

## ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ КОСМЕТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ В УКРАЇНІ, СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Дмитруха Н. М., Легкоступ Л. А., Козлов К. П.

*ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України»  
м. Київ, Україна*

**Анотація.** *Оцінці безпеки косметичних засобів, їх контролю та регулюванню на ринку приділяється особлива увага відповідних державних структур. Зокрема, в країнах Європейського Союзу косметична продукція ретельно перевіряється та контролюється згідно Регламенту ЄС № 1223/2009 «Про косметичну продукцію». В Україні розроблено та затверджено Технічний регламент (ТР) на косметичну продукцію, який вступить в дію 03.08. 2024 року. Українська косметична продукція має відповідати усім вимогам ТР, для цього необхідно адаптувати та затвердити на державному рівні протоколи досліджень на альтернативних моделях in vitro та in silico, підготувати відповідних фахівців.*

*Мета дослідження – аналіз вітчизняних та зарубіжних видань, керівних документів міжнародних організацій щодо оцінки безпечності косметичної продукції, впровадження альтернативних методів і тест-систем, проблеми та перспективи для України.*

*Матеріали і методи дослідження. Аналітичний огляд наукових публікацій виконано з використанням реферативних баз даних за останні 15 років: PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>], [<https://www.episkin.com/skin-irritation>]; MatTek Corporation [<http://www.mattek.com>]; Guidelines for the Safety Assessment of a Cosmetic Product [<https://www.cosmeticseurope.eu/files/3714/6407/8024/>]*

*Результати дослідження. Проведено порівняльну оцінку вимог до дослідження безпеки косметичних засобів в Україні згідно з ДСаНПін 2.2.9.027-99 та нового Технічного регламенту. Розглянуто діючі нормативні документи щодо безпеки косметичної продукції в Європейському Союзі, керівництва Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD) з альтернативних методів vitro оцінки токсичної дії хімічних речовин на шкіру та очі, а також показників гострої токсичності in без використання тварин.*

*Висновки. Введення в дію Технічного регламенту на косметичну продукцію має оновити та гармонізувати основні вимоги щодо розробки, виробництва, безпеки, ефективності та введення в обіг косметичних засобів в Україні та за її межами. Це створить умови для виготовлення більш безпечної та конкурентоспроможної продукції, сприятиме усуненню бар'єрів у торгівлі з країнами ЄС. Виконання вимог Технічного регламенту обмежено відсутністю на вітчизняному ринку*

*валідованих альтернативних тест-моделей, належних процедур та протоколів дослідження. Під час воєнного стану ситуація ускладнюється високою вартістю закордонних тест-систем та порушенням логістики їх доставки в Україну.*

**Ключові слова:** *косметична продукція, технічний регламент, оцінка безпечності, альтернативні методи in vitro.*

**Вступ.** Здоров'я і безпека споживачів мають бути пріоритетом для виробників продукції будь-якої галузі промисловості. В першу чергу це стосується парфумерно-косметичної, яку використовують різні вікові групи населення. Тому оцінці безпечності косметичних засобів, їх контролю та регулюванню на ринку приділяється особлива увага відповідних державних структур у світі. Зокрема, в країнах Європейського Союзу ретельно перевіряються та контролюються не тільки готові косметичні засоби, а й усі їх інгредієнти на рівні Європейської комісії та Наукового комітету з безпеки споживачів (SCCS) [1].

На сьогодні в Україні основним документом, який регулює склад та обіг косметичної продукції, її безпечність є Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості (ДСанПін 2.2.9.027-99), затверджені 01.07.1999 № 27. Цей документ поширюється на парфумерні та косметичні засоби, що виробляють, імпортують, реалізують, застосовують у побуті і професійно використовують при наданні населенню косметолого-перукарських послуг [2].

У 2022 році Україна подала заявку на вступ до Європейського Союзу. Для набуття нею повноправного членства та поступової інтеграції в єдиний ринок ЄС існує нагальна потреба у вдосконаленні нормативно-правової бази щодо регулювання обігу косметичної продукції та її гармонізації відповідно до вимог міжнародних стандартів та законодавства ЄС. На сьогодні таким стандартом у сфері косметичної продукції є Регламент ЄС № 1223/2009 «Про косметичну продукцію». Використовуючи за основу цей Регламент ЄС, Міністерством охорони здоров'я України розроблено вітчизняний Технічний регламент (ТР) на косметичну продукцію, який було прийнято Постановою Кабінету Міністрів України від 20 січня 2021р. № 65. Цей ТР мав вступити в дію 03.08.2022 року, але перешкодою стали активні воєнні дії, що відбуваються в Україні з 24.02.2022 року. Тому Кабінетом Міністрів України було прийнято рішення відтермінувати набуття чинності ТР до 03.08. 2024 року та у подальшому запровадити перехідний період для операторів ринку косметичної продукції до 03.08.2026 року. За цей період Україна має ретельно підготуватися до впровадження альтернативних моделей та методів оцінки безпечності косметичної продукції in vitro без залучення тварин, адаптувати та затвердити

на державному рівні протоколи досліджень, сприяти підготовці відповідних фахівців [3].

