



Оценка и моделирование риска химической опасности

УДК 665.57/.58.012.1 + 615.9:665.57/.58

DOI: 10.25514/CHS.2025.2.29016

Альтернативные методы оценки локальной токсичности парфюмерно-косметической продукции – реальный шаг вперед или косметическая мера?**Д. С. Валуев**✉ТОО «Производственный комплекс «Аврора», Астана, Казахстан,
e-mail: valuevdm@gmail.com, 50059@avh.kz

Поступила в редакцию: 23.10.2025 г.; после доработки: 05.11.2025 г.; принята в печать: 12.11.2025 г.

Аннотация – В условиях давления на использование лабораторных животных при испытаниях парфюмерно-косметической продукции (ПКП) возрастает значение альтернативных методов (АМ) *in vitro*, *ex vivo* и *in chemico*. В этой связи в 2023 г. технический регламент таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011) был дополнен перечнем стандартов, включающих ряд АМ. Цель данного исследования – оценка возможности применения АМ для подтверждения соответствия ПКП требованиям ТР ТС 009/2011 по токсикологическим показателям: кожно-раздражающее действие, раздражающее действие на слизистые и sensibilizing действие. Проведено сопоставление *in vivo* методов для оценки кожно-раздражающего действия ПКП и ее раздражающего действия на слизистые с *in vivo* методами, используемыми при классификации химической продукции (ХП) по видам опасности разъедание / раздражение кожи, серьезное повреждение/раздражение глаз. Выполнен сравнительный анализ пороговых значений токсикологических показателей, установленных ТР ТС 009/2011, и классификационных рамок классов соответствующих им видов опасности в Согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химической продукции (СГС), а также оценена дифференцирующая способность АМ. Установлены существенные различия между критериями ТР ТС 009/2011 и СГС, обусловленные как более жесткими требованиями безопасности к ПКП, так и особенностями ее применения. Показано, что *in vivo* методы для ХП неэквивалентны методам оценки ПКП. Выявлена недостаточная дифференцирующая способность большинства проанализированных АМ. Сделан вывод о том, что применение АМ для оценки риска ПКП затруднено. Обоснована необходимость дополнения методик расчета индекса кожно-раздражающего действия I_{cut} , а также индекса раздражающего действия на слизистые I_{ir} . Предложены направления по актуализации Приложений № 8 и № 9 ТР ТС 009/2011 и разработке АМ с повышенной дифференцирующей способностью. Рассмотрена роль АМ при оценке sensibilizing потенциала ПКП.

Ключевые слова: парфюмерно-косметическая продукция, альтернативные методы, кожно-раздражающее действие, раздражающее действие на слизистые, sensibilizing действие, токсикологическая оценка, Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС), Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

Alternative Methods for Assessing Local Toxicity of Perfume and Cosmetic Products – a Real Step Forward or a Cosmetic Measure?

Dzmitry S. Valuyeu✉

Avrora Production Complex LLP, Astana, Kazakhstan, e-mail: valuevdm@gmail.com, 50059@avh.kz

Received: October 23, 2025; Revised: November 5, 2025; Accepted: November 12, 2025

Abstract – Under pressure to reduce the use of laboratory animals in testing of perfume and cosmetic products (PCP), the importance of alternative methods (AM) *in vitro*, *ex vivo*, and *in chemico* is increasing. In this context, in 2023, the Technical Regulation of the Customs Union TR CU 009/2011 “On the Safety of Perfume and Cosmetic Products” (TR CU 009/2011) was supplemented with a list of standards incorporating relevant alternative methods (AM). The aim of this study is to assess the applicability of AM for confirming the compliance of PCP with the requirements of TR CU 009/2011 in terms of toxicological indicators: skin irritation, mucosal irritation, as well as sensitization potential. A comparison was conducted between *in vivo* methods used for PCP testing to evaluate skin and mucosal irritation and the *in vivo* methods applied for classification of chemicals under the hazard classes skin corrosion/irritation and serious eye damage/eye irritation. A comparative analysis was conducted of the threshold values of toxicological indicators established by TR CU 009/2011 and the corresponding hazard classes within the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). The discriminative capacity of AM was also evaluated. Significant discrepancies between the criteria of TR CU 009/2011 and those of the GHS were identified, attributed to the stricter safety requirements for PCP and their specific modes of use. It was demonstrated that *in vivo* methods used for chemicals are not equivalent to those used for PCP safety assessment. Most AM analyzed were found to have insufficient discriminative ability. It was concluded that the application of AM for PCP risk assessment is currently limited. The need to refine the calculation methods for the skin irritation index (I_{cut}) and the mucosal irritation index (I_{ir}) was substantiated. Directions were proposed for updating Annexes 8 and 9 of TR CU 009/2011 and for the development of AM with improved discriminative capacity. The role of AM in assessing the sensitization potential of PCP was also considered.

Keywords: perfume and cosmetic products, alternative methods, skin irritation, mucosal irritation, skin sensitization, toxicological assessment, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Technical Regulation of the Customs Union TR CU 009/2011 “On the Safety of Perfumery and Cosmetic Products”.

ВВЕДЕНИЕ

В повседневной жизни люди активно используют парфюмерно-косметическую продукцию (ПКП). Она наносится на кожу и ее прищадки, контактирует со слизистой рта, причем часто не требует смывания. Длительный и многократный контакт такой продукции с организмом человека обуславливает необходимость подтверждения ее безопасности, что предусмотрено техническим регламентом таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011) [1].

ТР ТС 009/2011 регулирует обращение ПКП в ЕАЭС и для доказательства ее безопасности предусматривает проведение широкого спектра испытаний (рис. 1).

