Обеспечение безопасности парфюмерно-косметической продукции с учетом экологических рисков гидропероксидов

Г.Д. СЕЛИССКИЙ[1], И.В. ХАМАГАНОВА[2], Н.И. ИЗМЕРОВА[1], Я.А. ПЕТИНАТИ[1], Г.А. ЛЕБЕДЕВА[3], Ф.В. ЛЕПШОКОВА[2]

[1]НИИ медицины труда РАМН; [2]РНИМУ; [3]ОМО МНПЦДК, Москва

Ensuring the safety of perfumes and cosmetics with regard to the environmental risk of hydroperoxides

G.D. SELISSKY, I.V. KHAMAGANOVA, N.I. IZMEROVA, YA.A. PETINATI, G.A. LEBEDEVA, F.V. LEPSHOKOVA

Research Institute of Occupational Medicine, Russian Academy of Medical Sciences; Russian National Research Medical University, Moscow Scientific-and-Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology

Выделена роль ароматизированных веществ (фреигренсов) в генезе сложной патологии кожи, что обусловило актуальность системы их безопасности. Сильными аллергенами являются гидропероксиды, которые формируются в результате аутооксидирования летучих циклических монотерпенов фреигренсов. Провоцирующим фактором фреигренс-дерматозов является свободнорадикальное окисление монотерпенов с формацией свободных радикалов. Использование антиоксидантов способствует экологической безопасности парфюмерно-косметической продукции.

Ключевые слова: фреигренс-дерматозы, парфюмерно-косметические вещества, экология, безопасность, антиоксиданты.

The paper highlights the role of aromatized substances (fragrances) in the genesis of complex skin pathology, which determined the urgency of their safety system. Hydroperoxides resulting from autooxidation of volatile cyclic monoterpenes for fragrances are potent allergens. Free radical oxidation of monoterpenes to form free radicals is a provoking factor of fragrance dermatoses. The use of antioxidants promotes the environmental safety of perfumes and cosmetics.

Key words: fragrance dermatoses, perfumes and cosmetics, ecology, safety, antioxidants.

Среди потенциально патогенных экологических рисков немаловажная роль принадлежит ароматизированным парфюмерно-косметическим веществам. Экологическая безопасность и качество парфюмерно-косметической продукции обеспечиваются в соответствии с Государственными стандартами и директивами Евросоюза по косметике [1—6].

Парфюмерно-косметические композиции, ингредиенты с высокой биологической активностью, потенциальными токсическими, раздражающими и сенсибилизирующими свойствами являются факторами риска, которые обусловливают разные клинические формы заболеваний кожи и слизистой оболочки. Клиническая дерматологическая симптоматика, связанная с косметикой, должна учитываться в системе безопасности парфюмерно-косметической продукции [7—16].

Ароматизированные вещества (Fragrances)

Ароматические структуры душистых веществ можно сгруппировать в виде ароматических, алифатических и гетероциклических соединений и терпенов. Их токсикологические и аллергенные характеристики зависят от химической структуры аллергенов-гаптенов и их способности образовывать ковалентные конъюгаты с нуклеофильным белковым остатком кожи в ходе нуклеофильно-электрофильной реакции. Присутствие электрофильной химической группы рассматривается как структурная опасность молекулы. При оценке возможного патогенного действия фреигренсов учитываются их физико-химические свойства, размер, липофильность молекул, комбинированное воздействие, перкутанная абсорбция, проникновение в организм респираторным путем, что является реквизитом для развития аллергических заболеваний (аллергозы).

Распространенность сенсибилизации к косметическим изделиям составляет 3—4% в общей популяции. Среди женщин 40—60 лет она значительно выше и достигает 8—15% среди больных контактным дерматитом. На долю ароматизированных веществ приходится 40—45% дерматозов, возникших

© Коллектив авторов, 2012

[1]Тел.: +7 (499) 241-7028
[2]e-mail: clinderm11@gmail.com
[3]e-mail: info@kvkd1.ru

в результате воздействия косметических средств. Выдвинуто положение о неизбежности присутствия аллергенов в косметических продуктах. В целом косметические аллергены по частоте занимают 2-е место после никеля. В последнее десятилетие проведен ряд масштабных скрининговых аллергологических и клинических статистических исследований для выявления распространенности сенсибилизации к убиквитарным косметическим продуктам с привлечением больших групп (до десятков тысяч) обследуемых. Проведены обширные аллергологические исследования с использованием аппликационных тестов (при концентрации аллергена 1—2%) по стандартам Европейской серии аллергенов у разных категорий людей для выявления связи аллергии с косметическими веществами. При анализе степени патогенности выделены «мишени» (target) и подобные аллергены (коричный альдегид, экстракт дубового мха, гераниол, лирал, эйгенол, изоэйгенол, лилиал, бальзам Перу, цитронеллол, мускус кетон, сесквитерпенлактоны). Более чем в 80% случаев установлена конкордантность результатов тестов на сенсибилизацию к косметическим продуктам и их отдельным ингредиентам. Определена частая корреляция между ними и вызываемыми аллергозами. Наиболее частой причиной аллергозов были экстракт дубового мха и изоэйгенол, реже — коричный альдегид и спирт, сесквитерпенлактоны, лимонен, ванилин, α-жасминальдегид, иланг-иланг; далее следуют гераниол, мускус-кетон, фарнезол, цитронеллол, масло кананги, сексивиолеат, масло лаванды, гидроксицитронеллаль и др. Минимальные положительные тесты выявлены при концентрации аллергена 0,02% (разведение 0,1% принято максимально допустимым).

