

# Современные лабораторные методы определения безопасности парфюмерно-косметической продукции в системе контроля качества в Российской Федерации

А.В. Резайкина, Н.П. Петрова, С.В. Ротанов

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В большинстве развитых стран мира и в РФ существует сложившаяся динамически развивающаяся система контроля качества лабораторных исследований и безопасности парфюмерно-косметической продукции, выпускаемой на рынок, которая включает в себя нормативно-правовую, материально-техническую базу, а также соответствующее методическое и кадровое обеспечение.

При этом необходимо постоянно развивать альтернативные методы тестирования, адаптированные для образцов парфюмерно-косметической продукции. Кроме того, следует оптимизировать методики для стандартизации условий при проведении пробоподготовки в соответствии с развитием новых форм косметической продукции при определении микробиологических, физико-химических и токсикологических показателей, а также создавать более точные методики наблюдения при определении клинико-лабораторного показателя с последующим одобрением и утверждением контролирующих организаций.

Ключевые слова: **парфюмерно-косметическая продукция, технический регламент ТС, испытательная лаборатория, контроль качества, токсикологический показатель.**

Контактная информация: petrova.natasha.p@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (2): 41—46.

## Up-to-date laboratory methods for assessing the safety of perfumery and cosmetic products in the quality assurance system of the Russian Federation

A.V. Rezaykina, N.P. Petrova, S.V. Rotanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Most of the developed countries as well as Russian Federation have a dynamically developing quality assurance system for testing the quality of laboratory tests and safety of perfumery and cosmetic products entering the market comprising a regulatory and legal framework, physical infrastructure and appropriate methodical basis and staff.

At the same time, it is necessary to develop alternative test methods adjusted to perfumery and cosmetic products on a regular basis. In addition, it is necessary to optimize methods for ensuring standard sample preparation conditions in response to new forms of cosmetic products when determining microbiological, physical, chemical and toxicological characteristics, and more accurate observation methods for clinical and laboratory indices to be approved by supervising authorities.

Key words: **perfumery and cosmetic products, Technical Regulations of the Customs Union, test laboratory, quality assurance, toxicology indices.**

Corresponding author: petrova.natasha.p@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 2: 41—46.

■ Принятие в Российской Федерации Федерального закона от 28.12.2013 № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» [1], появление ряда постановлений Правительства Российской Федерации и приказов Минэкономразвития, по сути, обеспечили в стране создание системы государственного контроля качества проводимых исследований (испытаний) парфюмерно-косметической продукции для осуществления процедуры оценки соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

Парфюмерно-косметическая продукция (ПКП) является средством для улучшения внешности человека, сложной композицией веществ, предназначенной для нанесения непосредственно на внешние покровы (кожу, волосяной покров, ногти, губы и наружные половые органы) или на зубы и слизистую оболочку полости рта с целью их очищения, изменения их внешнего вида, придания приятного запаха, и/или устранения запаха тела, и/или защиты, придания привлекательного внешнего вида и/или ухода за ними [2, 3]. Потребительские товары, такие как мыло, шампуни, гели, лосьоны, дезодоранты и зубные пасты, используются во всем мире миллионами потребителей каждый день.

Люди всегда проявляли активный интерес к уходу за своим телом, в частности за кожей и волосами. В Европе потребление косметики было особенно велико в XVII веке во Франции, куда оно перешло из Рима и откуда распространилось дальше. В 1642 г. Фителье писал, что для туалета эlegantной дамы требуется целая лавка косметики — всевозможных притираний, белил, румян, сулемы, квасцов, коровьего помета, укуса, духов, миндального молока и т. д. [4].

В научной литературе той эпохи прослеживается тесная связь между медициной и косметикой, в отличие от современной строгой градации медицинских препаратов, предназначенных для лечения или предотвращения заболеваний, и косметических средств, которые не способны к данному воздействию [5].

Любой вид ПКП для потребителей, как вновь разрабатываемый, так и серийно выпускаемый, требует контроля безопасности по самым разным параметрам. Безопасность этой продукции для потребителей основывается на оценке рисков (risk assessment) или потенциальной опасности входящих в состав ингредиентов и интерпретируется в контексте вероятного воздействия косметического продукта на человека, т. е. концентрации разнообразных ингредиентов в продукте и способа его использования потребителями [6].