**Мета дослідження** – аналіз вітчизняних та зарубіжних видань, керівних документів міжнародних організацій щодо оцінки безпечності косметичної продукції, впровадження альтернативних методів і тест-систем *in vitro*, проблеми та перспективи для України.

**Матеріали і методи дослідження.** Аналітичний огляд наукових публікацій виконано з використанням реферативних баз даних за останні 15 років: PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>], [<https://www.episkin.com/skin-irritation>]; MatTek Corporation [<http://www.mattek.com>]; Guidelines for the Safety Assessment of a Cosmetic Product [<https://www.cosmeticseurope.eu/files/3714/6407/8024/>]

**Результати дослідження та їх обговорення.** На сьогодні основним документом, який регулює склад та обіг косметичної продукції в Україні, її безпечність є Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості (ДСаНПін 2.2.9.027-99), затверджені 01.07.1999 № 27, в яких надано визначення продукції парфумерно-косметичної промисловості. А саме, «*Парфумерні засоби* – засоби, які при застосуванні виконують гігієнічні та естетичні функції» та «*Косметичні засоби* – засоби, які застосовуються для догляду за шкірою, волоссям, ротовою порожниною; виконують гігієнічні, профілактичні та естетичні функції». Щодо безпеки парфумерно-косметичної продукції для здоров'я людини, в цьому документі записано – «відсутність у готовій продукції несприятливої дії на організм людини». Для оцінки безпеки парфумерно-косметичної продукції наведено перелік обов'язкових токсиколого-гігієнічних та мікробіологічних досліджень. До токсиколого-гігієнічних показників безпеки парфумерно-косметичної продукції віднесено: індекс «гострої» токсичності при нанесенні на шкіру; індекс «хронічної» токсичності при нанесенні на шкіру; індекс шкірно-подразнюючої дії; індекс подразнюючої дії на слизову оболонку очей; індекс сенсibiliзуючої дії; індекс «гострої» токсичності при введенні у шлунок; індекс «хронічної» токсичності при введенні у шлунок; індекс фотосенсибилізуючої дії; індекс негативної дії на стан шкіри людини, додатків та слизових оболонок в умовах практичного використання парфумерно-косметичних засобів. Зазначені токсиколого-гігієнічні показники згідно ДСаНПін 2.2.9.027-99 гарантують відсутність у готовій продукції токсичної, подразнюючої, сенсibiliзуючої, фотосенсибилізуючої, дисхромічної чи іншої несприятливої дії парфумерно-косметичної продукції на здоров'я людини за умов застосування за призначенням протягом гарантійного терміну зберігання [2].

У свою чергу, мікробіологічні показники безпеки парфумерно-косметичної продукції згідно ДСанПіп 2.2.9.027-99 базуються на відсутності чи обмеженні допустимого рівня вмісту патогенних, потенційно-патогенних для здоров'я людини та санітарно-показових мікроорганізмів, які повинні гарантувати її безпеку за умов застосування протягом гарантійного терміну зберігання. Безпека ПК продукції щодо обмежень рівня вмісту мікроорганізмів має характеризуватись за такими показниками, як: кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів (МАФАМ); кількість дріжджів роду *Candida* та пліснявих грибів; вміст бактерій родини *Enterobacteriaceae*; вміст *Staphylococcus aureus*; вміст *Pseudomonas aeruginosa*. Слід зауважити, що мікробіологічні показники безпечності обумовлені якістю сировини та санітарно-гігієнічним рівнем виробництва [2].

З огляду на перспективний вступ України до ЄС, поступової інтеграції її в єдиний європейський ринок, ми маємо вдосконалити нормативно-правову базу щодо регулювання обігу косметичної продукції та гармонізувати її відповідно до вимог міжнародних стандартів та законодавства. На сьогодні таким стандартом у сфері косметичної продукції є Регламент ЄС № 1223/2009 «Про косметичну продукцію» [4]. З урахуванням міжнародних вимог Міністерством охорони здоров'я України розроблено Технічний регламент (ТР) на косметичну продукцію, який було прийнято Постановою Кабінету Міністрів України від 20 січня 2021 р. № 65 «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію». Слід зауважити, що Технічний регламент на косметичну продукцію – це нормативний акт, який ухвалено в Україні вперше. Він встановлює вимоги до косметичних продуктів на ринку України, визначає права та обов'язки учасників цього ринку щодо введення косметичної продукції в обіг з метою забезпечення високого рівня захисту здоров'я людини [3].