Дезодоранты — наиболее часто применяемые типы косметики и источники аллергического контактного дерматита. Среди изученных 80 молекул дезодорантов 70 являлись сенсибилизаторами, в числе которых α- и β-ненасыщенные альдегиды, аналоги ванилина, изомеры камфоры, цитраль, мускус-кетон, коричные спирт и альдегид, аллиловый алкоголь и др. Несмотря на целенаправленное снижение концентрации этих веществ (меньшее употребление натуральных веществ, признанных косметических аллергенов в композициях), частота сенсибилизации в последние годы заметно увеличилась, так как их содержание в окружающей среде повысилось в связи с ухудшением экологической обстановки и обширным импортом зарубежной парфюмерной продукции. В косметических продуктах обнаружены компоненты с высокой реакционной способностью (экстракт дубового мха, коричный альдегид, сесквитерпенлактон, изоэйгенол и др.) [17—21].

Набор аллергенов «душистые вещества» помогает идентифицировать аллерген в 70—80% случаев аллергии на фреигренсы, однако его обычные 8 компонентов не способны адекватно представить тысячи химических структур среди распространенной парфюмерной продукции. В результате тестирования стандартным набором могут остаться неидентифицированными реальные аллергизирующие факторы и недооцениваться истинная распространенность аллергии к ингредиентам парфюмерной продукции.

Разработан метод идентификации ингредиентов потребительского пользования путем биоанализа, химического фракционирования, анализа и исследования взаимосвязи «структура—активность». Парфюмерный концентрат фракционируется с помощью колоночной хроматографии в силикагеле. Химический состав фракций анализируется методом газовой хромато-спектрометрии. Сенсибилизирующий потенциал идентифицируемых соединений оценивается по структурно активным группам с потенциальной способностью модифицировать белки кожи и таким образом проявлять себя как сенсибилизатор кожи. С этими соединениями проводится кожное тестирование. Его результаты с фракциями парфюмерного концентрата согласуются с данными кожного тестирования с веществами-сенсибилизаторами, подозрительными по данным газовой хромато-спектрометрии. Комбинации химического фракционирования, кожного тестирования, аналитических методов и методов анализа взаимосвязи «структура—активность» сделали возможным идентификацию лилиала, лирала, α-дамаскона (кетон розы), α-гексилкоричного альдегида, α-жасминового альдегида, увенула (бензофенонгидроксицитронеллала) и других сильных сенсибилизаторов [22—26].

Для получения душистых эфирных масел из растительного сырья используют разные технологии: дистилляцию сырья с помощью водяного пара, экстракцию растворителями, а также экстракция углекислым газом под давлением. При этом нужно остерегаться высоких пропорций растворителей, что чревато развитием патологии. Нагревание сырья увеличивает извлечение масел, но лишает их биоактивных веществ. Для получения самых тонких ароматов используется холодная экстракция En fleurage u lhuile.

Сложные эфиры, терпены, жирные кислоты и их продукты могут вызывать в токсических концентрациях аллергические дерматиты, экзему, поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей, интоксикацию, изменения внутренних органов и систем. Вместе с тем они являются ингибиторами клеточного апоптоза. Известно, например, фототоксическое и фотомутагенное действие бергамотового масла благодаря присутствию фуракумаринов.

Эфирные масла

Эфирные масла — высококонцентрированные вещества в косметическом продукте. Во избежание

развития заболеваний кожи и слизистых оболочек при контакте с ними их необходимо разбавлять. Продолжительное хранение при повышенных влажности, температуре, освещении влияет на качество продукции со снижением эффективности, кислотного числа, образованием токсичных продуктов распада. Следует соблюдать режим их хранения. Масло должно храниться в плотно закрывающемся и доверху наполненном флаконе из темного стекла в прохладном месте. Ингредиенты растительных эфиров, получаемых непосредственно из растений, обозначаются на продукте, согласно классификации Линнея. С позиции обеспечения безопасности парфюмерной продукции необходимо исключать технологическую фальсификацию дорогих эфирных масел невостребованными смесями их фракций или технологическими отходами, которые иногда декларируются как натуральные импортные продукты. В то же время не следует отождествлять природную и безопасную парфюмерно-косметическую продукцию. В косметической директиве содержатся требования к проведению дополнительного контроля при недобросовестной рекламе косметических продуктов, наделенных качествами, которыми они не обладают. Инструментальный анализ натуральных масел с высокой достоверностью способствует изучению парфюмерно-косметической продукции. Международная организация стандартизации (ISO) рекомендует для исключения фальсификации эфирных масел добавками, ухудшающими их медико-биологические свойства, предварительно проводить газохроматографический анализ состава их ингредиентов. Они должны соответствовать установленным стандартам [27—29].

