтических препаратов НФаУ проводится научная работа по разработке состава геля с диметиндена малеатом и декспантенолом для терапии контактной аллергии в рамках научно-исследовательской деятельности кафедры по направлению 0114U000945 «Разработка состава, технологии и биофармацевтические исследования лекарственных средств на основе природного и синтетического сырья»

Цель. Изучение параметров острой токсичности нового лекарственного средства в форме геля с содержанием 0,1 % диметиндена малеата и 3,0 % декспантенола, предназначенного для лечения аллергических реакций кожи при однократном наружном нанесении и внутринежелудочном введении.

Материалы и методы. Объектом исследования является комбинированный лекарственный препарат в форме геля с доказанным противоаллергическим и репаративным действием. Лабораторные исследования проводились на 36 белых крысах обоего пола. Животным однократно наносили на кожу и вводили в желудок исследуемый образец геля и наблюдали, оценивая общее состояние. Основные показатели, которые изучали в ходе исследования: выживаемость, динамика массы тела, массовые коэффициенты внутренних органов.

Результаты и их обсуждение. Показатели динамики массы тела животных в течение 14 суток эксперимента при нанесении и введении (н/к – 2810 мг/кг, в/к – 5000 мг/кг) исследуемого геля не выходили за пределы физиологической нормы и статистически не отличались от аналогичных показателей в группе интактных животных. Массовые коэффициенты внутренних органов в подавляющем большинстве случаев не отличаются у исследуемых самок и самцов крыс от животных интактного контроля. В течение 14 дней исследования полностью отсутствовала летальность крыс обоих полов при наружном нанесении и энтеральном введении. Согласно примененных уровней доз, исследуемый гель можно отнести к IV классу токсичности.

Выводы. Проведенные токсикологические исследования по изучению острой токсичности геля противоаллергического и репаративного действия показали, что исследуемый состав геля при однократном наружном нанесении и внутринежелудочном введении в соответствующих максимальных дозах IV класса токсичности по лекарственной форме не вызывал каких-либо общих проявлений токсического действия у самок и самцов крыс.

Ключевые слова: гель; диметиндена малеат; декспантенол; острая токсичность; IV класс токсичности

ВСТУП

Сьогодні спостерігається збільшення кількості випадків місцевої алергічної реакції шкіри на дію різних подразнювальних чинників. Особливу категорію хворих становлять діти, які мають високу чутливість до укусів перетинчастокрилих комах та до продуктів їх життєдіяльності. Розчухування місць укусів негативно впливає на процес загоєння та може спричинити інфікування. Усунення свербіж та зменшення наскірної алергічної реакції є першочерговим у місцевій терапії. Тому розробка комбінованого лікарського засобу у формі гелю із протиалергічною та репаративною дією для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, зокрема шкірного свербіж після укусів комах, невеликої сонячної еритеми, неускладнених опіків шкіри та алергічних подразнень незначних ділянок шкіри, є актуальним напрямом науково-дослідної роботи [1, 2, 3]. Активними компонентами у складі досліджуваного гелю є диметиндену малеат та декспантенол. Диметиндену малеат виявляє протиалергічну, антигістамінну та протисвербіжну фармакологічні дії, декспантенол – репаративну, протизапальну та дерматопротекторну дії. Для забезпечення мікробіологічної стабільності гелю було використано феноксіетанол [4-7].

Відсутність у топічних лікарських формах подразнювальної дії на шкіру є запорукою їх безпечного застосування в клінічній практиці. Особливо важливим цей фактор постає для протиалергічних лікарських засобів, оскільки розвиток дерматитів на тлі використання препарату пацієнтом можна неправильно інтерпретувати як недостатність протиалергічного ефекту,

яка компенсується за рахунок збільшення дози, що, своєю чергою, ще більше провокує прояви дерматологічного токсичного ефекту [3].

Мета дослідження. Визначення параметрів гострої токсичності за одноразового наскірного нанесення та внутрішньошлункового введення, макроскопічне дослідження змін внутрішніх органів після застосування досліджуваного гелю із вмістом 0,1 % диметиндену малеату та 3,0 % декспантенолу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» та згідно з вимогами ДЕК МОЗ України щодо доклінічних досліджень, з урахуванням положень Директиви Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу 86/609/ЄС від 24 листопада 1986 року «Про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети» [8].