Затраты для предпродажной проверки на безопасность составляют часть цены любой ПКП. Эту нагрузку несет не только производитель, но и торговец-оптовик, например, импортирующий в страну новую для рынка продукцию [7].

В соответствии с действующим законодательством лабораторные исследования по определению показателей безопасности разнообразной ПКП должны проводиться в аккредитованных испытательных лабораториях (центрах), которые внесены в реестр Росаккредитации [8]. Требования к безопасности ПКП, обязательные как для Российской Федерации, так и для стран — членов Таможенного союза, изложены в техническом регламенте Таможенного союза (ТР ТС 009/2011).

При проведении всех видов испытаний (исследований) в испытательных лабораториях (ИЛ) должна использоваться материально-техническая база в виде средств измерений, испытательного и вспомогательного оборудования, нормативных документов, квалифицированных специалистов, ибо качество проводимых исследований (испытаний) ПКП зависит от этих составляющих. Федеральный закон от 28.12.2013 № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» регламентирует сроки прохождения аккредитованными ИЛ процедуры подтверждения компетенции, при этом оценивается соответствие ИЛ критериям аккредитации с учетом положений приказа Минэкономразвития России от 30 мая 2014 г. № 326 [1].

Лабораторные исследования по определению показателей безопасности и потребительских свойств ПКП выполняются по установленной последовательности, предусматривающей исследование микробиологических, физико-химических, токсичных элементов, токсикологических и клинических показателей, что обусловлено требованиями ТР ТС 009/2011, а также методическими особенностями безопасного проведения испытаний и экономической целесообразностью [9].

#### Микробиологические показатели

Классические методы микробиологических исследований ПКП, используемые в практике лабораторий в соответствии с МУК 4.2.801-99, ГОСТ ISO 21148-2013, ГОСТ ISO 18416-2013, ГОСТ ISO 22718-2013, ГОСТ ISO 21150-2013, ГОСТ ISO 21149-2013 [10—15], требуют больших затрат труда и времени, достаточно длительны и позволяют получать результаты только по истечении нескольких дней [14].

При проведении исследований микробиологической загрязненности ПКП также может использоваться альтернативный автоматизированный экспресс-метод биолюминесценции. Представленный в Методических рекомендациях 4.2.0015-10 [16] экспресс-метод биолюминесценции проводится с использованием люминометра Advance Coupe (Celsis International, Нидерланды). Предлагаемый ускоренный метод заключается в определении АТФ, синтезируемой микроорганизмами и определяемой по интенсивности возникновения свечения в ходе ферментативной реакции, позволяет получать быстрые (в течение нескольких часов) и надежные результаты для большого количе-

ства одновременно исследуемых образцов [16]. Однако экспресс-метод не входит в перечень методов, разрешенных Советом Евразийской экономической комиссии для исследования ПКП.

#### **Физико-химические показатели и токсичные элементы**

Для определения физико-химических показателей и токсичных элементов требуется наличие средств измерений, испытательного и вспомогательного оборудования в лаборатории, например, такого как рН-метр, анализатор вольтамперометрический ТА-07 в комплекте с IBM-совместимым компьютером или атомно-абсорбционный спектрометр [17, 18]. ГОСТ 31676-2012 рекомендует при исследовании ПКП колориметрические методы определения массовых долей ртути, свинца, мышьяка, кадмия [19]. В ПКП, в состав которой входит сырье природного растительного или природного минерального происхождения в количестве более 1%, содержание токсичных элементов не должно превышать: мышьяк — 5,0 мг/кг; ртуть — 1,0 мг/кг; свинец — 5,0 мг/кг, что определяется в соответствии со статьей 5 ТР ТС 009/2011 [3].

Требования к значению водородного показателя (рН) оцениваются в соответствии с приложением 6 к ТР ТС 009/2011 [3].