Косметические консерванты

Консерванты — антимикробные вещества, вводимые в косметические продукты для предохранения их от микробного заражения и сохранения безопасности препарата. Однако применение консервантов в косметике связано с определенным экологическим риском. Среди ингредиентов косметики консерванты по своим аллергенным свойствам уступают лишь ароматизированным веществам. Согласно существующей классификации, консерванты делятся на нуклеофильные, включающие формальдегид, и мембраноактивные соединения (парабены, ароматические спирты, органические кислоты). Предпочтение отдается мягким мембраноактивным соединениям, особенно органическим кислотам. Потенциально консерванты считаются неизбежным злом для здоровья, учитывая их отдаленные неблагоприятные эффекты (эмбриотоксические, тератогенные и др.). При аллергологическом обследовании больших групп больных контактным дерматитом наиболее часто регистрируются положительные тесты с 2% кватерниумом, 1% тиомерсалом, 1% формальдегидом, реже — с 15% парабенами, 0,5% бронополом, 1% гидантоином, 2% сорбиновой кислотой и др. Часть пациентов отмечала перекрестную сенсибилизацию с близкими по составу лекарственными веществами. По индексу частоты наиболее безвредными считаются парабены: гермаль, довацил, сорбиновая кислота, сквален (тритерпен). Поскольку идеального консерванта не существует, используют комбинации разных веществ в минимально установленных концентрациях для предотвращения аллергизирующего действия косметических изделий. При применении консервантов в форме синергического комплекса с аскорбиновой кислотой, антиоксидантами, неионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВ), эфирными маслами снижается риск патогенного действия. Обнаружена несовместимость ряда косметических консервантов с анионогенными, неионогенными веществами, реже — с катионогенными ПАВ, солями тяжелых металлов, хелатообразователями, окислителями и др. Установлен перечень консервантов, разрешенных к применению в косметических веществах с требованием ограничения их в средствах гигиены полости рта, а также предназначенных для детей до 3 лет, с возможностью использования только в смываемых препаратах. Содержание формальдегида в соединениях, отщепляющих его (бронопол, кватерниум, гидантоин), должно декларироваться на упаковке. Разрешение на использование косметического консерванта дается с учетом общих сведений о нем, спецификации, потенциальной токсичности, раздражения слизистой оболочки по стандартам санитарных правил и норм (1998), Европейской Ассоциации COLIPA [30—32].

ПАВ

ПАВ вводятся в косметико-гигиенические средства в качестве эмульгаторов, обеспечивающих стабильность эмульсионных систем. Они могут быть отнесены к потенциально опасным компонентам современной косметики. Действие ПАВ зависит от заряда молекулы. Выделяют анионактивные, катионактивные и неионогенные ПАВ. Входящие в состав моющих средств ПАВ после смывания защитной липидной пленки могут повреждать эпидермис, делая его уязвимым для внешних воздействий. Наиболее щадящими являются катионогенные сурфактанты. Вместе с тем анионактивные ПАВ на основе олеохимических соединений (спирты и метиловые эфиры кокосовой и пальмоядровой фракций) более экологичны, чем ПАВ нефтехимического происхождения. Нередки аллергические дерматозы, вызванные синтетическими детергентами (бензалкония хлоридом, лаурилсульфатом натрия и др.). Для уменьшения негативного действия ПАВ снижают концентрацию аллергенов в косметических средствах, применяя наименее вредные для кожи эмуль-

гаторы: воск жожоба, пчелиный воск, гидроколлоиды, α-гидрокислоты, хорошо совместимые с кожей. Для того чтобы уменьшить раздражающее воздействие натрия и аммония лаурилсульфата на кожу и слизистые оболочки, их смешивают с мягкими вспомогательными ПАВ на основе белковых гидролизатов, амфотерных ПАВ, моноэфиросукцинатов, аминооксидов. В настоящее время имеется обширный выбор мягких полифункциональных сурфактантов из растительного сырья: ацилглутамиды, моноалкифосфаты, лаурил глюкозид, динатриевые соли моноэфиров сульфоянтарной кислоты, диэфиры дисульфоянтарной кислоты, неионогенный ПАВ — неонол. Оптимальными дерматологическими свойствами обладают амфотерные ПАВ — бетаины. Безопасность ПАВ определяется мягкостью воздействия на кожу и слизистые оболочки, хорошими дерматологическими свойствами, реактогенной инертностью, оптимальными коллоидно-химическими характеристиками [33, 34].