Дослідження проводили на 36 білих аутбредних щурах обох статей, рандомізованих за групами за критерієм мінімізації різниці середньої маси тіла. Тварин, які пройшли карантин, зважували, маркування проводили за порядковим номером. У дослідження залучали тільки здорових тварин [9]. Рандомізацію за групами здійснювали методом мінімізації різниці за масою. Дози тест-зразка гелю розраховували на одиницю маси тіла тварин [10].

Тваринам, що підлягали наскірному нанесенню тест-зразка, за 24 години до того проводили депіляцію ділянки шкіри за допомогою атравматичного

тримера. Перед введенням та нанесенням гелю шурів позбавляли доступу до їжі протягом ночі (8 годин). Враховуючи дані попередніх токсикологічних досліджень компонентів гелю та рівень доз активних речовин у засобі, зауважимо, що визначення LD_{50} є технічно обмеженим через необхідність застосування об'ємів, що у декілька разів перевищують допускні. Тому лімітувальним показником під час визначення гострої токсичності стала максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) з урахуванням шляху введення [10, 11]. Для нашкірного нанесення доза за лікарською формою дорівнювала 2810 мг/кг, а для внутрішньошлункового введення – 5000 мг/кг. Нашкірне нанесення здійснювали за допомогою шпателя дерматологічного, а внутрішньошлункове введення – за допомогою спеціального ентерального зонда.

Спостереження за тваринами проводили одразу після введення / нанесення протягом 4 год, надалі – щодобово. Оцінювали загальний стан тварин: зовнішній вигляд, дихання, саливацію, сечовипускання, наявність екскрементів, порушення рухової активності, наявність та виразність судом, офтальмологічних, серцево-судинних симптомів, пілоерекції, порушень тону м'язів [10]. До їжі тварин допускали через 4 год після маніпуляції, до води доступ був вільним упродовж всього дослідження. Вживаність та загальний стан тварин оцінювали щодня протягом 14 днів.

З огляду на загальнотоксикологічні аспекти та особливості фармакодинаміки досліджуваного засобу, було обрано такі показники системного відгуку на введення/нанесення досліджуваної речовини: вживаність, динаміка маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів.

Під час досліджень в основних групах тварин визначали масу тіла до введення тест-зразка, на 3, 7 і 14 добу. На 14 добу тварин виводили з досліду (евтаназія в CO_2 -камері), піддавали розтину [10, 11], що важливо для визначення особливостей токсикодинаміки, а також для підтвердження відсутності маніпуляційної помилки.

Макроскопічне дослідження передбачало зовнішній огляд тварин, огляд внутрішніх органів грудної порожнини, середостіння, черевної порожнини, малого тазу [12]. Після макроскопічного обстеження зважували внутрішні органи шурів (печінку, нирки,

серце, легені, селезінку, наднирники, тимус, сім'яники/яєчники), розраховували коефіцієнт маси.

Отримані числові дані подавали у вигляді середнього значення зі стандартною похибкою та медіан із мінімальними та максимальними значеннями вибірки. Достовірність міжгрупових відмінностей оцінювали, використовуючи параметричні та непараметричні методи аналізу, рівень значущості $p < 0,05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження виживаності тварин упродовж 14 днів продемонструвало абсолютну відсутність летальності в шурів обох статей після застосованих шляхів введення, що за використаних рівнів доз дозволяє зарахувати досліджуваний засіб до IV класу токсичності.

Упродовж етапу дослідження тварини були активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалися. Рефлекторна збудливість у всіх тварин зберігалася. Порівняння поведінки, споживання води та їжі дослідних та інтактних тварин показало відсутність будь-яких відмінностей.

Упродовж 14 днів експерименту показники динаміки маси тіла тварин, яким ентерально вводили та нашкірно наносили досліджуваний тест-зразок, не виходили за межі фізіологічної норми та статистично вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників у групі інтактних тварин на всіх етапах спостереження (табл. 1, 2).

Розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів шурів проводили через 14 днів після початку експерименту. У тварин обох статей контрольної та дослідних груп, яким внутрішньошлунково вводили та нашкірно наносили досліджуваний тест-зразок гелю, внутрішні органи за розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням не виходили за межі фізіологічної норми і не відрізнялися між собою.