Технічний регламент на косметичну продукцію передбачає зміну визначення косметичного засобу, який надано в ДСанПіп 2.2.9.027-99, відповідно на: «*Косметичний засіб* – будь-яка речовина або суміш речовин, призначена для контакту з поверхневими частинами тіла людини (епідерміс, система волосяного покриву, нігті, губи та зовнішні статеві органи) або із зубами та слизовою оболонкою ротової порожнини, з метою, виключно або переважно, для їх очищення, ароматизації, зміни зовнішнього вигляду, захисту, підтримання у хорошому стані або корекції запахів тіла» [2].

Порівнюючи ДержСанПіп 2.2.9.027-99 з Технічним регламентом, слід відзначити відмінність у тому, що правила містять 1 перелік з 412 речовин, які забороняються для застосування як сировина косметична та

не повинні входити до складу косметичних засобів. Технічний регламент містить 5 переліків, що налічують 1917 інгредієнтів, які дозволені та заборонені до використання у складі косметичних засобів [3], зокрема:

1. Перелік речовин, заборонених для використання у косметичній продукції (1379 найменувань).

2. Перелік речовин, дозволених для використання у косметичній продукції з урахуванням встановлених обмежень (296 найменувань).

3. Перелік барвників, дозволених для використання в косметичній продукції (153 найменування).

4. Перелік дозволених консервантів (59 найменувань).

5. Перелік дозволених УФ-фільтрів (30 найменувань).

За законодавством ЄС косметична продукція має відповідати вимогам міжнародних стандартів: з питань безпеки – це Регламент № 1223/2009; а у частині виробництва – вимогам Міжнародного стандарту ISO 22716:2007 «Косметика. Належна виробнича практика (GMP)» [4, 5].

Прийняття Технічного регламенту скасовує отримання Висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи; застосування процедур оцінки відповідності; складання, зберігання та надання органам державного ринкового нагляду декларації про відповідність; нанесення знака відповідності Технічному регламенту; та участі «третьої сторони», у тому числі органів виконавчої влади щодо оцінювання безпеки косметичної продукції. Таким чином, Технічний регламент передбачає, що відповідальність за якість косметичної продукції повністю буде покладена на виробника, а її ринковий контроль буде здійснювати Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Слід зауважити, що Технічний регламент враховує сучасні міжнародні вимоги до безпеки косметичної продукції та значно розширює перелік документації, який має бути складений на кожен косметичний продукт, опис та ідентифікацію продукції; звіт про безпеку; опис методів виробництва, його відповідність стандартам GMP; підтвердження заявленої ефективності косметичної продукції, де це виправдано характером її впливу; відомості про будь-які випробування на тваринах. З урахуванням етичних питань та гуманного ставлення до теплокровних тварин, ТР забороняє тестування косметичної продукції та її інгредієнтів на тваринах. Отже, токсикологічні дослідження безпеки косметичної продукції за ТР повинні проводитись в модельних дослідах із використанням альтернативних тест-моделей (*in vitro*), а також залученням добровольців та застосуванням комп'ютерного моделювання (*in silico*). Особлива увага має приділятися оцінці місцевої дії (подразнення шкіри та очей, сенсibiliзація шкіри) та/або за необхідності – оцінці фототоксичності [3].

Над розробкою та впровадженням альтернативних моделей *in vitro* сьогодні працюють різні міжнародні організації, основним з яких є Європейський Центр з валідації альтернативних методів (ECVAM), заснований ще у 1991 році [6]. З 2010 року ECVAM набув статусу референтної лабораторії ЄС з альтернативних випробувань (EURL ECVAM) [7]. У Сполучених Штатах Америки подібною організацією є ICCVAM, в Японії – JaCVAM, Кореї – KoCVAM.