Эмолиенты

Эмолиенты — гидрофобные жировые вещества, фиксирующиеся в роговом слое эпидермиса, в качестве которых используются сложные эфиры, жирные спирты, натуральные масла, церамиды, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, воски (пчелиный, карнаубы и др.). Липофильные комплексы предотвращают чрезмерную трансэпидермальную потерю воды, а также проникновение в кожу экзогенных раздражителей. Эффективность барьерной функции в значительной степени зависит от интактных липидных ламеллярных структур в межклеточном пространстве рогового слоя. Для поддержания физиологической функции липидов рогового слоя кожи в качестве источника жирных кислот предпочтение отдается получаемому методом холодного отжима маслу зародышей пшеницы с высоким содержанием линолевой и олеиновой кислот, характеризующихся наличием двойной связи в молекулах, а также пальмитиновой, стеариновой и додекановой кислот, формирующих жидкокристаллическую структуру мембран. Они сохраняют биологическую активность и предотвращают активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). При горячей экстракции с органическими растворителями может развиться процесс перекисного окисления с накоплением токсичных пероксидов, с развитием аллергенности и комедогенности. Отмечена комедогенная активность изопропилмиристина, аллергенность миристилового альдегида и алкоголя, сесквиолеата, а также возникновение олеагранулемы под воздействием эмолиентов. Высоконенасыщенные масла обладают выраженным увлажняющим свойством, но при этом легко окисляются и дают токсичные пероксиды, поэтому лучше применять их в сочетании с насыщенными маслами и маслами, обладающими антиоксидантными свойствами (масло жожоба). Система антиоксидантной защиты липидов клеточных мембран (биофлавоноиды и др.) предохраняет клетки от агрессии кислорода и кислородных радикалов.

Ненасыщенные растительные масла — хорошие эмолиенты, но плохо впитываются и создают ощущение жирности. Оптимальным эмолиентом в декоративной косметике является стабильный продукт — сквален, мало подверженный окислению. Длительное употребление средств на основе минеральных масел (вазелина) оказывает разрушающее действие на кожный барьер. Вместо них используют природные масла (зародышей пшеницы, оливковое). В качестве натуральных увлажняющих факторов используются молочная, пирролидинкарбоновая кислоты, их соли, аминокислоты (аланин, цитруллин), полиспирты. Биосинтез липидов активируется α-гидроксикислотами (гликолевой, винной, яблочной и др.). Выбор масляной фазы косметического продукта должен удовлетворять критериям безопасности, стабильности, сроку годности. При этом учитывается строение эмолиента, растекаемость, сочетаемость с другими ингредиентами, взаимодействие с ультрафиолетовыми фильтрами [35].

Биологически активные вещества

Биологически активные вещества (БАВ) составляют особую группу веществ, усиливающих действие косметических продуктов. Это витамины, ферменты, гормоны, экстракты разных видов растений, аминокислоты, гиалуроновая кислота. Как компоненты косметических средств используются главным образом жирорастворимые витамины A, D, E. Из группы витаминов B рационально используется наружно только витамин B_5 (пантотеновая кислота). Витамин C используется как антиоксидант. Риск от воздействия витаминов меньше, чем от других БАВ. Однако их эффективность, за исключением витамина A и кальция пантотената, при местном применении на здоровой и старческой коже не сравнима с их действием при внутреннем применении. Пользуются популярностью растительные биокомплексы, содержащие наряду с витаминами гормоны, ферменты и др. От их наружного применения можно ожидать эффекта только в биологически активных концентрациях, а для гормонов это трудноосуществимо и без специального врачебного контроля невозможно. Существует абсолютный запрет на использование гормонов в косметических средствах на основе плаценты, спермы, эмбриональных клеточных мембран. Так, должно быть доказано, что в данном биологически активном сырье нет гормонов. Применение фитоэстрогенов (соевое, пальмовое, кунжутное масла) в косметике приводит к резкому повышению их концентрации в крови, намного превышающей содержание нормальных гор-

монов, что ослабляет активность последних. Ферменты при современных способах применения косметических средств теряют свою биологическую активность, не позволяя ей проявиться. Высокой биологической активностью в составе косметических соединений отличаются экстракты разных видов растений — ромашки (азулен, бисаболол), мяты, аниса, конского каштана, душицы, алоэ, зверобоя и других, проявляя сенсибилизирующее действие. Фотодинамический эффект дает зверобой. Отмечено токсическое действие некоторых БАВ, хотя они вводятся в композицию в количестве сотых и десятых долей процента. Величина токсичности этой группы более характеризует их потенциальную опасность для работающих в производстве косметических изделий, что требует специальных мер безопасности и индивидуальной защиты.