Після розрахування масових коефіцієнтів внутрішніх органів виявлено, що практично в усіх випадках цей показник не відрізняється у тварин обох статей інтактного контролю та дослідних груп, що свідчить про відсутність значущого токсикодинамічного впливу. Лише на тлі нашкірного застосування

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ ГЕЛЮ НА ДИНАМІКУ МАСИ ТІЛА (г) САМЦІВ ШУРІВ ПІСЛЯ НАШКІРНОГО НАНЕСЕННЯ І ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО ВВЕДЕННЯ, n=6, (M ± m)

Термін дослідження	$p_{\text{експ. гр}}$	Інтактний контроль	Тест-зразок, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	Тест-зразок, 5000 мг/кг (внутрішньошлункове введення)
$P_{\text{термін}}$		0,8467	0,5188	0,0858
Вихідні дані	0,6986	266,42 ± 15,58	255,75 ± 6,08	265,70 ± 3,23
3 доба	0,4357	270,39 ± 15,10	254,47 ± 4,61	268,76 ± 3,55
7 доба	0,5338	274,66 ± 14,07	261,06 ± 4,77	272,87 ± 5,45
14 доба	0,3465	284,79 ± 16,08	264,58 ± 5,70	282,51 ± 5,63

Примітки: $p_{\text{експ. гр}}$ – рівень статистичної значущості за порівняння всіх експериментальних груп (дисперсійний аналіз ANOVA);

$p_{\text{термін}}$ – рівень статистичної значущості за порівняння експериментальних груп у динаміці (дисперсійний аналіз ANOVA);

n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ ГЕЛЮ НА ДИНАМІКУ МАСИ ТІЛА (г) САМОК ЩУРІВ
ПІСЛЯ НАШКІРНОГО НАНЕСЕННЯ І ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО ВВЕДЕННЯ, n=6, (M ± m)**

Термін дослідження	$p_{\text{експ. гр}}$	Інтактний контроль	Тест-зразок, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	Тест-зразок, 5000 мг/кг (внутрішньошлункове введення)
$P_{\text{термін}}$		0,1528	0,3190	0,0734
Вихідні дані	0,9942	230,58 ± 5,63	230,18 ± 4,95	230,93 ± 4,14
3 доба	0,9290	233,49 ± 5,38	231,92 ± 5,05	234,58 ± 4,26
7 доба	0,9317	239,98 ± 5,76	237,90 ± 5,47	240,45 ± 3,81
14 доба	0,7773	248,35 ± 5,75	243,11 ± 5,64	246,13 ± 4,05

Примітки: $p_{\text{експ. гр}}$ – рівень статистичної значущості за порівняння всіх експериментальних груп (дисперсійний аналіз ANOVA);
 $P_{\text{термін}}$ – рівень статистичної значущості за порівняння експериментальних груп у динаміці (дисперсійний аналіз ANOVA);
 n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ ГЕЛЮ НА МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ (%) САМЦІВ ЩУРІВ
ПІСЛЯ НАШКІРНОГО НАНЕСЕННЯ І ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО ВВЕДЕННЯ,
n=6, (M {Mmin ÷ Mmax})**

Показники	p (Крускал-Волліс)	Інтактний контроль	Тест-зразок, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	Тест-зразок, 5000 мг/кг (внутрішньошлункове введення)
Печінка	0,5287	2,62 (2,31 ÷ 2,89)	3,12 (2,35 ÷ 3,89)	2,78 (2,62 ÷ 2,90)
Нирки	0,0146	0,56 (0,46 ÷ 0,66)	0,66 (0,62 ÷ 0,70) $p^*=0,0411$	0,58 (0,53 ÷ 0,61)
Серце	0,5287	0,30 (0,28 ÷ 0,33)	0,31 (0,28 ÷ 0,35)	0,30 (0,27 ÷ 0,35)
Легені	0,5671	0,62 (0,49 ÷ 1,02)	0,61 (0,55 ÷ 0,66)	0,63 (0,49 ÷ 0,90)
Селезінка	0,1720	0,32 (0,30 ÷ 0,36)	0,30 (0,25 ÷ 0,41)	0,30 (0,25 ÷ 0,34)
Надирники	0,1720	0,016 (0,012 ÷ 0,020)	0,021 (0,015 ÷ 0,034)	0,020 (0,015 ÷ 0,022)
Тимус	0,1477	0,122 (0,075 ÷ 0,148)	0,094 (0,080 ÷ 0,117)	0,110 (0,090 ÷ 0,144)
Сім'яники	0,7508	1,23 (0,91 ÷ 1,62)	1,13 (0,93 ÷ 1,24)	1,22 (1,09 ÷ 1,40)