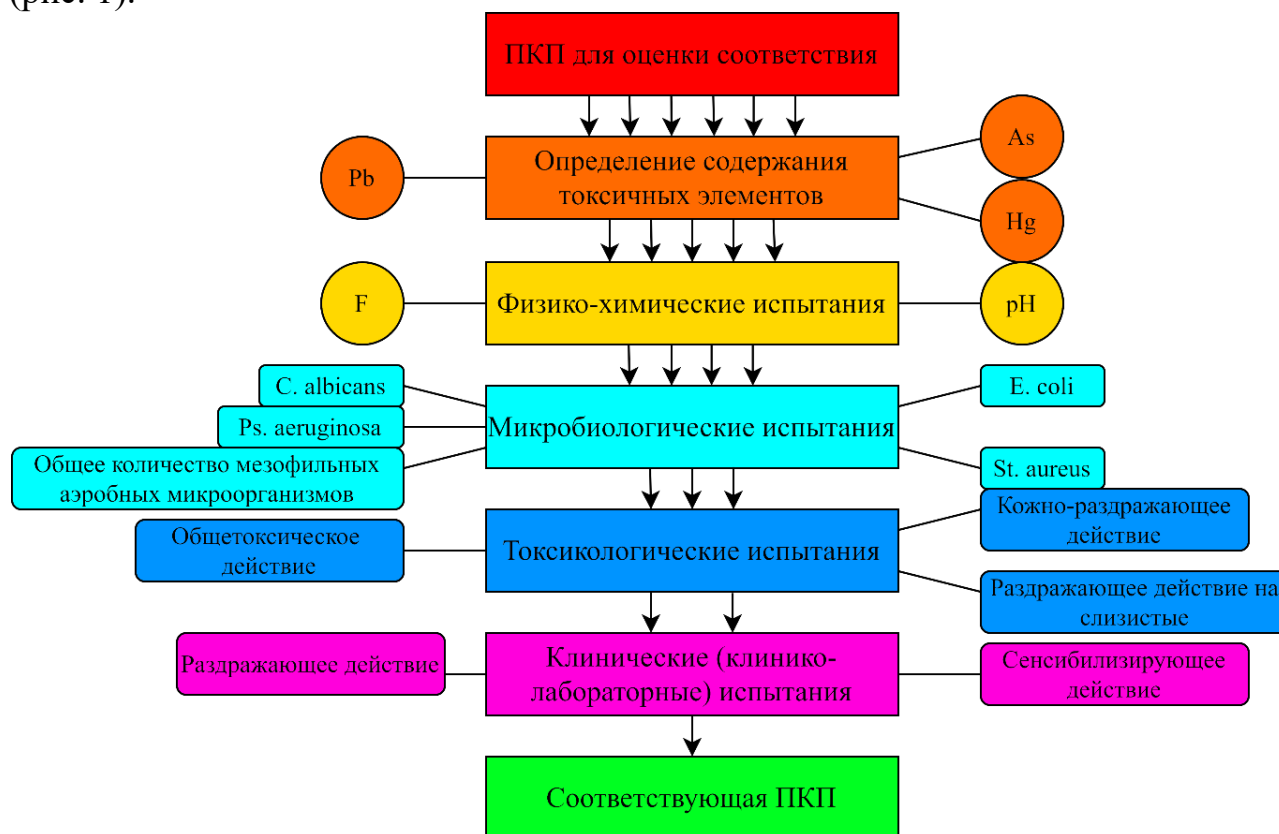


Рис. 1. Испытания ПКП для оценки соответствия требованиям ТР ТС 009/2011.

Fig. 1. Testing of perfume and cosmetic products for compliance with the requirements of TR CU 009/2011.

Важное место в их иерархии занимают токсикологические испытания для определения кожно-раздражающего действия, раздражающего действия на слизистые и общетоксического действия. Первые два вида испытаний проводятся *in vivo*, что вызывает серьезную озабоченность с точки зрения гуманного отношения к животным [2].

Сообщество токсикологов достаточно давно работает над заменой испытаний на животных альтернативными методами (АМ) [3, 4] и достигло в данной области заметных успехов [5]. На основе этих достижений перечень стандартов для токсикологических испытаний ПКП был дополнен АМ *in vitro*, *ex vivo* и *in chemico* [6].

Цель данного исследования – оценка возможности применения АМ для подтверждения соответствия ПКП требованиям ТР ТС 009/2011 по токсикологическим показателям: кожно-раздражающее действие, раздражающее действие на слизистые и сенсибилизирующее действие.

Актуальность исследования определяется многообразием АМ, а также несоответствием критериев безопасности ПКП, установленных ТР ТС 009/2011, классификационным рамкам Согласованной на глобальном уровне системы классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС) [7], на

основе которой были разработаны методы, не требующие использования лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поскольку основой для валидации АМ являются испытания *in vivo*, на первом этапе проведено сравнение стандартов, регламентирующих испытания ПКП на животных по токсикологическим показателям: кожно-раздражающее действие (ГОСТ 33506 [8]), раздражающее действие на слизистые (ГОСТ 33506 [8]), со стандартами на химическую продукцию (ХП) для выявления разъедания / раздражения кожи (ГОСТ 32436 [9]) и серьезного повреждения / раздражения глаз (ГОСТ 34658 [10]). Сравнение осуществлялось по следующим параметрам: модельные объекты, время воздействия, доза и концентрация продукции, необходимость ее смывания, временные точки наблюдения, критерии оценки токсичности и заключение о степени опасности.

На втором этапе определена дифференцирующая способность АМ, описанных в стандартах по определению локальной токсичности: ГОСТ 32634 [11], ГОСТ 34637 [12], ГОСТ 34638 [13], ГОСТ 34639 [14], ГОСТ 34722 [15], ГОСТ 34726 [16], ГОСТ 34735 [17], ГОСТ 34736 [18] и ГОСТ 34853 [19]. Под дифференцирующей способностью понимается способность метода выявить тот или иной уровень неблагоприятного воздействия (или опасности), продукции.

АМ оценки кожной сенсибилизации, представленные в ГОСТ 34896 [20] и ГОСТ 34899 [21], анализировались отдельно, поскольку в настоящее время сенсибилизирующее действие ПКП определяется лишь в клинических (клинико-лабораторных) исследованиях.

Дополнительно проводилось сопоставление критериев безопасности ПКП, изложенных в приложениях № 8 и 9 ТР ТС 009/2011, с классификационными подходами, принятыми в СГС, на основе которых разработаны АМ, перечисленные выше.

На третьем этапе оценивалась возможность использования АМ для определения соответствия ПКП требованиям ТР ТС 009/2011 с учетом классификационных критериев ТР ТС 009/2011 и дифференцирующей способности методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что исторически запрос на разработку АМ часто был связан с испытаниями ПКП [22], в настоящее время критериально и иерархически они встроены в СГС, из которой ПКП исключена [7]. Следствием такого исключения являются различия в терминологии, используемой в ТР ТС 009/2011, СГС и соответствующих стандартах, (рис. 2).

Однако, как следует из рисунка 2, различия между двумя регуляторными системами касаются не только терминологии, но и подходов к классификации степени опасности.

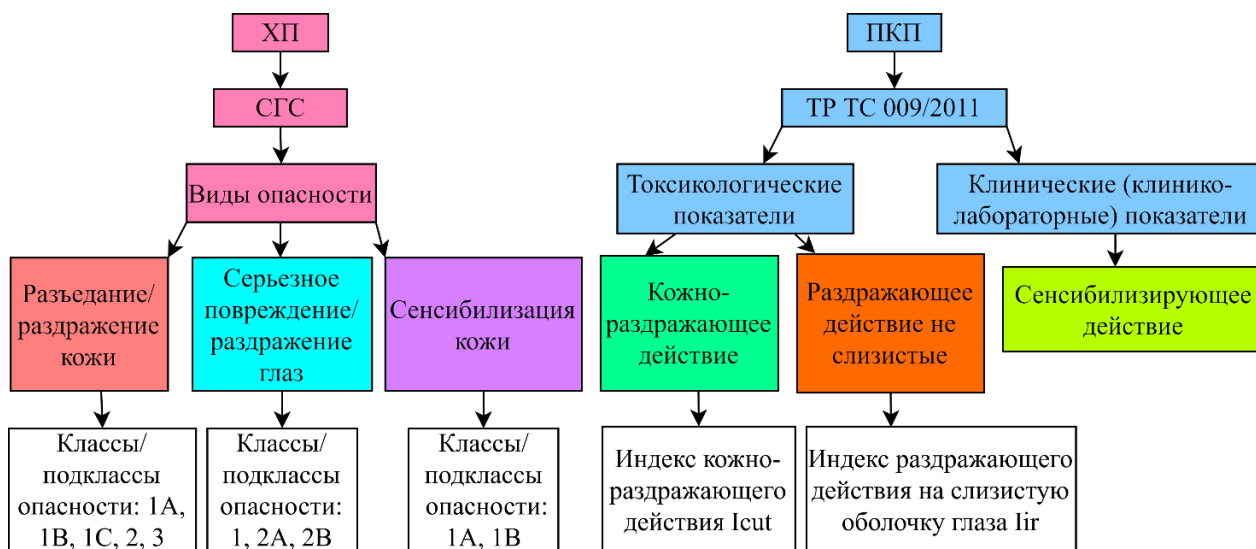


Рис. 2. Классификация локальной токсичности ХП и ПКП.

Fig. 2. Classification of local toxicity of chemicals and perfume and cosmetic products.