#### **Токсикологические показатели**

Исторически сложилось так, что большая часть данных об опасных ингредиентах была сформирована в результате исследований с помощью моделей на животных [5], например, таких как оценка повреждающего действия химических соединений на слизистую оболочку глаза кролика по степени гиперемии и отека, а также количеству выделений по методике, предложенной А. Majda и К. Chuscielska [20], кожное тестирование на морских свинках [21].

Традиционно развитие альтернативных методов было сосредоточено на попытке заменить один тест на животных одним тестом в пробирке, оценивающим те же самые свойства для классификации и маркировки [22]. Этот подход успешен для токсикологических тестов, конечным результатом которых является воздействие ингредиента, приводящее к повреждению, раздражению или фототоксичности кожи [23, 24].

Классические токсикологические исследования *in vivo* дорогостоящи, трудоемки, а главное, не позволяют справиться с объемами токсикологической экспертизы ПКП, обращающейся на территории Российской Федерации и других стран ТС. Одним из путей интенсификации исследований и снижения их себестоимости является применение ускоренных токсикологических тестов на простых биологических моделях *in vitro*. При правильном подходе опыты *in vitro* позволяют получить информацию об уровне токсичности и ее клеточных и молекулярных механизмах [25].

В настоящее время в России для определения токсикологического показателя в ИЛ проводятся исследования, изложенные в методических рекомендациях по проведению испытаний ПКП альтернативными методами. Развитие и применение альтернативных методов связаны с запретом на проведение испытаний на лабораторных животных в Европе. Седьмая поправка к директиве Евросоюза ЕЭС 76/768/ЕЕС (Cosmetics Directive) ввела положение по гуманному отношению к испытаниям на теплокровных животных [26].

При подходе к оценке токсичности необходимо отметить, что в начале развития альтернативных методов тестирование отдельных ингредиентов ПКП проводилось на культуре клеток кожи человека в соответствии с Методическими рекомендациями 96/247 от 19.12.1996 [27]. Культивирование клеток проводили в питательной среде DMEM (фирмы «ПанЭко», РФ) с добавлением 5% сыворотки крови крупного рогатого скота, используя пластиковые одноразовые флаконы фирмы Costar (Нидерланды) или 96-луночные планшеты фирмы Nunc (Дания). При воздействии на культуру клеток образцов ПКП оценивали количество живых клеток, в качестве индикатора применяя витальный краситель метиленовый синий [27]. По мнению авторов, данные методические рекомендации не адаптированы для исследования готовой ПКП [28].

Следующим этапом развития альтернативных методов в РФ стал экспресс-метод оценки общетоксического и кожно-раздражающего действия ПКП *in vitro* (на культуре подвижных клеток сперматозоидов быка). Методические рекомендации 29ФЦ/394 [29] предназначены для скрининговой оценки вновь разрабатываемой и серийно выпускаемой ПКП с учетом общетоксического или возможного кожно-раздражающего действия. Исследование интегральной токсичности с использованием сперматозоидов крупного рогатого скота основано на получении изображения сперматозоидов быка при воздействии на них образцов ПКП в проходящем свете на матрице цифровой видеокамеры. С помощью полученного цифрового сигнала осуществляется анализ (измерение линейных размеров) с целью реализации методики оценки токсичности, которая может быть применена в качестве самостоятельного экспресс-метода или в сочетании с другими методами токсиколого-гигиенических исследований [29]. Однако в данных методических рекомендациях изложена методика исследования лишь некоторых видов ПКП [28].

Кроме этого, применяется метод *ex vivo* при оценке раздражающего действия методом ультразвуковой доплерографии на сосудах хорион-аллантаоисной оболочки куриного эмбриона. Исследование проводится на приборе «Минимакс-Допплер-К» («Минимакс», Россия), оснащенный датчиком с частотой 25 МГц. С помощью программы Minimax Dopler v.1.7. автоматически

вычисляются количественные параметры скорости кровотока: линейная скорость кровотока, объемная скорость кровотока, средневзвешенная скорость кровотока по кривой средней скорости. По изменению линейной скорости кровотока контрольной и опытной проб оценивают местнораздражающее действие [30, 31].