Примітки: p (Крускал-Волліс) – рівень статистичної значущості за порівняння всіх експериментальних груп у кожній серії досліджень без вихідних значень (метод Крускала-Волліса); p^* – рівень статистичної значущості за порівняння кожної експериментальної групи з групою інтактного контролю (критерій Манна-Вітні); n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 4

**РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ ПРОТИАЛЕРГІЙНОГО ГЕЛЮ НА МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ
ОРГАНІВ (%) САМОК ЩУРІВ ПІСЛЯ НАШКІРНОГО НАНЕСЕННЯ І ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО
ВВЕДЕННЯ, n=6, (M {Mmin ÷ Mmax})**

Показники	p (Крускал-Волліс)	Інтактний контроль	Тест-зразок, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	Тест-зразок, 5000 мг/кг (внутрішньошлункове введення)
Печінка	0,4594	2,84 (2,43 ÷ 3,33)	3,02 (2,30 ÷ 3,78)	2,71 (2,23 ÷ 3,62)
Нирки	0,8102	0,51 (0,42 ÷ 0,57)	0,55 (0,46 ÷ 0,66)	0,53 (0,46 ÷ 0,59)
Серце	0,7961	0,30 (0,25 ÷ 0,36)	0,28 (0,24 ÷ 0,35)	0,28 (0,22 ÷ 0,37)
Легені	0,8844	0,61 (0,48 ÷ 0,75)	0,59 (0,40 ÷ 0,75)	0,58 (0,44 ÷ 0,84)
Селезінка	0,9268	0,35 (0,25 ÷ 0,44)	0,35 (0,20 ÷ 0,44)	0,34 (0,26 ÷ 0,47)
Надирники	0,9599	0,030 (0,026 ÷ 0,036)	0,031 (0,024 ÷ 0,036)	0,031 (0,021 ÷ 0,039)
Тимус	0,8948	0,126 (0,100 ÷ 0,148)	0,120 (0,098 ÷ 0,143)	0,121 (0,089 ÷ 0,155)

Примітки: p (Крускал-Волліс) – рівень статистичної значущості за порівняння всіх експериментальних груп у кожній серії досліджень без вихідних значень (метод Крускала-Волліса); p^* – рівень статистичної значущості за порівняння кожної експериментальної групи з групою інтактного контролю (критерій Манна-Вітні); n – кількість тварин у кожній групі.

у самців щурів спостерігалось вірогідне збільшення індексу маси тіла нирок, що однак не співвідноситься з іншими отриманими даними в цьому дослідженні і має стохастичний розподіл (табл. 3, 4).

ВИСНОВКИ

Проведені токсикологічні дослідження з вивчення гострої токсичності протиалергічного гелю комбінованого складу продемонстрували, що досліджуваний тест-зразок за одноразового нашкірного нанесення і внутрішньошлункового введення у відповід-

них максимальних дозах IV класу токсичності (н/ш – 2810 мг/кг, в/ш – 5000 мг/кг) за лікарською формою не викликав будь-яких загальних проявів токсичної дії у самців та самок щурів: не спричинив загибель тварин, не впливав на динаміку маси тіла, не призводив до зміни макроскопічного вигляду та масових коефіцієнтів внутрішніх органів. Отримані дані свідчать про те, що тест-зразок поводить себе як малотоксичний засіб, який на тлі гострого передозування не викликає загальнотоксикологічних ознак шкоди здоров'ю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Modern Aspects of Hypersensitivity to Stinging Insects / D. V. Shabanov et al. *Biology Bulletin Reviews*. 2016. Vol. 6, № 4. P. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.1134/S207908641604006X>.
2. Поночевна О. В., Охотнікова О. М. Інсектна алергія у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2 (99). P. 53–56.
3. Duda L. V., Okhotnikova O. M. Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 4. С. 345–355. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.4.2018.137017>.
4. Topical use of dexpantenol : a 70th anniversary article / E. Proksch et al. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017. Vol. 28, Iss. 8. P. 766–773. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>.
5. Evaluation and selection of gel base for the formulation of dexpantenol products / E. Sipos et al. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 13, № 12. P. 1987–1992. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i12.5>.
6. Eschler D., Klein P. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010. Vol. 9, Iss. 8. P. 992–997. URL: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961610P0992X>.
7. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) - final version of the opinion on phenoxyethanol in cosmetic products / W. Lilienblum et al. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016. Vol. 82. P. 156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н. А. Ляпунова и др. Киев : Морион, 1999. С. 508–545.
9. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якин та ін. Київ : Авіценна, 2002. 98 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.
11. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2009. 27 с.
12. Матвієнко А. В., Степанова Л. В. Морфологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів : метод рек. Київ, 2000. С. 196–208.
13. Hamada C. Statistical analysis for toxicity studies. *Journal of Toxicologic Pathology*. 2018. Vol. 31, Iss. 1. P.15–22. DOI: <https://doi.org/10.1293/tox.2017-0050>.