Кожно-раздражающее действие

АМ для определения способности ХП разъедать / раздражать кожу, описанные в ГОСТ 32634, ГОСТ 34637, ГОСТ 34638, ГОСТ 34639, валидированы путем сравнения с эталонным методом – испытаниями *in vivo* по ГОСТ 32436¹. В то же время оценка кожно-раздражающего действия ПКП проводится *in vivo* в соответствии ГОСТ 33506, (рис. 3).

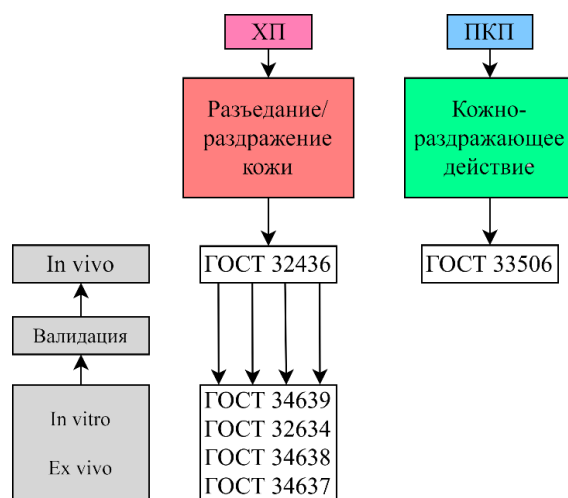


Рис. 3. Взаимоотношения между стандартами по определению разъедания / раздражение кожи ХП и кожно-раздражающего действия ПКП.

Fig. 3. The relationship between standards for determining skin corrosion/irritation caused by chemicals and skin irritation of perfume and cosmetic products.

Основные сходства и различия между методами оценки раздражения кожи для ХП и ПКП *in vivo* суммированы в таблице 1.

¹ Эталонными методами *in vivo* для валидации АМ первоначально служили соответствующие стандарты ОЭСР (OECD), на основе которых позже путем перевода были разработаны эквивалентные ГОСТы. Информация о стандартах ОЭСР приведена в ГОСТах, разработанных на их основе. ГОСТы на АМ также разработаны путем перевода стандартов ОЭСР.

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов оценки раздражения кожи *in vivo*

Table 1. Comparative characteristics of *in vivo* skin irritation methods

Характеристика	ГОСТ 33506 (для ПКП)	ГОСТ 32436 (для ХП)
Модельный объект	Морские свинки, кролики, крысы	Кролики-альбиносы (предпочтительно)
Время воздействия	4 ч либо 15 мин в зависимости от вида ПКП	3 мин, 1 ч, 4 ч
Доза	0,02 г (см ³)/см ²	0,083 г (см ³)/см ²
Смывание	Да	Да
Концентрация	100 % по массе, 50 % по объему, 10 % по объему, вытяжка в зависимости от вида и агрегатного состояния ПКП	Без разбавления или с добавлением небольшого количества воды в зависимости от агрегатного состояния ХП
Временные точки наблюдения	1 ч, 24 ч, 48 ч	1 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, при необходимости до 14 сут
Критерии оценки токсичности	Эритема (визуально), отек (толщина кожной складки)	Эритема и струп (визуально), отек (визуально)
Заключение о степени опасности	Оценка в баллах с присвоением индекса I_{cut}	Оценка в баллах с присвоением класса опасности по СГС

Оба метода используют балльную оценку состояния кожи на основе схожих критериев. Однако имеются различия в условиях проведения испытаний и в заключении о степени опасности.

Так, испытание ПКП зачастую предусматривает ее разбавление перед нанесением на кожу животных, что снижает выраженность раздражения, особенно при 10-кратном разбавлении (для продукции косметической гигиенической моющей: шампуней, жидкого мыла, гелей для душа и т.п.). Для части видов ПКП (для очистки кожи, волос, ногтей, пиллингов, для депиляции, для окрашивания, осветления волос и др.) предусмотрена сокращенная экспозиция (15 мин), отражающая особенности их реального применения. В методике оценки ХП такая временная точка отсутствует. Таким образом, испытания ПКП по ГОСТ 33506 и ХП по ГОСТ 32436 следует признать неэквивалентными.

Существенным отличием СГС и ТР ТС 009/2011 являются классификационные пороги, определяющие границу между раздражающей и не раздражающей продукцией.

Согласно ТР ТС 009/2011, ПКП относится к не раздражающей, если средний балл кожной реакции лабораторных животных < 1 , что соответствует индексу кожно-раздражающего действия $I_{cut}=0$. СГС для отнесения ХП к не классифицируемой по данному виду опасности допускает более выраженные кожные реакции (до 1,5 баллов), (рис. 4).

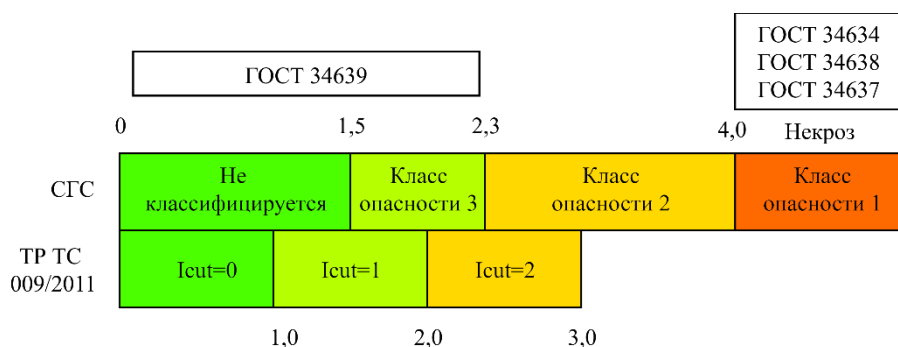


Рис. 4. Пороговые значения балльной оценки раздражения кожи по СГС и ТР ТС 009/2011 и дифференцирующая способность соответствующих АМ.

Рис. 4. Threshold score values for skin irritation according to the GHS and TR CU 009/2011, and the discriminatory power of the corresponding alternative methods.

Дополнительный анализ приложения № 8 ТР ТС 009/2011 выявил несоответствие его классификационных критериев положениям ГОСТ 33506. Согласно последнему, индекс кожно-раздражающего действия I_{cut} является бинарным и может принимать лишь два значения: 0 и 1. Однако приложение № 8 ТР ТС 009/2011 в отношении некоторых видов ПКП (например, кислотных пиллингов) допускает I_{cut} до 2 баллов включительно, что не согласуется с ГОСТ 33506 и создает нормативную неопределенность.

Из рисунка 4 следует, что ГОСТ 32634, ГОСТ 34638, ГОСТ 34673 предназначены для того, чтобы выявлять продукцию, которая относится к классу опасности 1, т.е. разъедающую. Поскольку предполагается, что основная масса ПКП в предусмотренном для нее режиме применения не должна раздражать и тем более разъедать кожу, использование данных стандартов для токсикологических испытаний ПКП нецелесообразно.

ГОСТ 34639 позволяет дифференцировать продукцию класса опасности 3 и не классифицируемую от продукции классов опасности 1 и 2 и может быть использован для токсикологической оценки ПКП. Однако данный метод не следует считать универсальным, поскольку его применение сопряжено с определенными сложностями.