Наиболее экономичным с точки зрения реагентной базы является метод токсиколого-гигиенической экспресс-оценки ПКП с помощью люминесцентного бактериального теста. В качестве тест-объекта в данной методике применяется реактив люминесцентных бактерий *E. coli* «Эколюм» (ТУ 6-09-20-236-01), предназначенный для скрининговой оценки на приборе экологического контроля «Биотокс-10М» («Нера-С», Россия) вновь разрабатываемой и серийно выпускаемой ПКП с учетом общетоксического и раздражающего действия. Данный метод основан на изменении интенсивности биолюминесценции генно-инженерного штамма фотобактерий при воздействии образца, содержащего токсичные компоненты, по сравнению с контрольной пробой, не содержащей токсичных веществ. Уменьшение интенсивности биолюминесценции пропорционально токсическому эффекту [32]. Эта методика может быть применена в качестве самостоятельного экспресс-метода или в сочетании с другими методами токсиколого-гигиенических исследований [33]. При изучении токсичности химических ингредиентов и готовой продукции люминесцентный бактериальный тест показал хорошую корреляцию с результатами токсикологических исследований на лабораторных животных, культурах клеток человека, подкожной адсорбции, фототоксичности [32].

Следует отметить, что экспресс-метод токсиколого-гигиенической оценки ПКП с помощью люминесцентного бактериального теста и с использованием сперматозоидов крупного рогатого скота включен в межгосударственный стандарт — ГОСТ 32893-2014 [34].

Исследования с использованием альтернативных тест-систем активно развиваются и в России, и многие уже внедрены в работу токсикологических подразделений, центров гигиены и эпидемиологии, научно-исследовательских институтов и применяются для оценки потенциальной опасности ПКП [35].

### Клинические показатели

Высокомолекулярные соединения, входящие в ПКП, обычно не представляют алергоопасности при контакте с кожей и слизистыми оболочками. В то же время многие низкомолекулярные вещества и ингредиенты ПКП (стабилизаторы, красители, отдушки, бактерицидные и другие вещества) способны к трансдермальному проникновению и образованию комплексов с аутобелками организма, что может индуцировать гиперчувствительность замедленного и (или) немедленного типов к этим веществам и содержащей их ПКП.

Поэтому задачей проведения эпикутаных (накожных, аппликационных) кожных проб является оценка кожно-раздражающей и сенсibilизирующей способности с прогнозированием аллергической опасности изучаемых образцов при контакте с кожей [9]. Для определения клинического (клинико-лабораторного) показателя привлекаются волонтеры, включенные в состав клинической базы; с информированного согласия им проводятся кожные пробы (капельный или компрессный тесты) для определения раздражающего и сенсibilизирующего действия ПКП. Группа пробандов составляет не менее 25 человек. Время экспозиции испытуемого продукта — от 2 до 24 ч в зависимости от исследуемой группы ПКП [36].

Методика проведения включает нанесение определенного количества ПКП на кожу, красную кайму губ или слизистую оболочку полости рта. При этом без предварительной сенсibilизации макроорганизма могут возникнуть клинические проявления (зуд, жжение, эритема, отек и др.) простого контактного дерматита (по МКБ-10 L24.3. Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный косметическими средствами) [37]. Клинические проявления могут возникнуть сразу после нанесения ПКП или через некоторое время, например через 24 ч. При этом площадь поражения строго соответствует месту воздействия ПКП.

При нанесении ПКП на сенсibilизированную (была первая встреча с ПКП и в коже уже были Т-лимфоциты) кожу макроорганизма могут возникнуть клинические проявления (зуд, жжение, эритема, отек и т.д.) аллергического контактного дерматита (по МКБ-10 L23.2. Аллергический контактный дерматит, вызванный косметическими средствами). При аллергическом контактном дерматите клинические проявления выходят за пределы зоны воздействия ПКП. Аллергический контактный дерматит развивается по механизму гиперчувствительности замедленного типа, клинические проявления при этом могут появляться через 48—72 ч после нанесения ПКП, что учитывается при исследовании.