У країнах ЄС використовуються альтернативні методи тестування косметичної продукції та її інгредієнтів, які затверджені EURL ECVAM та рекомендовані керівництвами організації економічної співпраці та розвитку (OECD). Керівництвами OECD рекомендовані альтернативні методи оцінки, як місцевої дії хімічних речовин на шкіру та очі, так і гострих токсикологічних показників [8]. До переліку альтернативних методів тестування речовин, які мають вплив на шкіру включено:

- Керівництво з дослідження подразнення шкіри на реконструйованому людському епідермісі *in vitro* (OECDTG 439) [8].
- Керівництва з дослідження роз’їдання (корозії) шкіри на реконструйованому людському епідермісі *in vitro* (OECDTG 430, OECDTG 431, OECDTG 435) [9–11].
- Керівництва з дослідження сенсibiliзації (OECDTG 442C, OECDTG442D, OECDTG 442E) [12–14].
- Керівництво з дослідження фототоксичності (OECDTG 432) [15].
- Керівництво з оцінки абсорбції шкіри (OECDTG 428) [16].

Серед *in vitro* моделей на увагу дослідників косметичних засобів заслуговують тривимірні моделі людської шкіри, оскільки вони імітують функцію реальної людської шкіри *in vivo*. На основі аналізу валідаційних досліджень альтернативного методу визначення подразнення шкіри EURL ECVAM були схвалені трьох вимірні моделі реконструйованої шкіри людини (EpiSkin-SNC та EpiDerm) [17]. На даний час ряд моделей тривимірної шкіри (EpiSkin™, EpiDerm™ SCT, SkinEthic™, LabCyt EPI та epiCS®) офіційно затверджені в керівництвах OECD 439 та OECD 431. Основним недоліком є те, що ці моделі є досить дорогавартісними.

Окрім безпечності впливу на шкіру, косметичні засоби повинні бути протестовані щодо їх впливу на очі. Традиційно подразнення очей досліджувалось в тесті Дрейза з використанням кролів (OECD керівництво TG 405) [18]. Проте цей метод постійно піддається критиці через інвазивність та жорстокість процедури. Особливої уваги набули тести, які не вимагають використання живих тварин, але виконуються на рогівці ока тваринного походження (бичачі, кролячі й курячі очі, які були вилучені з тварин посмертно). Ці методи не розглядаються юридичними органами

як експерименти на тваринах [19]. На даний час OECD затверджено п'ять методів випробувань для класифікації хімічних речовин, які викликають важкі пошкодження очей:

- Метод оцінки пошкодження очей шляхом дослідження непрозорості та проникності бичачої рогівки (OECD TG 437) [20].

- Метод оцінки пошкодження очей з використанням ізольованого курячого ока (OECD TG 438) [21].

- Оцінка потенціалу небезпечності для очей методом короткочасного впливу (OECD TG 491) [22].

- Подразнення або пошкодження очей з використанням реконструйованого людського епітелію (OECD TG 492) [23].

- Метод випробування на витік флуоресцеїну для виявлення очних корозій та сильних подразників (OECD TG 460) [24].

Альтернативою тесту Драйзера є також «Тест на хоріоаллантоїсній мембрані курячого яйця» (The Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM)), що є дійсним альтернативним методом і використовується для оцінки можливого подразнення очей хімічними речовинами [25].

EURL ECVAM затверджено декілька керівництв OECD щодо дослідження токсичної дії хімічних речовин *in vitro*:

- Керівний документ щодо використання тестів на цитотоксичність для оцінки початкових доз для тестів гострої оральної системної токсичності (Гостра токсичність (Serieson Testing and Assessment № 129) [26].

- Оцінка генотоксичності (OECD 471, OECD 476, OECD 487, OECD 490) [27–30].

- Дослідження ендокринної токсичності (Керівництва з виявлення агоністів та антагоністів естрогенових рецепторів, трансактивації андрогенового рецептора) (OECD 455, OECD 457, OECD 458, OECD 456) [31–33].

Згідно даних Європейського бюро з хімічних речовин (ECB) проведення тестування косметики на альтернативних тест-моделях *in vitro*, дозволяє рятувати до 2 млн. тварин та економити до одного мільярда євро щорічно. Проте, лише 20% країн світу змогли відмовитися від тестування косметичної продукції на тваринах. Першою в цьому питанні стала Англія, яка у 2002 році заборонила досліди на тваринах заради перевірки безпеки косметики. Тестування готової косметичної продукції на тваринах в ЄС заборонено з 2004 року, а з 2009 року і на тестування інгредієнтів відповідно до вимог Регламенту ЄС № 1223/2009. Заборона на продаж косметичних засобів, тестованих на тваринах, набрала чинності в Ізраїлі, Норвегії, Індії, Бразилії, Південній Кореї, Новій Зеландії, США. Проте на протигагу зазначеним країнам, Китайський уряд навпаки, вимагає, щоб



всі косметичні засоби обов'язково були протестовані на тваринах, перш ніж імпортувати в країну. Загалом на території Китаю для тестування косметики використовують понад 300 тис. тварин щорічно [34].