Во-первых, ГОСТ 34639 не может дифференцировать продукцию, оказывающую слабое раздражение (класса опасности 3 по СГС, суммарный балл по ГОСТ 32436 $\geq 1,5$, но $< 2,3$) от продукции, не классифицируемой по СГС (суммарный балл по ГОСТ 32436 $< 1,5$), (рис. 4) [23]. Таким образом, несмываемая ПКП (кремы, лосьоны, декоративная косметика и т.п.), выдержавшая испытания по ГОСТ 34639, потенциально может оказывать негативное действие на кожу человека, поскольку критерии отнесения продукции к не классифицируемой по СГС и не обладающей кожно-раздражающим действием по ТР ТС 009/2011 разнятся, (рис. 4).

Токсикологический этап испытаний ПКП предшествует ее клиническим (клинико-лабораторным) испытаниям (рис. 1) в том числе и для того, чтобы минимизировать возможное неблагоприятное действие испытуемой продукции на кожу добровольцев. По этой же причине в соответствии с п. 4.2.3 ГОСТ 33483 клинические (клинико-лабораторные) испытания продукции,

вызывающей раздражение кожи животных, не допускаются. С учетом того, что ГОСТ 34639 не отличает нераздражающую продукцию от продукции со средним баллом раздражения до 2,3, можно ожидать, что при его рутинном использовании на этап клинических испытаний будет чаще попадать ПКП, оказывающая негативное воздействие на кожу добровольцев.

Во-вторых, изначально неясно, какие результаты ГОСТ 34639 будет давать в отношении ПКП, для которой допускается I_{cut} на уровне 1–2 баллов. Это связано с тем, что ГОСТ 34639 валидирован по отношению к ГОСТ 32436 (рис. 3), в котором время воздействия потенциально раздражающей продукции на кожу лабораторного животного составляет 1–4 часа (3 мин – для продукции подкласса опасности 1А). В то же время в ГОСТ 33506, который используется для подтверждения ПКП требованиям ТР ТС 009/2011, экспозиция потенциально раздражающей ПКП ограничена 15 мин, (табл. 1). Можно предположить, что при более длительном воздействии такая ПКП может оказать выраженное раздражающее действие, и, следовательно, не пройдет испытания по ГОСТ 34639. Сказанное подтверждается, в частности, тем, что органические кислоты, часто используемые для изготовления кислотных пиллингов (молочная, гликолевая) [24, 25] по классификации СГС относятся к коррозионным, т. е. имеют класс опасности 1 [26, 27]. Таким образом, ГОСТ 34639 не позволяет корректно оценить соответствие требованиям ТР ТС 009/2011 ПКП с I_{cut} , равным 1–2 баллам.

АМ определения кожно-раздражающего действия основаны на критериях СГС, предусматривающей присвоение класса опасности, а не оценку I_{cut} в баллах, как ТР ТС 009/2011. По этой причине для адаптации нормативных требований возникает необходимость внесения изменений в приложение № 8 ТР ТС 009/2011. Вариант таких изменений представлен в таблице 2.

Таблица 2. Предложения по модификации приложения № 8 ТР ТС 009/2011

Table 2. Proposals for the modification of Annex No. 8 to the TR CU 009/2011

Токсикологические показатели безопасности	
кожно-раздражающее действие	
<i>in vivo</i> (I_{cut})	альтернативными методами (класс опасности)
0 баллов (отсутствие)	Не выше класса опасности 3

В таблице 2 для кожно-раздражающего действия «0 баллов (отсутствие)» ($I_{cut}=0$ баллов по ГОСТ 33506) предлагается альтернативная оценка «не выше класса опасности 3», которая может быть подтверждена ГОСТ 34639. Данный порог обусловлен тем, что в настоящее время в перечне стандартов ТР ТС 009/2011 отсутствуют АМ, позволяющие надежно дифференцировать продукцию, не классифицируемую согласно СГС по виду опасности «разъедание / раздражение кожи»², от продукции класса опасности 3.

² Следует отметить, что на сегодня и среди стандартов ОЭСР отсутствуют АМ, позволяющие дифференцировать ХП класса опасности 3 и не классифицируемую как разъедающую / раздражающую кожу.

В будущем, при включении в ТР ТС 009/2011 стандартов на АМ, которые смогут определять наличие у продукции минимального раздражающего потенциала, до 1 балла по ГОСТ 34658 (например, основанных на определении профиля экспрессии генов воспалительного ответа [28]), возможен пересмотр и ужесточение предложенного выше порога.

Дополнительно, с целью повышения информативности методики, описанной в ГОСТ 33506, автор считает необходимым включить в данный стандарт расчет индекса I_{cut} для его значений 2 и 3 балла.

Раздражающее действие на слизистые

Большое количество видов ПКП (лаки для ногтей на основе органических растворителей, дезодоранты, парфюмерная продукция, продукция для окрашивания волос, для депиляции и т.д.) оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку глаз. Исходя из особенностей ее применения, обязательной предупредительной маркировки и предполагаемого уровня риска, ТР ТС 009/2011 и ГОСТ 33506 не требуют тестирования такой ПКП по данному показателю. Испытаниям подвергается та ПКП, применение которой сопряжено с высоким риском попадания в глаза: продукция косметическая гигиеническая моющая (шампуни, мыло, гели для душа, очищающие средства для лица и т.п.), кремы для ухода, декоративная косметика для области вокруг глаз (тени, тушь, подводка и т.п.).

Как и в случае кожно-раздражающего действия, АМ для определения серьезного повреждения / раздражения глаз, описанные в ГОСТ 34853, ГОСТ 34726, ГОСТ 34722, ГОСТ 34735, ГОСТ 34736, встроены в систему СГС и исходно предназначены для классификации ХП, (рис. 5).

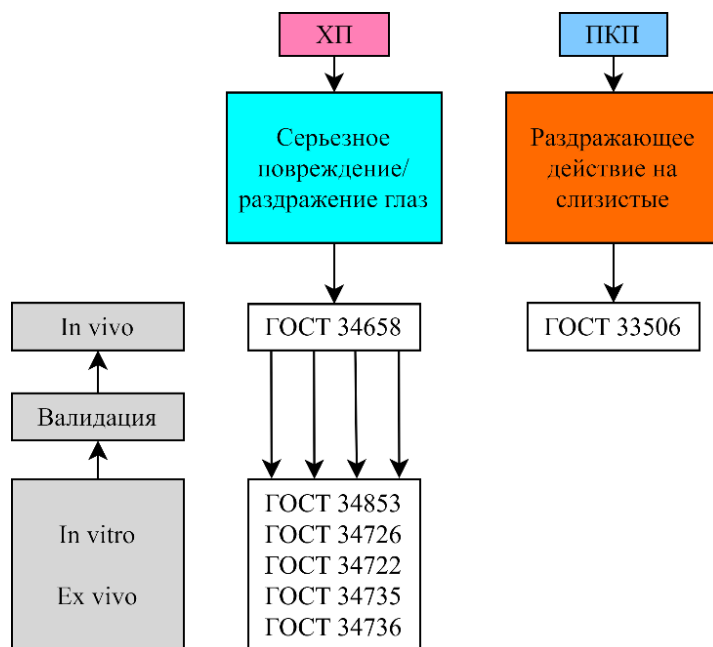


Рис. 5. Взаимоотношения между стандартами по определению серьезного повреждения / раздражения глаз ХП и раздражающего действия ПКП на слизистые.

Fig. 5. The relationship between standards for determining serious eye damage/irritation caused by chemicals and irritation of perfume and cosmetic products on mucous membranes.