При проведении исследований лабораторные специалисты часто сталкиваются с современными формами ПКП, постоянно появляющимися на рынке в связи с производством многообразных косметических средств. Вместе с тем следует отметить, что в нормативных документах методы первичной подготовки (условия разведения и экстракции) для этих новых форм ПКП не определены, а применение методик, как для аналоговых форм, не всегда результативно. Так, в настоящее время отсутствуют методические рекомендации для пробоподготовки таких групп ПКП, как мыло туалетное твердое, соли для ванн, сухие средства для ванн — группа 8, изделия косметические для укладки волос — группа 10, изделия косметические для укладки волос — группа 13, изделия косметические для окра-

шивания и тонирования волос, ресниц и бровей, средства для осветления и мелирования, химической завивки, выпрямления волос — группа 14 [3]. Для удовлетворения потребностей заявителей требуются разработка, апробация и утверждение оптимизированных методик определения индекса токсичности ПКП, перечень которых еще не включен в Методические рекомендации № 01.038-08 [33], в соответствии с учетом рекомендаций, изложенных в ряде нормативных документов [38—40].

Не для каждого показателя безопасности ПКП, приведенного в настоящем обзоре, имеется надлежащий метод исследования, изложенный в стандартах или в методических рекомендациях, что требует совершенствования методической базы в ИЛ.

### Заключение

С целью контроля безопасности ПКП в Российской Федерации, а также в большинстве развитых

стран мира проводят исследования микробиологических, физико-химических, токсикологических, клинических показателей, а также содержания токсичных элементов. Затем продукция перед выпуском в обращение на таможенной территории ТС подвергается процедуре оценки соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

В Российской Федерации функционирует система контроля качества исследований (испытаний), заключающаяся в аккредитации испытательных лабораторий (центров) с целью установления их соответствия критериям аккредитации и подтверждения компетенции в установленные законом сроки.

Нормативно-правовые документы требуют постоянной актуализации, а методы тестирования — усовершенствования в направлении разработки/оптимизации альтернативных методов. ■