Питання про відмову досліджень на тваринах та залучення в токсикологічні експерименти альтернативних моделей *in vitro* в Україні неодноразово розглядались на Національних конгресах з біоетики і значною мірою стосувалось дослідження хімічних речовин та фармакологічних препаратів [35–37].

Про стан розробки та впровадження альтернативних методів для прогнозування безпечності потенційних лікарських засобів, рівня їх достовірності та стану валідації представлено в колективній монографії «Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія: за редакцією акад. НАМН України І. М. Трахтенберга [19].

Як вже відзначалось, прийняття ТР на косметичну продукцію в Україні вимагає заборону тестування косметичної продукції на теплокровних тваринах. Введення в дію цього ТР ставить певні виклики перед українськими виробниками, імпортерами косметичної продукції та дослідниками. На сьогодні цьому питанню приділяють увагу багато фахівців, в першу чергу, токсикологів, які відзначають, що виконання вимог ТР обмежено відсутністю на вітчизняному ринку валідованих альтернативних тест-моделей, належних процедур та протоколів дослідження, а також високою вартістю закордонних тест-моделей, порушенням логістики через повномасштабну війну [38, 39].

Підсумовуючи все викладене вище, слід зауважити, що питання можливості використання альтернативних тест-моделей *in vitro* для оцінки безпечності косметичної продукції на території України залишається відкритим і складним, але воно має бути вирішеним до закінчення перехідного періоду після введення в дію Технічного регламенту на косметичну продукцію, тобто до 3 серпня 2026 року.

### **Висновки та перспективи:**

1. Сертифікація косметики в Україні є важливим етапом у забезпеченні безпеки та якості косметичних засобів на ринку. Цей процес дозволяє захистити права споживачів та забезпечити їм доступ до безпечних та якісних косметичних засобів.

2. Введення в Україні в дію Технічного регламенту на косметичну продукцію має оновити та гармонізувати основні вимоги щодо розробки, виробництва, безпеки, ефективності та введення в обіг косметичних засобів.

3. В Україні мають бути впроваджені належні процедури та протоколи дослідження на альтернативних тест-моделях *in vitro* та *in silico*,



підготовлені спеціалісти, які володіють необхідними знаннями та навичками з проведення таких досліджень.

4. Приведення законодавства України у сфері обігу косметичної продукції у відповідність із нормами законодавства ЄС буде створювати умови для виготовлення більш безпечної та конкурентоспроможної продукції та сприяти усуненню бар'єрів у торгівлі з країнами ЄС.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням зарубіжного досвіду щодо оцінки безпечності косметичної продукції, опануванням відповідних альтернативних методів та протоколів дослідження *in vitro* та *in silico*, їх адаптацією до потреб вітчизняного ринку.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vinardell MP, Montserrat M. Alternative Methods to Animal Testing for the Safety Evaluation of Cosmetic Ingredients: An Overview. *Cosmetics*. 2017; 4 (30): 2–14. doi:10.3390/cosmetics 4030030.

2. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості (ДСаНПін 2.2.9.027-99), затверджені 01.07.1999 № 27. <https://mozdocs.kiev.ua/view>.

3. Постанова Кабінету Міністрів України від 20 січня 2021 р. № 65 «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-п>

4. REGULATION (EC) № 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE

COUNCIL ON COSMETIC PRODUCTS (Брюссель, 30 ноября 2009 года). <https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j9vvik7m1c3gyxp/vibn2mp7slr0>

5. OECD № 14 The Application of the Principles of GLP to *in vitro* Studies. Advisory Document of the Working Group on GLP. – Paris: Organization for Economic Co-operation and Development, 2004. 18 p.

6. ICCVAM (2001) Report of the International Workshop on In Vitro Methods for Assessing Acute systemic Toxicity. ICCVAM-NICEATM workshop, Arlington, VA, USA. 2000. NIH Publication N. 01-4499. 2000. P. 370.