Эталонным методом для их валидации служил ГОСТ 34658, существенно отличающийся от ГОСТ 33506, в соответствии с которым испытывается ПКП (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика методов оценки раздражения глаз *in vivo*

Table 3. Comparative characteristics of *in vivo* eye irritation assessment methods

Характеристика метода	ГОСТ 33506 (для ПКП)	ГОСТ 34658 (для ХП)
Модельный объект	Кролики-неальбиносы	Кролики-альбиносы
Доза	0,05 г	0,1 см ³ или 0,1 г
Смывание	Через 4 часа либо 15 мин в зависимости от эффекта	Через 1 час либо 24 ч в зависимости от наличия остатков продукции
Временные точки наблюдения	24 ч	1 час после нанесения, далее 1 раз в день до 21 сут
Критерии оценки токсичности	Гиперемия конъюнктивы (визуально), отек век (визуально), выделения из глаза (визуально)	Состояние роговицы (визуально), радужной оболочки (визуально), конъюнктивы (визуально), отек век (визуально). Рекомендовано использование бинокулярной лупы, щелевой лампы, биомикроскопа, а также флуоресцеина
Заключение о степени опасности	Оценка в баллах с присвоением индекса I_{ir}	Оценка в баллах с присвоением класса опасности по СГС

Несмотря на то, что оба метода используют балльную оценку состояния органа зрения, критерии такой оценки и условия проведения испытаний разнятся весьма значительно, что не позволяет считать их сопоставимыми.

Обращает на себя внимание, что, согласно СГС [7], ХП, вызывающая покраснение и (или) отек конъюнктивы < 2 баллов по ГОСТ 34658, относится к не классифицируемой по показателю «серьезное повреждение/раздражение глаз». В соответствии с критериями ГОСТ 33506, такой продукции следует присвоить индекс раздражающего действия на слизистые $I_{ir}=1$ (или более, см. ниже), и отнести ее к не оказывающей раздражение глаз нельзя.

Согласно ГОСТ 33506, I_{ir} может принимать лишь 2 значения: 0 и 1 балл. При этом значение $I_{ir}=1$ приписывается ПКП, которая может вызывать и весьма выраженное раздражение органа зрения (вплоть до 2-3 баллов), что не позволяет индексу I_{ir} адекватно описывать степень тяжести токсического эффекта.

Приложением № 8 ТР ТС 009/2011 для отдельных видов ПКП (средства для отбеливания зубов, содержащие или выделяющие пероксид водорода) установлено, что I_{ir} не должен превышать 1 балла. При погрешностях в изготовлении ПКП может проявить и большее раздражающее действие на слизистые, однако ситуацию, при которой $I_{ir} > 1$, ГОСТ 33506 не предусматривает, что создает риск попадания на рынок опасной продукции.

Дифференцирующая способность АМ по определению серьезного повреждения/раздражения глаз представлена на рисунке 6.



Рис. 6. Дифференцирующая способность АМ по определению серьезного повреждения / раздражения глаз.

Fig. 6. Discriminatory power of alternative methods for determining serious eye damage/irritation.

С учетом того, что ПКП, контакт которой с глазами возможен, разрабатывается таким образом, чтобы она их не раздражала, рационально проводить ее испытания с применением восходящего (bottom-up) подхода. Использование ГОСТ 34853 в этом случае представляется нецелесообразным, поскольку он способен выявлять лишь серьезное повреждение глаз и не позволяет дифференцировать продукцию с отсутствием раздражающего действия.

Методики, описанные в ГОСТ 34722, в процессе валидации по разным данным корректно классифицировали лишь 31–55% нераздражающих образцов, что делает их неприменимыми для оценки ПКП [29, 30].

Дополнительные сложности применения АМ связаны с тем, что многие виды ПКП, например, средства косметические гигиенические моющие (шампуни, жидкие мыла, гели для душа, очищающие средства) состоят преимущественно из поверхностно-активных веществ (ПАВ). ГОСТ 37726 не включен в современные схемы интегрированного подхода (defined approach) для классификации ПАВ [31], что вызывает сомнения в его применимости к соответствующим видам ПКП [32].

Среди АМ, включенных в ТР ТС 009/2011, наибольший интерес для оценки ПКП по показателю «раздражающее действие на слизистые» представляют ГОСТ 34735 и ГОСТ 34736, валидированные по критериям СГС. Эти методы способны выявлять продукцию, не классифицируемую как раздражающую глаза. Однако, как было отмечено ранее, продукция, не классифицируемая по СГС, может вызывать слабовыраженное, но клинически значимое раздражающее действие (покраснение и (или) отек конъюнктивы), до 2 баллов по ГОСТ 34658. Следовательно, использование ГОСТ 34735 и ГОСТ 34736 может привести к недооценке раздражающего действия. Это особенно важно для несмываемой декоративной ПКП для области вокруг глаз (тушь, подводка, тени и др.), учитывая, что раздражающее действие на слизистые не оценивается в рамках клинических (клинико-лабораторных) исследований. Таким образом, применение только включенных в перечень ТР ТС 009/2011 АМ может привести к недооценке риска для потребителя. В этой

связи требуется включение в ТР ТС 009/2011 методик *in vitro*, способных выявить минимальное раздражение глаз, например, EpiOcular time-to-toxicity [33, 34].

Установить соответствие между I_{ir} , равным 1 баллу по ГОСТ 33506, и классом опасности по СГС представляется затруднительным ввиду описанных выше различий в условиях испытаний соответствующих методов *in vivo* (табл. 3). Это делает фактически невозможным выбор АМ из числа рекомендованных ТР ТС 009/2011 для испытания ПКП с таким раздражающим действием.

Дополнительно, для повышения информативности методики оценки раздражающего действия на слизистые *in vivo* по ГОСТ 33506 следует установить в нем метод расчета индекса I_{ir} , равного 2 баллам.

Сенсибилизирующее действие

Несмотря на то, что Решением Коллегии ЕЭК [6] вводится возможность использовать для определения сенсибилизирующего действия методы *in vitro/in chemico*, в приложениях 8 и 9 ТР ТС 009/2011 место таких подходов при оценке соответствии ПКП не определено.

В настоящее время определение сенсибилизирующего потенциала ПКП проводится путем клинических испытаний на добровольцах в соответствии с ГОСТ 33483 [35], и показатель сенсибилизирующее действие относят к клиническим (клинико-лабораторным) (рис. 1 и 2). В этой связи целесообразно обсудить возможность применения АМ для полной замены клинических (клинико-лабораторных) испытаний.

Сравнение приложений 8 и 9 ТР ТС 009/2011 показывает, что раздражающее действие ПКП на слизистые в клинических (клинико-лабораторных) испытаниях не проверяется. Таким образом, регулятор счел, что для полной и объективной оценки риска ПКП по данному показателю достаточно проведения токсикологических испытаний. Исходя из подхода, примененного к показателю раздражающее действие на слизистые, можно предположить, что и оценка сенсибилизирующего действия может быть ограничена только рамками токсикологических испытаний, в том числе с использованием АМ, но такая возможность в ТР ТС 009/2011 пока не отражена.

На сегодняшний день патогенез кожной аллергической реакции замедленного типа хорошо изучен и включает 4 события т.н. неблагоприятного пути воздействия [36], (рис. 7).

Предлагаемые для оценки сенсибилизирующего действия ПКП ГОСТ 34899 и ГОСТ 34896 направлены на выявление лишь первых 2 неблагоприятных событий.

Нацеленность ГОСТ 34899 и ГОСТ 34896 лишь на отдельные ключевые события неблагоприятного пути воздействия обуславливает их ограничение. Это прямо отражено в стандартах: полученные с их помощью результаты допустимо использовать лишь в рамках интегрированного подхода по испытаниям и оценке (IATA). Иными словами, оценка риска сенсибилизации ПКП будет полной лишь в том случае, если будет использована батарея АМ, направленная, по возможности, на все ключевые события неблагоприятного

пути, в частности, дополненная тестом на активацию дендритных клеток OECD 442E [37].