Дозы биологически активных соединений, реально входящих в парфюмерно-косметические изделия, обосновываются и регламентируются на основании фармакологических данных с учетом сведений об иммунологических сенсибилизирующих эффектах веществ при их кожном воздействии. Исследование новых препаратов группы БАВ проводится в соответствии с требованиями доклинического изучения новых фармакологических веществ. Имеется мнение, что стирается грань между косметическими и лекарственными средствами. Однако по определению Косметической директивы ЕС, не существует промежуточной категории продукции между косметикой и фармацевтикой. Использование в косметике БАВ должно быть под контролем косметолога, дерматолога, с учетом состояния здоровья организма, возможных побочных эффектов [2, 3, 36, 37].

Объективные критерии безопасности парфюмерно-косметических композиций

Характеристика косметических средств исходит из того, что они не являются лечебными средствами даже при долговременном использовании. Их воздействие должно ограничиваться только поверхностью кожи, не оказывая общего влияния на организм. Гигиенической оценке подлежат средства для гигиены полости рта и зубов, продукция по уходу за кожей (кремы, эмульсии, лосьоны, гели, желе, молочко, масла для ухода за кожей, ампульная косметика, маски питательные, профилактические, гигиенические, дезодоранты, аппликаторы и др.), продукция для ухода за волосами (краски для волос, оттеночные шампуни и др.), продукция декоративной косметики (средства для макияжа, губ, пудра, румяна и др.), специальная косметическая продукция (средства для загара, фотозащитные средства), продукция для гигиенического ухода и придания запаха, продукция для защиты кожи от воздействия вредных факторов (кремы, мази, пасты, моющие средства), а также для интимных органов (прокладки, салфетки и др.). Программа токсикологического исследования ингредиентов включает оценку косметического сырья с целью гигиенической регламентации. Решение вопросов о допуске косметических ингредиентов к введению в рецептуру парфюмерно-косметической продукции проводится на основании изучения степени их токсической опасности, кожно-раздражающего эффекта, органолептических и физико-химических показателей, микробиологического контроля, клинико-лабораторных, иммунологических, аллергологических исследований. Нормативными документами являются Государственные стандарты, санитарные правила и нормы, устанавливающие требования к качеству и безопасности парфюмерно-косметической продукции. Седьмая поправка к Косметической директиве от 11.03.03 предусматривает запрет на использование в косметике канцерогенных и мутагенных веществ, проведение испытаний косметических веществ на токсичность в опытах на животных [38—43].

Органолептические и физико-химические показатели включают реологические характеристики, коллоидную стабильность, термостабильность, массовую дозу металлов, тригликолятов. Парфюмерно-косметические вещества должны быть химически инертными, т.е. не вызывать нарушений физиологических функций кожи, не подвергаться микробной контаминации, легко удаляться с кожи. Ключевые принципы оценки токсикологической безопасности основаны на Косметической директиве ЕС и включают острую, субхроническую токсичность, фототоксичность, тесты на мутацию генов с использованием культур клеток млекопитающих на хромосомные аберрации, а также на тератогенность, репродуктивную токсичность, канцерогенность. Кожно-резорбтивное действие определяется исследованием веществ или их метаболитов в биосредах организма. При микробиологическом контроле используются стандартизованные культуральные методы. Определяется микробная устойчивость к заражению. Не допускаются к применению косметические вещества, обладающие кумулятивным, кожно-резорбтивным, кожно-раздражающим, сенсибилизирующим, а также канцерогенным, мутагенным, эмбриотропным свойствами.

Проблемам безопасности эфирных масел уделяется особое внимание как в нашей стране, так и за рубежом, Так, Исследовательский институт ароматических веществ RIFM осуществляет медико-биологические испытания душистых веществ, определяет их токсичность, раздражающее и сенсибилизирующее действие. Результаты исследований представляются Международной ассоциации душистых веществ IFRA для разработки допустимости их использования в парфюмерии и косметике. В резуль-

тате медико-биологических испытаний ряда парфюмерных эфирных масел выявлены токсичность и сенсибилизирующее действие основных компонентов анисового, грейпфрутового, бергамотового, померанцевого масел, масел ангелики, вербены, благородного лавра, майского ландыша, толуанского бальзама и др. В связи с этим определены большие ограничения для ввода их в коммерческую парфюмерию.

Потенциальная аллергизирующая способность косметического продукта наиболее адекватно может быть определена реакциями специфической агломерации лейкоцитов и реакцией специфического лизиса лейкоцитов. Иммуноцитохимическими показателями являются реакция восстановления нитросинего тетразолия, маркеры кислой фосфатазы и миелопероксидазы нейтрофилов у групп пробандов.

Косметика, используемая на коже вокруг глаз и половых органов, требует особого внимания, поскольку может контактировать с конъюнктивой и слизистой оболочкой, приводить к реакции с ними.

Следуя требованиям поправки в Косметической директиве ЕС от 11.03.03, запрещающей испытание готовой продукции на теплокровных животных, биологический эксперимент проводится с использованием альтернативной модели. Наиболее адаптированным для оценки парфюмерно-косметической продукции является экспресс-метод оценки общетоксического и кожно-раздражающего действия *in vitro* на культуре подвижных клеток сперматозоидов быка. Критерием токсичности является изменение двигательной активности сперматозоидов под воздействием химических соединений, содержащихся в экстрактах продукции, по сравнению с контролем.