7. What in the mandate of EURL ECVAM. <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/faq/general>.

8. OECD Test Guideline № 439 In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Methods. 2021. 28 p.

9. OECD Test Guideline № 430 In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER). <https://www.oecd.org/env/test-no-430-in-vitro-skin-corrosion>

10. OECD Test Guideline № 431 In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method. <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/test-no-431-in-vitro-skin-corrosion>

11. OECD Test Guideline № 435 In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion.

12. OECD Test Guideline № 442C: In Chemico Skin Sensitisation. Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins. <https://www.oecd.org/env/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation>

13. OECD Test Guideline № 442D: In Vitro Skin Sensitisation ARE-Nrf2 Luciferase Test Method. <https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442d-in-vitro-skin-sensitisation>

14. OECD Test Guideline № 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. <https://www.oecd.org/env/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation>

15. OECD Test Guideline № 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver>

16. OECD Test Guideline № 428: Skin Absorption: In Vitro Method. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf>

17. The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for acute skin irritation: report on the validity of the EPISKIN and EpiDerm Assays and on the Skin Integrity Function Test. H. Spielmann, S. Hoffmann, M. Liebsch, P. Botham, J. H. Fentem, C. Eskes, R. Roguet, J. Cotovio, T. Cole, A. Worth, J. Heylings, P. Jones, C. Robles, H. Kandárová, A. Gamer, M. Remmele, R. Curren, H. Raabe, A. Cockshott, I. Gerner, V. Zuang. Alternatives To Laboratory Animals, 2007; 35: 559–601.

18. Barroso J, Pfannenbecker U, Adriaens E, Alépée N, Cluzel M, Smedt A, et al. Cosmetics Europe compilation of historical serious eye damage/eye irritation *in vivo* data analysed by drivers of classification to support the selection of chemicals for development and evaluation of alternative methods/strategies: the Draize eye test Ref. Arch Toxicol. 2017; 91 (2): 521–47. doi:10.1007/s00204-016-1679-x.

19. Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія / Трахтенберг І. М., Коваленко В. М., Кокшарьова Н. В., Жмінько П. Г. та ін. ; за редакцією акад. АМН України І. М. Трахтенберга. Київ :Авіцена, 2008. 272 с.

20. OECD Test Guideline № 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264203846-en.pdf>

21. OECD Test Guideline № 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264203860-en.pdf>

22. OECD Test Guideline № 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264242432-en.pdf>

23. OECD Test Guideline № 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. <https://www.oecd.org/publications/>

test-no-492b-reconstructed-human-cornea-like-epithelium-rhce-test-method-for-eye-hazard-identification-0d603916-en.htm

24. OECD Test Guideline № 460: Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264185401-en.pdf>

25. In vitro alternatives to Draize eye irritation test. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461295/>

26. Series on Testing and Assessment № 129 Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/seriesontestingandassessmenttestingforhumanhealth.htm>

27. OECD Test Guideline № 471: Bacterial Reverse Mutation Test. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948418.pdf>

28. OECD Test Guideline № 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-hprt-and-xprt-genes\\_9789264243088-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-hprt-and-xprt-genes_9789264243088-en)

29. OECD Test Guideline № 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test\\_9789264264861-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_9789264264861-en)

30. OECD Test Guideline № 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264908-en.pdf>

31. OECD Test Guideline № 457: BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists.

32. OECD Test Guideline 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals. <https://www.oecd.org/env/test-no-458-stably-transfected-human-androgen-receptor-transcriptional-activation-assay-for-detection-of-androgenic-agonist>

33. OECD Test Guideline № 456: H295R Steroidogenesis Assay. <https://www.oecd.org/env/test-no-456-h295r-steroidogenesis-assay>

34. Report: These Countries Have Banned Cosmetics Animal Testing. <https://www.skincarewatchdog.com/report-these-countries-have-banned-cosmetics-animal-testing/>.

35. Резніков О. Г. Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних та біологічних досліджень на тваринах в Україні : матеріали Першого Національного конгресу з біоетики, 17–20 вересня 2001, Київ; 2001. С. 10.

36. Жмінко П. Г., Кокшарьова Н. В., Дмитренко М. П., Жмінко О. П. Скринінг токсичності лікарських засобів на тест-системах in vitro : матеріали III Національного конгресу з біоетики, 8–11 жовтня 2007, Київ; 2007. С. 136.

37. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М. Етичні аспекти використання альтернативних тест-моделей і методів у токсикологічних дослідженнях : матеріали п'ятого Національного конгресу з біоетики, 23–25 вересня 2013, Київ; 2013. 122–123.

38. Яструб Т. О., Худенко Н. В., Коваленко В. Ф., Григор'єва К. В., Донцова Д. О., Пригунова В. В. Впровадження в Україні альтернативних методів тестування косметичної продукції: можливості та виклики сьогодення. Україна. *Здоров'я нації*. 2021; 4 (66):35–42.

39. Головащенко Г. В. Актуальні питання оцінки безпеки косметичної продукції в Україні: Проблеми та перспективи впровадження альтернативних методів : збірка матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю 13 березня, 2024 р. ; за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С. Т. Омельчука. Київ :МБЦ «Медінформ», 2024; 91–92.