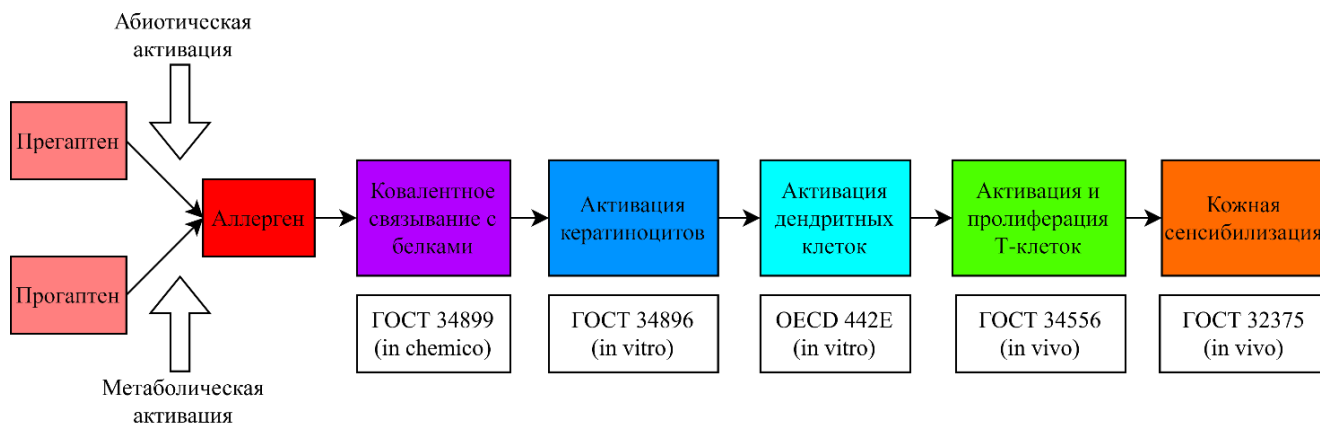


Рис. 7. События неблагоприятного пути воздействия при сенсibilизации кожи и методы их оценки.

Рис. 7. Adverse outcome pathway events in skin sensitization and methods for their assessment.

Ограничения исследования

Исследование не содержит экспериментальных данных, которые бы подтвердили неприменимость АМ для оценки ПКП с I_{cut} , равным 1 и 2 баллам, и I_{ir} , равным 1 баллу. Однако сравнительный анализ критериев ТР ТС 009/2011 и СГС, а также сравнительный анализ методов *in vivo* для ПКП и ХП указывают на наличие объективных сложностей при оценке соответствия такой ПКП требованиям ТР ТС 009/2011 с помощью АМ.

Исследование не сопоставляет стоимость АМ и испытаний *in vivo*, не оценивает их техническую сложность, а фокусируется на их применимости к ПКП исходя из определяемых токсикометрических показателей и установленных критериев опасности.

Рассмотрению не подверглись АМ, не вошедшие в ТР ТС 009/2011, однако их результаты не могут использоваться для подтверждения оценки соответствия ПКП по юридическим причинам. Анализ таких АМ может быть проведен после разработки на их основе соответствующих межгосударственных или национальных стандартов.

За рамками анализа осталась применимость АМ к оценке смесей, к которым относится практически вся ПКП. При этом важно отметить следующее: несмотря на то, что в соответствующих разделах стандартов указано на их техническую применимость для смесевой продукции, валидация АМ в подавляющем большинстве случаев проводилась на индивидуальных веществах.

В работе детально не анализировались ограничения АМ, связанные с физико-химическими и биологическими свойствами ПКП, однако указанные ограничения достаточно подробно описаны в соответствующих стандартах.

В статье не рассматривается потенциальная регуляторная альтернатива – гармонизация требований ТР ТС 009/2011 с критериями СГС. Однако следует

учитывать, что СГС в большей степени ориентирована на оценку риска при случайном попадании ХП в организм человека. В то же время ПКП предполагает преднамеренный длительный и частый контакт с организмом, что требует более строгих подходов к обеспечению ее безопасности. Вероятно, для лучшей интеграции АМ в систему оценки безопасности ПКП в первую очередь следует рассмотреть возможность сближения методик испытаний ПКП и ХП *in vivo*, так как последние служат базой для валидации альтернативных подходов.

ВЫВОДЫ

1. Применимость АМ для оценки кожно-раздражающего действия ПКП и ее раздражающего действия на слизистые крайне ограничена. Это обусловлено рядом факторов: недостаточной дифференцирующей способностью АМ; различиями критериев безопасности ТР ТС 009/2011 и классификационных рамок СГС; неэквивалентностью испытаний ПКП *in vivo* по ГОСТ 33506 и испытаний ХП *in vivo* по ГОСТ 32436, ГОСТ 34658, которые взяты за основу при валидации АМ.

2. Среди всех АМ, включенных в ТР ТС 009/2011, пригодным для определения токсикологических показателей ПКП является лишь ГОСТ 34639.

3. Для оценки ПКП по токсикологическим показателям кожно-раздражающее действие, раздражающее действие на слизистые целесообразно использовать АМ, предполагающие восходящий подход.

4. ГОСТ 33506 следует дополнить расчетами I_{cut} и I_{ir} , равными 2 и 3 баллам.

5. Весьма актуальна разработка АМ для оценки ПКП с минимальным (≤ 1 балла по ГОСТ 33506) раздражающим действием на кожу и слизистые.

6. Приложение № 8 ТР ТС 009/2011 следует доработать с учетом внедрения АМ.

7. В ТР ТС 009/2011 следует определить место АМ, применяемых для оценки сенсibiliзирующего действия ПКП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The author declares no conflict of interests.

Список литературы

1. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (утв. Решением Комиссии Таможенного союза 23.09.2011 г № 19). <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H11T0000799> (дата обращения: 29.06.2025).
2. Каминская Т.Л., Помигуев И.А., Назарова Н.А. (2019). Экологический активизм в цифровой среде как инструмент влияния на государственные решения. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*, 5, 382–407. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2019.5.18>.

3. Zuang V., Worth A.P., & Balls M. (2019) *The role of ECVAM*. В кн. *The history of alternative test methods in toxicology*. London; San Diego: Academic Press. P. 95–107.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813697-3.00013-5>.
4. Kojima H., Sakai Y., & Tanaka N. (2019) *Japanese contribution to the development of alternative test methods*. В кн. *The history of alternative test methods in toxicology*. London; San Diego: Academic Press. P. 79–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813697-3.00011-1>.
5. Королькова Т.В. (2017). Парфюмерно-косметическая продукция: оценка токсикологических показателей. *Контроль качества продукции*, 12, 26–29.
6. Изменения, вносимые в Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 г № 177 (утв. Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии 11.07.2023 № 99). <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H23EK000099> (дата обращения: 29.06.2025).
7. Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание. (2023). Организация Объединенных Наций: Нью-Йорк и Женева. <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения 09.02.2025).
8. ГОСТ 33506-2015. Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки токсикологических показателей безопасности. М.: Стандартинформ, 2019. 20 с.
9. ГОСТ 32436-2020. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке острого раздражающего / разъедающего действия на кожу. М.: Стандартинформ, 2020. 16 с.
10. ГОСТ 34658-2020. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Оценка раздражающего / разъедающего воздействия на глаза. М.: Стандартинформ, 2020. 24 с.
11. ГОСТ 32634-2020. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Разъедание кожи *in vitro*. Методы с использованием реконструированного человеческого эпидермиса. М.: Стандартинформ, 2021. 36 с.
12. ГОСТ 34637-2020. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Разъедание кожи *in vitro*. Метод чрескожного электрического сопротивления. М.: Стандартинформ, 2021. 20 с.
13. ГОСТ 34638-2020. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Разъедание кожи *in vitro*. Метод мембранного барьера. М.: Стандартинформ, 2021. 19 с.
14. ГОСТ 34639-2020. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Раздражение кожи *in vitro*. Методы с использованием реконструированного человеческого эпидермиса. М.: Стандартинформ, 2021. 28 с.
15. ГОСТ 34722-2021. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Метод исследований помутнения и проницаемости роговицы крупного рогатого скота для определения химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, и химической продукции, не требующей классификации опасности как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 34 с.
16. ГОСТ 34726-2021. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Метод исследований *in vitro* с применением кратковременной экспозиции для определения химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, и химической продукции, не требующей классификации опасности как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 22 с.
17. ГОСТ 34735-2021. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Методы испытаний с применением реконструированного рогового эпителия человека (RhCE) для определения химической продукции, не требующей классификации опасности как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 48 с.