Альтернативный метод оценки сенсибилизации кожи — исследование местных лимфатических узлов у мышей. Он основан на введении ^{3}H-метилтимидина в дренажные (заушные) лимфатические узлы животных при локальной экспозиции косметического вещества (калибровочный продукт коричного альдегида).

Тест на фототоксичность представляет собой испытание на совместное воздействие солнечного света и химиката (нейтрального красного как хромофора).

Используются современные биоинженерные методы оценки состояния барьерной функции кожи. Для определения степени гидратации кожи применяется метод трансэпидермальной потери воды (transepidermal water loss), который позволяет судить о возможном нарушении проницаемости кожи под воздействием косметического раздражителя.

Для определения интенсивности воспаления кожи при контактном дерматите используют метод лазерной допплеровской флюометрии (Laser Doppler flowmetry).

Развитие косметической отрасли, обусловленное производством новых видов косметического сырья, потребовало тщательной проверки их качества с целью обеспечения безопасности продукции. На базе НИИ медицины труда РАМН создан центральный орган системы сертификации парфюмерно-косметической продукции Госстандарта России и Минздрава РФ, разработаны системы сертификации Госсанэпиднадзора Минздрава РФ и Госстандарта РФ. Создана законодательная база в виде «Правил по сертификации парфюмерно-косметической продукции» и санитарных правил и норм «Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции». Нормативная методическая база подкреплена методическими разработками по четырем направлениям — токсикологическое, микробиологическое, химико-аналитическое и клинико-лабораторное на уровне качественных показателей и с учетом специфики основных компонентов и ингредиентов парфюмерно-косметической продукции и в соответствии с международными стандартами. Здесь нашла отражение традиционная взаимосвязь дерматологии и косметологии [29, 44—46].

Роль окислительной системы гидропероксидов монотерпенов в патогенезе аллергозов, вызываемых косметическими факторами

При изучении системы оксиданты—антиоксиданты у больных с аллергическими дерматозами выявлена гиперактивация ПОЛ. Установлена роль окислительной системы гидропероксидов фреигренс монотерпенов и генетических факторов в патогенезе фреигренс-аллергодерматозов. Известно, что продукты аутоокисления терпенов (лимонен и др.) обладают сильным сенсибилизирующим действием [47—54]. Продукты окисления циклических монотерпенов — гидропероксиды, приобретают высокие аллергенные и сенсибилизирующие свойства. В результате аутотоксидирования на воздухе монотерпены (лимонен, линалоол, кератофилен и др.) формируют специфический иммуногенный протеиновый комплекс-гаптен, нередко являющийся причиной аллергозов от воздействия косметических факторов. Выявлено влияние радикальных формаций на сенсибилизирующие свойства гидропероксидов (алкид лимонена и др.). Свободные радикалы — соединения со специфическим неспаренным электроном определяют выраженную реакционную способность вещества. Условием гипероксидации терпенов является образование гаптенпротеинового комплекса в результате свободнорадикального механизма с формированием углерод- или кислород-центрированных радикалов. Оксидантные процессы сопровождаются рецидивами профессиональ-

ных аллергозов. Изменения показателей свободнорадикального окисления предшествуют клиническим проявлениям. Свободнорадикальные реакции выходят из-под контроля антиоксидантной системы и оказывают повреждающее действие на генетический аппарат клеток и липиды в составе биологических мембран. Оценка показателей свободнорадикального окисления проводится методом хемилюминесценции.

Гиперактивация процессов свободнорадикального ПОЛ происходит на фоне снижения антиокислительной активности: снижения α-токоферола, ретинола, каталазы, трансферрина и повышения уровня супероксиддисмутазы. Вместе с тем выражены изменения радикального механизма повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в основе которых лежит способность свободных радикалов вызывать разрывы сахарофосфатных и гликозидных связей в ДНК, включая однонитевой и двухнитевой разрывы. Процесс повреждения ДНК оценивается по образованию антител к одноцепочечной ДНК и нуклеосоме по методике иммуноферментного анализа.

Накопление продуктов свободного радикального окисления оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны, нарушая функции иммунокомпетентных клеток. У больных профессиональными аллергодерматозами определяются выраженные изменения показателей ПОЛ и процессы повреждения ДНК. У них установлена высокая частота полиморфизма генов системы биотрансформации генобиотиков, что определяет течение и прогноз заболевания. Использование антиоксидантов предотвращает аллергозы, связанные с аутоокислением, характером антиоксидантной защиты [49—52, 54].

Антиоксидантное действие оказывает ряд веществ — биофлавоноиды, пропилгаллат, α-гидрокислоты, тритерпеноксиды, сульфат цинка, лактоферрин, α-токоферол, а также масла жожоба, полыни, можжевельника, зверобоя, тимьяна, календулы и др.