## REFERENCES

1. Vinardell MP, Montserrat M. Alternative Methods to Animal Testing for the Safety Evaluation of Cosmetic Ingredients: An Overview. *Cosmetics*. 2017; 4(30):2–14. doi:10.3390/cosmetics4030030.
2. Derzhavnisanitarnipravylainormybezpekyproduktisiiparfumerno-kosmetychnoi promyslovosti (DSaNP in 2.2.9.027-99), zatverdzeni 01.07.1999 № 27. <https://mozdocs.kiev.ua/view>.
3. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 20 sichnia 2021 r. № 65 “Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu na kosmetychnu produktsiiu”. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-p>
4. Regulation (EC) № 1223/2009 of the European parliament and of the council on cosmetic products (Брюссель, 30 ноября 2009 года). <https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j9vvik7m1c3gyxp/vibn2mp7slr0>
5. OECD № 14 The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies. Advisory Document of the Working Group on GLP. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2004. 18 s.
6. ICCVAM (2001) Report of the International Workshop on In Vitro Methods for Assessing Acute systemic Toxicity. ICCVAM-NICEATM workshop, Arlington, VA, USA. 2000. NIH Publication N.01-4499; 2000. 370 s.
7. What in the mandate of EURL ECVAM. <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/faq/general>.
8. OECD Test Guideline № 439 In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Methods; 2021. 28 s.
9. OECD Test Guideline № 430 In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER). <https://www.oecd.org/env/test-no-430-in-vitro-skin-corrosion>
10. OECD Test Guideline № 431 In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method. <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/test-no-431-in-vitro-skin-corrosion>
11. OECD Test Guideline № 435 In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion.
12. OECD Test Guideline № 442C: In Chemico Skin Sensitisation. Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins. <https://www.oecd.org/env/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation>
13. OECD Test Guideline № 442D: In Vitro Skin Sensitisation ARE-Nrf2 Luciferase Test Method. <https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442d-in-vitro-skin-sensitisation>
14. OECD Test Guideline № 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. <https://www.oecd.org/env/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation>

15. OECD Test Guideline № 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver>

16. OECD Test Guideline No.428: Skin Absorption: In Vitro Method. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf>

17. The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for acute skin irritation: report on the validity of the EPISKIN and EpiDerm Assays and on the Skin Integrity Function Test. H. Spielmann, S. Hoffmann, M. Liebsch, P. Botham, J. H. Fentem, C. Eskes, R. Roguet, J. Cotovio, T. Cole, A. Worth, J. Heylings, P. Jones, C. Robles, H. Kandárová, A. Gamer, M. Remmele, R. Curren, H. Raabe, A. Cockshott, I. Gerner, V. Zuang. *Alternatives To Laboratory Animals*, 2007; 35: 559–601.

18. Barroso J, Pffannenbecker U, Adriaens E, Alépée N, Cluzel M, Smedt A, et al. Cosmetics Europe compilation of historical serious eye damage/eye irritation *in vivo* data analysed by drivers of classification to support the selection of chemicals for development and evaluation of alternative methods/strategies: the Draize eye test Ref. *Arch Toxicol*. 2017; 91(2): 521–47. doi:10.1007/s00204-016-1679-x.

19. Trakhtenberh I. M., Kovalenko V. M., Koksharova N. V., Zhminko P. H. *Alternatyvni metody i test-systemy. Likarska toksykolohiia: za redaktsiieiu akad. AMN Ukrainy I. M. Trakhtenberha. K. : Avitsena, 2008. 272 s .*

20. OECD Test Guideline № 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264203846-en.pdf>

21. OECD Test Guideline № 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264203860-en.pdf>

22. OECD Test Guideline № 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264242432-en.pdf>

23. OECD Test Guideline № 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. <https://www.oecd.org/publications/test-no-492b-reconstructed-human-cornea-like-epithelium-rhce-test-method-for-eye-hazard-identification-0d603916-en.htm>

24. OECD Test Guideline № 460: Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264185401-en.pdf>

25. *In vitro* alternatives to Draize eye irritation test. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461295/>

26. Series on Testing and Assessment № 129 Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests.

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/seriesontestingandassessmenttestingforhumanhealth.htm>

27. OECD Test Guideline № 471: Bacterial Reverse Mutation Test. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948418.pdf>

28. OECD Test Guideline № 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-hprt-and-xprt-genes\\_9789264243088-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-hprt-and-xprt-genes_9789264243088-en)

29. OECD Test Guideline № 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micro-nucleus-test\\_9789264264861-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micro-nucleus-test_9789264264861-en)