REFERENCES

1. Shabanov, D. V., Martynov, A. I., Fedoskova, T. G., Fedoseeva, V. N., Grishina, T. I. (2015). Modern Aspects of Hypersensitivity to Stinging Insects. *Biology Bulletin Reviews*, 135 (6), 610–619. doi: <https://doi.org/10.1134/S207908641604006X>.
2. Ponochevna, O. V., Okhotnikova, O. M. (2017). *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektohiya*, 2 (99), 53–56.
3. Duda, L. V., Okhotnikova, O. M. (2018). *Zdorove rebenka*, 13 (4), 345–355. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.4.2018.137017>.
4. Proksch, E., de Bony, R., Trapp, S., Boudon, S. (2017). Topical use of dexpantenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, 28 (8), 766–773. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>.
5. Sipos, E., Szasz, N., Vancea, S., Ciurba, A. (2014). Evaluation and Selection of Gel Base for the Formulation of Dexpantenol Products. *Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (12), 1987–1992. doi: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i12.5>.
6. Eschler, D., Klein, P. (2010). An Evidence-based Review of the Efficacy of Topical Antihistamines in the Relief of Pruritus. *Journal of Drugs in Dermatology*, 9 (8), 992–997. Available at: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961610P0992X>.
7. Lilienblum, W., Bernauer, U., Bodin, L., Celleno, L., Chaudhry, Q., Coenraads, P. et al. (2016). Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) - Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 82, 156–156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>.
8. Lyapunov, N. A., Zhorii, V. A., Heorhievskii, V. P., Bezuhlaia, E. P. (Eds.). (1999). *Nadlezhashchaia proizvodstvennaia praktika lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Morion.
9. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdyanova, H. A. (2002). *Naukovo praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Avitsenna.
10. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna.
11. MOZ Ukrainy. (2009). *Likarski zasoby. Nalezhdna laboratorna praktyka: Nastanova ST-N MOZU 42-6.0:2008*. Kyiv.
12. Matviienko, A. V., Stepanova, L. V. (2000). *Morfologichni doslidzhennia na etapi doklinichnoho vuvchennia likarskykh zasobiv*. Kyiv.
13. Hamada, C. (2018). Statistical analysis for toxicity studies. *J Toxicol Pathol*, 31 (1), 15–22. doi: <https://doi.org/10.1293/tox.2017-0050>.

Відомості про авторів:

Попова Т. В., аспірантка кафедри косметології та аромології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: popova_tanya@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>
 Кухтенко Г. П., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри косметології та аромології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: galinakukh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>
 Литкін Д. В., кандидат біол. наук, асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: d.v.lytkin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Information about authors:

Popova T., postgraduate student, the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: popova_tanya@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>
 Kukhtenko H., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: galinakukh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>
 Lytkin D., Candidate of Biological Sciences (Ph.D.), Assistant, the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: d.v.lytkin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Сведения об авторах:

Попова Т. В., аспирант кафедры косметологии и аромологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: popova_tanya@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>
 Кухтенко Г. П., кандидат фарм. наук, доцент кафедры косметологии и аромологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: galinakukh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>
 Литкин Д. В., кандидат биол. наук, ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: d.v.lytkin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Надійшла до редакції 10.10.2020 р.