Заключение

Результаты аналитического обзора должны способствовать углубленному изучению этиопатогенеза, клинической картины и профилактики заболеваний кожи с учетом экологической значимости парфюмерно-косметической продукции. Полученные сведения могут способствовать расширению современных представлений об этиологии и патогенезе ряда кожных заболеваний.

Выявление роли парфюмерно-косметических веществ в генезе сложной патологии кожи обусловило актуальность системы обеспечения их безопасности на основании контрольных клинико-лабораторных исследований токсикологических, микробиологических, органолептических, физико-химических, иммуноцитохимических, генетических, биоинженерных показателей, а также химической структуры ингредиентов. Особое внимание уделяется адекватному выбору ингредиентов с оптимальными дерматологическими свойствами, их концентрации, что наиболее важно для тщательной оценки, апробации безопасности и качества новых видов сырья.

Внедрение современных технологий производства парфюмерно-косметической продукции, экологически безвредных химических компонентов с оптимальными дерматологическими свойствами, регулирование концентрации потенциальных аллергенов, усиление неукоснительного контроля качества парфюмерно-косметической продукции будут способствовать экологической безопасности.

Гидропероксиды являются сильным сенсибилизатором. Они формируются в результате аутооксидирования летучих циклических монотерпенов.

Свободнорадикальное окисление с формацией гидропероксидов монотерпенов по механизму образования радикалов является провоцирующим фактором фреигренс-дерматозов.

Свободнорадикальные реакции выходят из-под контроля антиоксидантной системы и оказывают повреждающее действие на генетический аппарат клеток и липиды в составе биологических мембран.

Использование антиоксидантов способствует экологической безопасности фреигренсов. Антиоксидантные добавки необходимы в составе парфюмерно-косметических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фержтек О., Фержтек В., Шрамек Д. и др.* Косметология. Теория и практика. Прага 2002.
2. *Михеева С.* Косметология как научная дисциплина. Косметол и мед 2003; 3.
3. *Войткевич С.А.* Парфюмерия и косметика. М 2003.
4. *Rastogy Ch.* Selected important fragrans sensitivers in perfumes. Cont Derm 2002; 56: 40—45.
5. *Денисов Э.И., Степанчин И.В.* Медицина труда в Евросоюзе. Директивы, руководства, статистика. Мед труда и пром экол 2011; 4: 1—8.
6. *Баттакова Ж.Е.* Экология и здоровье. Мед труда и пром экол 2011; 6: 1—3.
7. *Shubert P.* Skin diseases in workers in parfume factors. Cont Derm 2006; 58: 81—83.
8. *Измерова Н.И., Селисский Г.Д., Хамаганова И.В.* Новая клинико-этиологическая классификация болезней кожи. Материалы конференции МОНИКИ. М 2009; 50—53.
9. *Castanedo-Tardan M.P., Zug K.A.* Patterns of cosmetic contact allergy. Dermatol Clin 2009; 27: 3: 265—280.
10. *De Groot A., Frish P.* Advens reactions to fragrances. Cont Derm 1997; 2: 52—53.
11. *Wong G.A., Shear N.H.* Melkersson-Rosenthal syndrome associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates. Contact Dermatit 2003; 49: 5: 266—267.