18. ГОСТ 34736-2021. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Метод испытаний с использованием извлеченного глаза курицы для определения химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, и химической продукции, не требующей классификации опасности как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 34 с.
19. ГОСТ 34853-2022. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Метод определения проницаемости флуоресцеина для идентификации веществ, вызывающих разъедание и серьезное раздражение глаз. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 24 с.
20. ГОСТ 34896-2022. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Сенсibilизация кожи *in vitro*. Метод определения люциферазы ARE-NRF2. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 58 с.
21. ГОСТ 34899-2022. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Сенсibilизация кожи *in chemico*. Методы, основанные на ключевых событиях неблагоприятного исхода при ковалентном связывании с белками. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 70 с.
22. Parascandola J. (2024). *A history of the development of alternatives to animals in research and testing*. West Lafayette: Purdue University Press. P. 95–127.
<https://docs.lib.purdue.edu/ndhab/7/> (дата обращения: 23.06.2025).
23. Filaire E., Nachat-Kappes R., Laporte C., Harmand M.-F., Simon M., & Poinot C. (2022). Alternative *in vitro* models used in the main safety tests of cosmetic products and new challenges. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 44, 604–613. <https://doi.org/10.1111/ics.12803>.
24. Egli C., Min M., Afzal N., & Sivamani R.K. (2023). The hydroxy acids: where have we been and what's new? *Dermatological Reviews*, 4(6), 243–289. <https://doi.org/10.1002/der2.217>.
25. Karwal K., & Mukovozov I. (2023). Topical AHA in dermatology: formulations, mechanisms of action, efficacy, and future perspectives. *Cosmetics*, 10(5), 131.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics10050131>.
26. Catarino C.M., do Nascimento Pedrosa T., Pennacchi P.C., de Assis S.R., Gimenes F., Consolaro M.E.L., de Moraes Barros S.B., & Maria-Enlger S.S. (2018). Skin corrosion test: comparison between reconstructed human epidermis and full thickness skin models. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 125, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.002>.
27. Sarver J.W., Montgomery R.R., & Brock W.J. (1996). Dermal irritation and corrosion studies with glycolic acid. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 15(Suppl. 1), S36–S37.
<https://doi.org/10.1177/10915818960150S118>.
28. Eskes C., & Hofmann M. (2017). *Overview on current status of alternative methods and testing approaches for skin irritation testing*. В кн. *Alternatives for dermal toxicity testing*. Cham: Springer. P. 3–23. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50353-0_1.
29. Adriaens E., Verstraelen S., Desprez B., Alépée N., Abo T., Bagley D., Hibatallah J., Mewes K.R., Pfannenbecker U., & Van Rompay A.R. (2021). Overall performance of bovine corneal opacity and permeability (BCOP) laser light-based opacitometer (LLBO) test method with regard to solid and liquid chemicals testing. *Toxicol. in Vitro*, 79, 105044.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105044>.
30. OECD. Streamlined summary document supporting the test guideline 437 for eye irritation/corrosion. Series on Testing and Assessment, No. 189. (2013). Paris: OECD Publishing. [https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2013\)13/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2013)13/en/pdf) (дата обращения 26.07.2025).
31. OECD. Test No. 467: Defined approaches for serious eye damage and eye irritation. OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. (2025). Paris: OECD Publishing.
<https://doi.org/10.1787/28fe2841-en>.

32. Alépée N., Mewes K.R., Abo T., Cavarzan A., O'Driscoll A., & Adriaens E. (2025). Performance of the DASF compared to other combinations of OECD NAMs for eye hazard identification of surfactants. *ALTEX*, 42(1), 75–90. <https://doi.org/10.14573/altex.2406031>.
33. Kandarova H., Letasiova S., Adriaens E., Guest R., Willoughby J.A. Sr, Drzewiecka A., Gruszka K., Alépée N., Verstraelen S., & Van Rompay A.R. (2018). CON4EI: CONSortium for in vitro eye irritation testing strategy – EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. *Toxicol. in Vitro*, 49, 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.08.019>.
34. McCain N.E., Binetti R.R., Gettings S.D., & Jones B.C. (2002). Assessment of ocular irritation ranges of market-leading cosmetics and personal-care products using an in vitro tissue equivalent. *The Toxicologist*, 66(S1), 243. <https://www.toxicology.org/pubs/docs/Tox/2002Tox.pdf> (дата обращения 23.06.2025).
35. ГОСТ 33483-2015. Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки клинко-лабораторных показателей безопасности. М.: Российский институт стандартизации, 2024. 16 с.
36. Aleksic M., Rajagopal R., de-Ávila R., Spriggs S., & Gilmour N. (2024). The skin sensitization adverse outcome pathway: exploring the role of mechanistic understanding for higher tier risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 54(2), 69–91. <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2308816>.
37. OECD. Test No. 442E: In vitro skin sensitisation: in vitro skin sensitisation assays addressing the key event on activation of dendritic cells on the adverse outcome pathway for skin sensitisation. OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. (2024). Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264264359-en>.

References

1. On safety of perfume and cosmetic products. Technical Regulation of the Customs Union TR CU 009/2011. Approved by the Decision of the Customs Union Commission on 23.09.2011, No 799. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H11T0000799> (accessed 29.06.2025) (in Russ.).
2. Kaminskaya, T.L., Pomiguyev, I.A., & Nazarova, N.A. (2019). Digital environmental activism as an instrument of influence on government decisions. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: ekonomicheskie i social'nye peremny = Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*, 5, 382–407. (in Russ.). <https://doi.org/10.14515/monitoring.2019.5.18>.
3. Zuang, V., Worth, A.P., & Balls, M. (2019) *The role of ECVAM*. In: *The history of alternative test methods in toxicology*. London; San Diego: Academic Press (pp. 95–107). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813697-3.00013-5>.
4. Kojima, H., Sakai, Y., & Tanaka, N. (2019) *Japanese contribution to the development of alternative test methods*. In: *The history of alternative test methods in toxicology*. London; San Diego: Academic Press (pp. 79–85). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813697-3.00011-1>.
5. Korolkova, T.V. (2017) Perfume and cosmetic products: assessment of toxicological indicators. *Kontrol' kachestva produkci = Product quality control*, 12, 26–29 (in Russ.).
6. Amendments introduced to the Eurasian Economic Commission Board Decision of 22 December 2020 No. 177. Approved by the Decision of the Eurasian Economic Commission Board on 11.07.2023, No. 99. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H23EK000099> (accessed 29.06.2025) (in Russ.).
7. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Tenth revised edition. (2023). United Nations: New York and Geneva. <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (accessed 09.02.2025).
8. GOST (State Standard) 33506-2015. Perfume and cosmetic products. Methods for determination and assessment of toxicological safety indicators. М.: Standartinform, 2019. 20 p. (in Russ.).
9. GOST (State Standard) 32436-2020. Methods of testing the impact of chemical products on the human body. Tests for the assessment of acute irritant/corrosive effects on the skin. М.: Standartinform, 2020. 16 p. (in Russ.).