## Литература

- The federal law from 28.12.2013 N 412-FZ (ed. by 06.23.2014) «On the accreditation of the national accreditation system. [Федеральный закон от 28.12.2013 № 412-ФЗ (ред. от 23.06.2014) «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».]
- Sanitary Rules and Standards. Hygiene, Toxicology, Sanitation. The hygienic requirements for the production and safety of perfumery and cosmetic products. [СанПиН 1.2.681-97. 1.2. Гигиена, токсикология, санитария. Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции.]
- Technical Regulations of the Customs Union on the safety of perfumery and cosmetic products (TR CU 009/2011). [Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).]
- Sokolov A.M. V. Entsiklopedicheskiy slovar Brokgauz i Efrona: v 86 t. SPb.: AO F.A. Brokgauz. I.A. Efron, 1890—1907. T. XVI. 373—378. [Соколов А.М. В. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: в 86 т. СПб.: АО Ф.А. Брокгауз. И.А. Ефрон, 1890—1907. Т. XVI. 373—378.]
- Cosmeceutical. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Cosmetics/Labeling/Claims/ucm127064.htm> available на 11.2015.
- Carmichael P., Davies M., Dent M., Fentem J. Non-animal approaches for consumer safety risk assessments: Unilever's scientific research programme. *Altern Lab Anim* 2009; 37 (6): 595—610.
- New technical regulations in the perfumery and cosmetic products. *SanJepidemKontrol'* 2009;(6). [Новый техрегламент на парфюмерно-косметическую продукцию. СанЭпидемКонтроль 2009; (6).]
- Register of accredited persons. Rosakkreditacija. [Реестр аккредитованных лиц. Росаккредитация. <http://fsa.gov.ru/index/stat-icview/id/297/> available на 11.2015.]
- Filyonyuk V.A. Gigenicheskaya otsenka parfjumerno-kosmeticheskoy produkcii i sredstv gigenyi polosti rta. MR. Minsk: BGMU, 2007. [Филонюк В.А. Гигиеническая оценка парфюмерно-косметической продукции и средств гигиены полости рта. МР. Минск: БГМУ, 2007.]
- Methods of microbiological control of perfumery and cosmetic products. Official publication Russian Ministry of Health, 2000. [МУК 4.2.801-99 Методы микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции. М.: Издание официальное Минздрав России, 2000.]
- State industry standard ISO 21148-2013 Perfumery. Microbiology. General requirements for microbiological control. [ГОСТ ISO 21148-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Микробиология. Общие требования к микробиологическому контролю.]
- State industry standard ISO 18416-2013 Perfumery. Microbiology. Detection of *Candida albicans*. [ГОСТ ISO 18416-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Микробиология. Обнаружение *Candida albicans*.]
- State industry standard ISO 22718-2013 Perfumery. Microbiology. Detection of *Staphylococcus aureus*. [ГОСТ ISO 22718-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Микробиология. Обнаружение *Staphylococcus aureus*.]
- State industry standard ISO 21150-2013 Perfumery. Microbiology. Detection of *Escherichia coli*. [ГОСТ ISO 21150-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Микробиология. Обнаружение *Escherichia coli*.]
- State industry standard ISO 21149-2013 Perfumery. Microbiology. Counting and detection of mesophilic aerobic microorganisms. [ГОСТ ISO 21149-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Микробиология. Подсчет и обнаружение мезофильных аэробных микроорганизмов.]
- Guidelines for microbiological analysis of perfume and cosmetics express bioluminescence method 4.2.0015-10 at 01.12.2010. [Методические рекомендации 4.2.0015-10 от 01.12.2010 «Микробиологический анализ парфюмерно-косметической продукции экспресс-методом билюминесценции».]
- State industry standard Cosmetic. Method for determination in pH. [ГОСТ 29188.2-91 Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH.]
- State industry standard Foodstuffs and food raw materials. Stripping voltammetric methods for determining the content of toxic elements (cadmium, lead, copper and zinc). [ГОСТ Р 51301-99 Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрические методы определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка).]
- State industry standard Perfumery. Colorimetric methods for the determination of mass fraction of mercury, lead, arsenic, cadmium. [ГОСТ 31676-2012 Продукция парфюмерно-косметическая. Колориметрические методы определения массовых долей ртути, свинца, мышьяка, кадмия.]
- Majda A., Chuscielska K. *Medicine Pracy*. 1973. 3: 321—336.