12. *Westra W., McMurray J.* Squaous cell carcinoma of the tonge associated with cinnamon gum use. Head Week 1998; 20: 430—433.
13. *Stransky L., Bardarow E.* Contact lupus erythematodes? Contact Dermatit 1998; 39: 1: 37.
14. *Delerant M., Clemmensen D.* Contact lupus erythematodes. Contact Dermatit 2000; 3: 169—172.
15. *Nadimints H., Ehreich A.* Oral erisiones as manifestation of allergic contact sensitivity to cinnamon mints. Contact Dermatit 2005; 46: 1: 52—55.
16. *Маринкин И.О., Потеряева Е.Л.* Патоморфоз и современная эволюция профессиональных заболеваний. Мед труда и пром экол 2010; 8: 1—5.
17. *Piletta P., Perrenoud D., Boulta S. et al.* Incidence of allergic contact dermatitis to fragrance in Western Switzerland. Abstract. 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatit 2000; 42: 59.
18. *Bruze M.* Quantitative aspects of contact allergy to isoeugenol and cinnamic aldehyde in deodorants. 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatit 2000; 42: 5.
19. *White S.* Frequensy of allergic reaction to isoeugenol is not decreased. Contact Dermatit 2006; 55: 20—25.
20. *Corea N.V., Basketter D.A., Clapp C. et al.* Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics. Contact Dermatit 2006; 55: 1: 48—53.
21. *Thysen S.P.* The epidemiology of contact allergy. Allergen exposure and recent trends. Contact Dermatit 2009; 61: 4: 217—223.
22. *Arnau E.G., Andersen K.E., Bruze M. et al.* Identification of Lilial as a fragrance sensitizer in a parfume by bioassay-guided chemical fractionation and structure-activity relationship. Contact Dermatit 2000; 43: 6: 351—358.
23. *De Groot A.C., Coenraads P.J., Bruynzeel D.P. et al.* Routine patch testing with fragrance chemicals in the Netherlands. Contact Dermatit 2000; 42: 184—185.
24. *Филов В.А.* Вредные химические вещества. СПб 1998.
25. *Guimenes-Arnau A., Guimenes-Arnau G., Serra-Baldrich E. et al.* Principles and methodology for identification of fragrance allergens in consumer prodacts. Contact Dermatit 2002; 47: 6: 345—352.
26. *Hasan T.* Patch test reaction in cosmetic allergens. Contact Dermatit 2005; 53: 40—46.
27. *Ryan C.A., Gerberick G.F., Cruse L.W. et al.* Activity of human contact allergens in the murine lymph node assay. Contact Dermatit 2000; 43: 95—202.
28. *Гулимова В.* Эфирные масла в косметике и медицине. Косметика и медицина 2003; 4: 14—20.
29. *Роджерс В.* Рекомендации SOFW по оценке безопасности косметических ингредиентов. SOFW J 2003; 3: 4—10.
30. *Анисимов С.* Дермальные наполнители: возможные осложнения. Косметика и медицина 2008; 2: 58—68.
31. *Беликов О.Е., Пучкова Т.В.* Консерванты и косметика в средствах гигиены. М 2003.
32. *Ригано Л., Лепоратти Р.* Системный подход к решению проблем консервантов. SOFW J 2003; 4: 12—15.
33. *Плетнев М.Ю.* ПАВ из растительного сырья как стремление к натуральности в бытовых и гигиенических средствах. Международный отраслевой научно-практический журн 2003; 5: 5—9.
34. *Селисский Г.Д., Измерова Н.И., Орлов Е.В.* Профилактика профессиональных заболеваний кожи. Самара 2003.
35. *Деева И., Коркина Л.* Луч света в темном царстве косметологии. Косметика и медицина 2003; 3: 60—65.
36. *Измерова Н.И.* Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции. Санитарные правила и нормы. СанПин 1.2, 681-97. МЗ РФ 1998.
37. *De Polo K.F.* A short Texbook of cosmetology. Angsburg 1998.
38. *Colipa:* The European cosmetic, toiletry and perfumery market. Report from The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association 1999.
39. *Frosch P.J., Pirker C., Johansen J.D. et al.* New markers for fragrance hupersensitivity. Abstract, 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatit 2000; 42: 51.
40. Методы микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции. Методические указания. М 2000.
41. *Баранникова О.П., Пучкова Т.Б.* Косметическая директива Европейского сообщества. М 2003.
42. Directive 2003/15/EC of European Parliament and of the Council of 27 February 2003. OJ L66 2003; 26.
43. *Wang W.* Cosmetic dermatitis in chines modified European standart serves of allergens. Contact Dermatit 2003; 53: 314—315.
44. *Эггеншпергер Г., Бауэр П., Кушнейрайт Р.* Защита и укрепление кожного барьера за счет липофильных комплексов. SOFW J 2003; 1: 20—23.
45. *Skudlik C., Jünger M., Palsherm K. et al.* Cooperation among clinics and practices. Integrated medical care in occupational dermatology. Hautarzt 2009; 60: 9: 722—726.
46. *Измеров Н.Ф., Денисов Э.И.* Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой. Мед труда и пром экол 2010; 9: 1—5.
47. *Christianssen B.J., Matura M., Bäcktorp C. et al.* Hydroperoxides form specific antigens in contact allergy. Contact Dermatit 2006; 55: 4: 230—237.
48. *Johansson S.G., Emilsson K., Grøtli M., Börje A.* Structural influense in radical formation and sensitive capacity of alkylic limonene hydroperoxide analogues in allergic contact dermatitis. Chem Res Toxicol 2010; 23: 3: 627—683.
49. *Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Коляскина М.М.* Роль полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональныхъ аллергозов. Мед труда и пром экол 2011; 7: 17—20.
50. *Лебедева О.А., Хелимов М.В.* Влияние профессиональных факторов на показатели свободнорадикальных процессов. Мед труда и пром экол 2011; 2: 13—15.
51. *Лазаришвили Н.А.* Роль системы оксиданты-антиоксиданты и генетического биохимического полиморфизма в патогенезе профессиональных аллергических дерматозов. Мед труда и пром экол 2007; 9: 96—98.
52. *Лазаришвили Н.А., Измерова Н.И., Кузьмина Л.П.* Система оксиданты-антиоксиданты в процессе повреждения ДНК у больных профаллергозами. Мед труда и пром экол 2006; 7: 52—54.
53. *Спицын В.Г.* Экологическая генетика человека. М 2008.
54. *Дружинина А.А., Измерова Н.И., Чикин В.В.* Препараты на основе сульфатов цинка — новые возможности в лечении профессиональных аллергодерматозов. Мед труда и пром экол 2011; 12: 32—35.