10. GOST (State Standard) 34658-2020. Methods of testing the impact of chemical products on the human body. Assessment of the irritant/corrosive eye exposure. M.: Standartinform, 2020. 24 p. (in Russ.).
11. GOST (State Standard) 32634-2020. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. In vitro skin damage. Reconstructed human epidermis methods, M.: Standartinform, 2021. 36 p. (in Russ.).
12. GOST (State Standard) 34637-2020. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. In vitro skin damage. Transcutaneous electrical resistance test method. M.: Standartinform, 2021. 20 p. (in Russ.).
13. GOST (State Standard) 34638-2020. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. In vitro skin damage. Membrane barrier method. M.: Standartinform, 2021. 19 p. (in Russ.).
14. GOST (State Standard) 34639-2020. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. In vitro skin irritation. Test methods using reconstructed human epidermis. M.: Standartinform, 2021. 28 p. (in Russ.).
15. GOST (State Standard) 34722-2021. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. Bovine corneal opacity and permeability test method for identifying chemicals inducing serious eye damage and chemicals not requiring hazard classification for eye irritation or serious eye damage. M.: Russian institute of standardization, 2023. 34 p. (in Russ.).
16. GOST (State Standard) 34726-2021. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. Short time exposure in vitro test methods for identifying chemicals inducing serious eye damage and chemicals not requiring hazard classification for eye irritation or serious eye damage. M.: Russian institute of standardization, 2023. 22 p. (in Russ.).
17. GOST (State Standard) 34735-2021. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. Reconstructed human corneal epithelium (RhCE) test methods to determine chemicals not requiring hazard classification as irritating or serious eye damage. M.: Russian institute of standardization, 2023. 48 p. (in Russ.).
18. GOST (State Standard) 34736-2021. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. Test method using a removed chicken eye to determine chemicals that cause serious eye damage and chemicals that do not require classification as irritating or serious eye damage. M.: Russian institute of standardization, 2023. 34 p. (in Russ.).
19. GOST (State Standard) 34853-2022. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. Fluorescein leakage test method for identifying ocular corrosives and severe irritants. M.: Russian institute of standardization, 2023. 24 p. (in Russ.).
20. GOST (State Standard) 34896-2022. Methods for studying the effects of chemicals on the human body In vitro skin sensitisation. ARE-Nrf2 luciferase test method. M.: Russian institute of standardization, 2023. 58 p. (in Russ.).
21. GOST (State Standard) 34899-2022. Methods for studying the effects of chemicals on the human body. In chemico skin sensitization. Methods based on key events in the pathway of adverse outcomes in covalent binding to proteins. M.: Russian institute of standardization, 2023. 70 p. (in Russ.).
22. Parascandola, J. (2024). *A history of the development of alternatives to animals in research and testing*. West Lafayette: Purdue University Press. P. 95–127. <https://docs.lib.purdue.edu/ndhab/7/> (accessed 23.06.2025).
23. Filaire, E., Nachat-Kappes, R., Laporte, C., Harmand, M.-F., Simon, M., & Poinot, C. (2022). Alternative in vitro models used in the main safety tests of cosmetic products and new challenges. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 44, 604–613. <https://doi.org/10.1111/ics.12803>.
24. Egli, C., Min, M., Afzal, N., & Sivamani, R.K. (2023). The hydroxy acids: where have we been and what's new? *Dermatological Reviews*, 4(6), 243–289. <https://doi.org/10.1002/der2.217>.
25. Karwal, K., & Mukovozov, I. (2023). Topical AHA in dermatology: formulations, mechanisms of action, efficacy, and future perspectives. *Cosmetics*, 10(5), 131. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10050131>.

26. Catarino, C.M., do Nascimento Pedrosa, T., Pennacchi, P.C., de Assis, S.R, Gimenes, F., Consolaro, M.E.L., de Moraes Barros, S.B., & Maria-Enlger, S.S. (2018). Skin corrosion test: comparison between reconstructed human epidermis and full thickness skin models. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 125, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.002>.
27. Sarver, J.W., Montgomery, R.R., & Brock, W.J. (1996). Dermal irritation and corrosion studies with glycolic acid. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 15(Suppl. 1), S36–S37. <https://doi.org/10.1177/10915818960150S118>.
28. Eskes, C., & Hofmann, M. (2017). *Overview on current status of alternative methods and testing approaches for skin irritation testing*. In: *Alternatives for dermal toxicity testing*. Cham: Springer (pp. 3–23). https://doi.org/10.1007/978-3-319-50353-0_1.
29. Adriaens, E., Verstraelen, S., Desprez, B., Alépée, N., Abo, T., Bagley, D., Hibatallah, J., Mewes, K.R., Pfannenbecker, U., & Van Rompay, A.R. (2021). Overall performance of bovine corneal opacity and permeability (BCOP) laser light-based opacitometer (LLBO) test method with regard to solid and liquid chemicals testing. *Toxicol. in Vitro*, 79, 105044. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105044>.
30. OECD. Streamlined summary document supporting the test guideline 437 for eye irritation/corrosion. Series on Testing and Assessment, No. 189. (2013). Paris: OECD Publishing. [https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2013\)13/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2013)13/en/pdf) (accessed 26.07.2025).
31. OECD. Test No. 467: Defined approaches for serious eye damage and eye irritation. OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. (2025). Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/28fe2841-en>.
32. Alépée, N., Mewes, K.R., Abo, T., Cavarzan, A., O'Driscoll, A., & Adriaens, E. (2025). Performance of the DASF compared to other combinations of OECD NAMs for eye hazard identification of surfactants. *ALTEX*, 42(1), 75–90. <https://doi.org/10.14573/altex.2406031>.
33. Kandarova, H., Letasiova, S., Adriaens, E., Guest, R., Willoughby, J.A. Sr, Drzewiecka, A., Gruszka, K., Alépée, N., Verstraelen, S., & Van Rompay, A.R. (2018). CON4EI: CONSortium for in vitro eye irritation testing strategy - EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. *Toxicol. in Vitro*, 49, 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.08.019>.
34. McCain, N.E., Binetti, R.R., Gettings, S.D., & Jones, B.C. (2002). Assessment of ocular irritation ranges of market-leading cosmetics and personal-care products using an in vitro tissue equivalent. *The Toxicologist*, 66(S1), 243. <https://www.toxicology.org/pubs/docs/Tox/2002Tox.pdf> (accessed 23.06.2025).
35. GOST (State Standard) 33483-2015. Perfume and cosmetic products. Methods for determination and assessment of clinical and laboratory safety indicators. M.: Russian institute of standardization, 2024. 16 p. (in Russ).
36. Aleksic, M., Rajagopal, R., de-Ávila, R., Spriggs, S., & Gilmour, N. (2024). The skin sensitization adverse outcome pathway: exploring the role of mechanistic understanding for higher tier risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 54(2), 69–91. <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2308816>.
37. OECD. Test No. 442E: In vitro skin sensitisation: in vitro skin sensitisation assays addressing the key event on activation of dendritic cells on the adverse outcome pathway for skin sensitisation. OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. (2024). Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264264359-en>.