30. OECD Test Guideline № 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264908-en.pdf>

31. OECD Test Guideline № 457: BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists.

32. OECD Test Guideline 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals <https://www.oecd.org/env/test-no-458-stably-transfected-human-androgen-receptor-transcriptional-activation-assay-for-detection-of-androgenic-agonist>

33. OECD Test Guideline № 456: H295R Steroidogenesis Assay. <https://www.oecd.org/env/test-no-456-h295r-steroidogenesis-assay>

34. Report: These Countries Have Banned Cosmetics Animal Testing. <https://www.skincarewatchdog.com/report-these-countries-have-banned-cosmetics-animal-testing/>.

35. Reznikov O. H. Problemy etyky pry provedenni eksperymentalnykh medychnykh ta biolohichnykh doslidzhen na tvarynakh v Ukraini / Materialy Pershoho Natsionalnoho konhresu z bioetyky, 17–20 veresnia 2001, Kyiv; 2001. S.10.

36. Zhminko P. H., Koksharova N. V., Dmytrenko M. P., Zhminko O. P. Skryyninh toksychnosti likarskykh zasobiv na test-systemakh in vitro / Materialy III Natsionalnoho konhresu z bioetyky, 8–11 zhovtnia 2007, Kyiv; 2007. S.136.

37. Trakhtenberh I. M., Dmytrukha N. M. Etychni aspekty vykorystannia alternatyvnykh test-modelei i metodiv u toksykolohichnykh doslidzhenniakh / Materialy piatoho Natsionalnoho konhresu z bioetyky, 23–25 veresnia 2013, Kyiv; 2013. 122–123.

38. Yastrub T. O., Khudenko N. V., Kovalenko V. F., Hryhorieva K. V., Dontsova D. O., Pryhunova V. V. Vprovadzhenia v Ukraini alternatyvnykh metodiv testuvannia kosmetychnoi produktsii: mozhlyvosti ta vyklyky sohodennia Ukraina. Zdorovia natsii. 2021; 4(66): 35–42.

39. Holovashchenko H. V. Aktualni pytannia otsinky bezpeky kosmetychnoi produktsii v Ukraini: Problemy ta perspektyvy vprovadzhenia alternatyvnykh metodiv/ zbirka materialiv naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu 13 bereznia, 2024 r.: za zahalnoiu redaktsiieiu chlen-kor. NAMN Ukrainy, profesora S. T. Omelchuka. K.:MVTs “Medinform”; 2024. 228 s.

## SAFETY ASSESSMENT OF COSMETIC PRODUCTS FOR HUMAN HEALTH IN UKRAINE: CURRENT STATE AND PROSPECTS

Dmytrukha N. M., Lehkostup L. A., Kozlov K. P.

**Abstract.** *The safety assessment of cosmetic products is a critical focus of regulatory bodies in Ukraine and globally. In line with European standards, Ukraine has developed and approved its Technical Regulation (TR) for cosmetic products, effective from August 3, 2024. This regulation requires a adaptation and approval of research protocols utilizing alternative in vitro and in silico models, along side specialized training of relevant specialists.*

*The aim of this research is to analyze domestic and international publications and guidance documents from leading organizations concerning cosmetic product safety assessment, the integration of alternative test methods, and associated challenges and opportunities in Ukraine.*

*An analytical review of scientific literature over the past 15 years was conducted using reference data bases including PubMed, Episkin and MatTek Corporation.*

*A comparative assessment of safety research requirements in Ukraine under DSaNP in (Sanitary Regulation) 2.2.9.027-99 and the new TR has been performed. Additionally, current regulatory framework in the European Union, OECD guidelines on alternative testing methods, and indicators of acute in vitro toxicity without animal use were examined.*

**Conclusions.** *The implementation of the TR on cosmetic products is expected to standardize safety, efficacy, and introduction requirements for cosmetic products in Ukraine and abroad. This effort aims to facilitate the production of safer, more competitive products and reduce trade barriers with EU nations. Challenges to TR compliance include the lack of validated alternative test models, inadequate procedures and research protocols domestically. During the martial law, it is complicated by the high cost of foreign test systems and the disruption of the logistics of their delivery to Ukraine.*

**Key words:** *cosmetic products, technical regulation, safety assessment, alternative in vitro methods.*

Дмитруха Наталія Миколаївна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9161-3889>,  
+38 044 289 51 85, [dmytrukha@ukr.net](mailto:dmytrukha@ukr.net)

Легкоступ Л. А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8352-5616>)

Козлов К. П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4048-9061>)