21. Alekseeva O.G., Dueva L.A. Allergiya k promyshlennym i himicheskim soedineniyam. M: Meditsina; 1978. [Алексеева О.Г., Дюева Л.А. Аллергия к промышленным и химическим соединениям. М: Медицина; 1978.]
22. Fentem J., Carmichael P., Maxwell G., Pease C., Reynolds F., Warner G. Exploring new approaches to assess safety without animal testing. AATEX 2008; 14: 15—20.
23. Fentem J., Westmoreland C. Risk Assessment & New Technologies: Opportunities to Assure Safety Without Animal Testing and Better Protect Public Health? Available at 28.09.15 <http://alltox.org/risk-assessment-new-technologies-opportunities-to-assure-safety-without-animal-testing-and-better-protect-public-health/>.
24. US National Research Council. Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. Washington, D.C: The National Academies Press; 2007.
25. Karkischenko N.N., Grachev S.V. Rukovodstvo polaboratornyim zhivotnyim i alternativnyim modelyam v biomeditsinskih tehnologiyah. M: Profil; 2011. [Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М: Профиль; 2011.]
26. ЕС 76/768/ЕЕС (Cosmetics Directive) Directive 2003/15/ЕС of 27 February 2003 is the 7th amendment to the law.
27. Guidelines 96/247 Testing drugs outdoor use in cell culture of human skin. Official publication Russian Ministry of Health, 1996. [Методические рекомендации 96/247 «Тестирование лекарственных препаратов наружного применения на культуре клеток кожи человека». МЗ РФ 1996.]
28. Rezaikina A.V., Nemenko A.A. Znachenie klinicheskoy otsenki pri provedenii sertifikatsii parfyumerno-kosmeticheskoy produktsii. Tezisy 2 Vserossiyskogo kongressa dermatovenerologov; 2007. [Резайкина А.В., Неменко А.А. Значение клинической оценки при проведении сертификации парфюмерно-косметической продукции. Тезисы 2 Всероссийского конгресса дерматовенерологов; 2007.]
29. Guidelines Express-method of assessing general toxicity and skin-irritating perfumes and cosmetic products *in vitro* (in the culture of mobile cells). Gossanepidsluzhba of Russia 2002. [Методические рекомендации 29ФЦ/394 «Экспресс-метод оценки общетоксического и кожно-раздражающего действия парфюмерно-косметической продукции *in vitro* (на культуре подвижных клеток)». Госсанэпидслужба России 2002.]
30. Baranov V.I., Zhukotskiy A.V., Zavyalov N.V., Guskova O.A. Primenenie metoda ultrazvukovoy dopplerografii na sosudah HAO kurinogo embriona *ex vivo* dlya testirovaniya parfyumerno-kosmeticheskoy produktsii, sodержaschey nanomaterialy. Sb. st. III Mezhdunarodnoy Nauchno-prakticheskoy konferentsii «Vysokie tehnologii, fundamentalnye i prikladnye issledovaniya v fiziologii i meditsine»: SPb: Izd-vo Politehnicheskogo un-ta, 2012; 132—134. [Баранов В.И., Жуковский А.В., Завьялов Н.В., Гуськова О.А. Применение метода ультразвуковой доплерографии на сосудах ХАО куриного эмбриона *ex vivo* для тестирования парфюмерно-косметической продукции, содержащей наноматериалы. Сб. ст. III Международной Научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине»: СПб: Изд-во Политехнического ун-та, 2012; 132—134.]
31. Guidelines of assessment of irritating effects by ultrasound Doppler vascular chorioallantoic membrane of chicken embryos *ex vivo* 2011. [Методические рекомендации 1.2. 0025-11 «Оценка раздражающего действия методом ультразвуковой доплерографии на сосудах хорио-аллантоисной оболочки куриного эмбриона *ex vivo*».]
32. Danilov V.S., Egorov N.S. Bakterialnaya bioluminestsentsiya. M: Izd-vo MGU; 1985. [Данилов В.С., Егоров Н.С. Бактериальная биолуминесценция. М: Изд-во МГУ; 1985.]
33. Guidelines of express method of toxicological and hygienic assessment of perfumery and cosmetic products using the luminescent bacteria test Rospotrebnadzor Russia, 2008. [Методические рекомендации 01.038-08 «Экспресс метод токсиколого-гигиенической оценки парфюмерно-косметической продукции с помощью люминесцентного бактериального теста». Роспотребнадзор России, 2008.]
34. State industry standard Perfumery. Methods for evaluating the toxicological and clinical and laboratory safety parameters. [ГОСТ 32893-2014 Продукция парфюмерно-косметическая. Методы оценки токсикологических и клинико-лабораторных показателей безопасности.]
35. Gus'kova O.A., Zav'jalov N.V., Skvorцова E.L. Evaluation of the toxicity of chemicals by using alternative methods Toksikologicheskij vestnik 2013; 6: 34—39. [Гуськова О.А., Завьялов Н.В., Скворцова Е.Л. Оценка токсичности химической продукции с использованием альтернативных методов. Токсикологический вестник 2013; (6): 34—39.]
36. Sanitary Rules and Standards. The hygienic requirements for the production and safety of perfumery and cosmetic products. [СанПиН 1.2.681-97 Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции.]
37. International classification of diseases 10. [МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://mkb-10.com/> available на 10.2015.]
38. State industry standard Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Basic terms and definitions. [ГОСТ Р ИСО 5425-1-2002 Часть 1 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Основные положения и определения.]
39. State industry standard Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 6: Use in practice of accuracy values. [ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике.]
40. State industry standard General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. [ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.]

об авторах:

А.В. Резайкина — д.м.н., профессор, руководитель испытательного центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва  
 Н.П. Петрова — исследователь токсикологических показателей испытательного центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва  
 С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, врач лабораторного центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье