

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ГРУПОВОГО ГІГІЄНИЧНОГО НОРМАТИВУ КЛАСТЕРА СПОЛУК АЛКІЛБЕНЗИЛДИМЕТИЛАМОНІЮ ХЛОРИДУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Туркіна В. А., Кузьмінов Б. П., Альохіна Т. А.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. Недостатній рівень регламентації активних діючих субстанцій дезінфікуючих засобів в Україні стримує їхню легалізацію на вітчизняному ринку. Одним зі шляхів рішення даної проблеми є впровадження у практику гігієнічного нормування кластерного підходу.

Мета дослідження — обґрунтувати груповий гігієнічний регламент для кластера бензалконію хлориду (БХ).

Матеріали та методи дослідження. Об'єкт дослідження — гомологи БХ. Дослідження ґрунтуються на аналізі вітчизняних і закордонних наукових публікацій й законодавчих актів щодо токсичних ефектів та гігієнічних регламентів БХ.

Результати. БХ — це суміш гомологів хлористих сполук бензалконію. Співвідношення гомологів у суміші є ключовим при присвоєнні номерів CAS для БХ. Середньосмертельні дози при пероральному надходженні для всіх гомологів БХ є нижчими ніж 500 мг/кг. Шкірне та пероральне всмоктування БХ не перевищує 10 %. БХ не впливає на репродуктивну систему та не викликає порушення неонатального розвитку, не має канцерогенних і мутагенних властивостей. Типові ефекти негативного впливу БХ пов'язані з подразнювальною активністю сполуки. Згідно з регламентом ЄС 1907/2006, речовини, для яких притаманні аналогічні фізико-хімічні, токсикологічні та екотоксикологічні властивості, можна розглядати як кластер. Дані для еталонної речовини кластера дозволяють прогнозувати вплив на здоров'я людини та навколишнє середовище інших речовин цієї групи. У випадку БХ за еталонну речовину вибрано алкіл (C12–C16) диметилбензиламоній хлорид. В Україні для цієї речовини затверджено гігієнічний регламент допустимого вмісту в повітрі робочої зони на рівні 0,5 мг/м³. Керуючись принципом кластерів, доцільно запровадити груповий гігієнічний регламент для всіх гомологів БХ за алкіл (C12–C16) диметилбензиламонію хлоридом.

Висновки. Впровадження концепції кластерного підходу під час розробки допустимого вмісту хімічних сполук у об'єктах довкілля дозволяє запровадити для всіх гомологів БХ груповий гігієнічний регламент у повітрі робочої зони на рівні 0,5 мг/м³.

Ключові слова: алкілбензилдиметиламонію хлорид, бензалконій хлорид, гігієнічний норматив, кластерний підхід, груповий гігієнічний регламент

Вступ

Швидке зростання попиту на дезінфекційні засоби в останні роки загострило проблему нормативно-правового та технічного регулювання їхньої безпеки. В Україні спостерігається недостатній рівень регламентації активних діючих субстанцій дезінфектантів і має місце вимушене порушення одного з основних принципів гігієнічного регламентування хімічних речовин, який полягає у випередженні темпів наукових досліджень з обґрунтування гігієнічних нормативів нових сполук порівняно з темпами впровадження цих сполук у господарську діяльність людини. Саме це актуалізує питання розробки наукових засад і методичних підходів прискореного нормування активних діючих субстанцій дезінфікую-

чих засобів, що дозволить достатньо швидко вивести їх на ринок і водночас попередити потенційний негативний вплив на здоров'я людини. Одним зі шляхів скорочення термінів розробки гігієнічних регламентів допустимого вмісту речовин, зокрема тих, що мають специфічну біологічну активність, є впровадження в практику гігієнічного нормування кластерного підходу. Він передбачає об'єднання в одну групу (кластер) з єдиним гігієнічним нормативом сполук, яким притаманні подібні фізико-хімічні властивості, токсиметричні параметри та шляхи трансформації в середовищі.

На наш погляд, такий підхід обґрунтовано можна застосувати для алкілбензилдиметиламонію хлориду (міжнародна непатентована назва — бензалконію хлорид (БХ)). Для БХ характерні високі обсяги

використання. Так, у Державному реєстрі дезінфекційних засобів МОЗ України частка дезінфекційних засобів з вмістом БХ у 2020–2022 роках склала 16,2–33,9 % [1], за прогнозами маркетингових аналітиків світовий ринок даної сполуки в 2021–2026 роках буде зростати в середньому на 0,9 % [2]. Водночас БХ має декілька номерів реєстру служби Chemical Abstracts Service Registry Numbers (CAS RN), що може спричиняти надлишкові невиправдані економічні витрати на розробку нормативів допустимого вмісту в об'єктах довкілля для кожного з них.

Мета дослідження — проаналізувати наявні дані щодо токсичних властивостей БХ і сучасний стан проблеми його гігієнічної регламентації у світі та Україні. Науково обґрунтувати доцільність впровадження прискореного нормування сполук за принципом кластеризації на прикладі розробки групового гігієнічного нормативу для представників кластера БХ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження ґрунтуються на аналізі наукових публікацій у базах MEDLINE, TOXNET, Mendeley, спеціалізованих вітчизняних наукових видань, а також чинних міжнародних і вітчизняних нормативно-правових актів й керівних документів, що стосуються токсикологічної оцінки та гігієнічної регламентації четвертинних амонієвих сполук, зокрема, БХ.

Результати дослідження та їх обговорення

Хімічна характеристика кластера БХ. За хімічною природою БХ — це суміш гомологів хлористих сполук бензалконію, що мають бензолне ароматичне кільце та бічний алкільний ланцюг з парним числом атомів вуглецю довжиною від C8 до C18 (рисунок). Отже, структурно БХ містить полярну гідрофільну групу та неполярний ліпофільний вуглеводневий радикал.

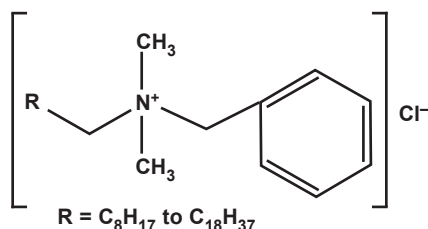


Рисунок. Загальна структурна формула бензалконію хлориду

Саме співвідношення гомологів у суміші є ключовим при присвоєнні номерів CAS для БХ. У таблиці 1 наведено інформацію щодо представників кластера БХ.

Надані в таблиці 1 сполуки в Додатку VI Регламенту Європейського Парламенту і Ради (ЄС) від 16 грудня 2008 року № 1272/2008 [4] згруповані під загальним терміном «Сполуки четвертинного амонію, C8–C18 алкілбензилдиметил хлориди». Агенція з захисту навколишнього середовища США також згрупувала сполуки C8–C18 БХ [3].

Важливо зазначити, що гомологи з довжиною алкільного ланцюга C12 і C14 мають найвищу біоцидну активність і, відповідно, кількісно переважають у продуктах [5, 6].

За агрегатним станом всі представники кластера БХ — білі кристалічні порошки, розчинність яких у полярних розчинниках (вода) зменшується, а в неполярних — збільшується зі зростанням молекулярної маси та довжини ланцюга [7].

Механізм біологічної активності БХ. Для всіх представників БХ першим етапом механізму впливу є взаємодія з клітинною мембраною. Гідрофобні вуглецеві ланцюги сполуки занурюються в мембранний бішар, що призводить до зміни та/або руйнування конфігурації мембранних білків, відповідальних за катаболізм і клітинний транспорт. Катіонна природа БХ проковує витіснення двовалентних катіонів і може призвести до зниження плинності мембрани та утворення пустот, і, як наслідок, до лізису та загибелі клітини. При достатньо високій концентрації БХ цей процес може відбуватися як з мембраною мікробної клітини (патогеном), так і потенційно в місці контакту з епітеліальною клітиною ссавців [8].

Біотрансформація сполук БХ. Біотрансформація БХ відбувається в мітосомах печінки. Експериментально встановлений NADPH-залежний окиснювальний метаболізм сполуки, проте окиснення обмежене алкільними бічними ланцюгами [9].

У зв'язку з іонною природою та фізико-хімічними властивостями БХ передбачається низький потенціал поглинання сполуки. У дослідженні [3] було виявлено, що шкірна резорбція сполуки не перевищує 10 % при нанесенні в дозах, які не чинять подразнюючого ефекту.

При пероральному надходженні БХ 87–99 % від введеної дози виводиться з фекаліями, 5–8 % — із сечею та менше 1 % знайдено у тканинах. Радіоактивний аналіз з використанням мітки ^{14}C пока-

Таблиця 1

Сполуки кластера бензалконію хлориду [3]

№ з/п	Номер CAS	Найменування, співвідношення гомологів
1	53516-76-0	Алкіл (5 % C12, 60 % C14, 30 % C16, 5 % C18) диметилбензиламоній хлорид
2	68391-01-5	Алкіл (67 % C12, 25 % C14, 7 % C16, 1 % C18) диметилбензиламоній хлорид
3	68424-85-1	Алкіл (40 % C12, 50 % C14, 10 % C16) диметилбензиламоній хлорид
4	8001-54-5	Алкіл (50 % C12, 30 % C14, 17 % C16, 3 % C18) диметилбензиламоній хлорид
5	63449-41-2	Алкіл (67 % C12, 25 % C14, 7 % C16, 1 % C8, C10, C18) диметилбензиламоній хлорид
6	61789-71-7	Алкіл (слідові кількості C8; 2,5 % C10, 61 % C12, 23 % C14, 11 % C16; 2,5 % C18) диметилбензиламоній хлорид
7	85409-22-9	Алкіл (70 % C12, 30 % C14) диметилбензиламоній хлорид
8	139-07-1	Алкіл (100 % C12) диметилбензиламоній хлорид
9	139-08-2	Алкіл (C 12 (1 %), C14 (98 %), C16 (1 %) диметилбензиламоній хлорид

зав, що 58–72 % з виявленої радіоактивності в калі становило вихідну сполуку; також були ідентифіковані чотири основні метаболіти, що утворюються після окиснення бічних ланцюгів децилу, які, на думку авторів дослідження, утворюються за участі кишкової флори. При внутрішньовенному введенні 20,6–30,6 % від введеної дози БХ було виявлено в сечі, а 44,4–55,1 % – у фекаліях, 30,2–32,7 % – у м'язовій тканині й 3,1–3,2 % – в інших органах (шлунково-кишковому тракті, серці, нирках і печінці) [3].

Токсикометричні параметри та токсичні властивості БХ. Значення середньосмертельної дози при пероральному надходженні для всіх гомологів БХ нижче ніж 500 мг/кг (табл. 2). Конкретного органу-мішені не було виявлено, і основні ефекти пов'язані з подразнювальною дією. Клінічні ознаки отруєння або загибель тварин зареєстровано при введенні БХ у дозі, яка викликає подразнення слизової оболонки кишківника.

При дослідженні пероральної субхронічної токсичності БХ на щурах і бігях встановлений NOAEL коливається від 3,7 до 188 мг/кг. Токсичні ефекти, про які найчастіше повідомляється, проявляються в зменшенні споживання кількості їжі та появі клінічних ознак, пов'язаних з подразненням й ураженням слизової оболонки кишківника на тлі зниження маси тіла [15].

За даними наших експериментів середньосмертельна концентрація для алкіл (C12–C16) диметилбензиламоній хлориду складає 510 мг/м³, поріг одноразової інгаляційної дії – 25 мг/м³, зона гострої дії – 20,4 мг/м³ [16].

При дослідженні субхронічного інгаляційного впливу БХ у щурів відмічено подразнення носової порожнини, верхніх відділів легень. Крім того, на подразнення реагував парасимпатичний нерв, що призвело до виділень з носа, хрипів і глибокого дихання, втрати ваги у зв'язку зі зменшенням споживання корму. Ці зміни викликали зрушення біохімічного гомеостазу крові та гематологічних показників, які поступово повернулись до референтних значень упродовж відновного періоду. За результатами експерименту величина NOAEL – нижче ніж 0,8 мг/м³ [17]. БХ у концентрації 30 мг/м³ (експозиція одноразово та упродовж 3 днів, 6 год на добу) викликав сильну запальну та подразнювальну реакцію в легенях, зокрема, стимулював синтез IL-6 і IgE та зниження концентрації CC16, статистично значуще збільшення активності лактатдегідрогенази та інфільтрацію білка з кровоносних судин до бронхоальвеолярного лаважу [18, 19].

Сполука в умовах інгаляційного експерименту проявила невибірково подразнюючу дію та гепатотоксичний ефект у порогових концентраціях. Хронічне затруєння білих щурів у концентраціях 5–10 мг/м³ супроводжувалося збільшенням у плазмі крові тварин дослідних груп вмісту аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази порівняно з показниками у тварин контрольної групи, відмічалось статистично вірогідне підвищення рівня холестерину в сироватці крові, що, як правило, є показником недостатньої функції печінки в ліпідному, тобто холестериновому обміні [16].

Таблиця 2

Токсикометричні показники сполук бензалконію хлориду

Номер CAS	Найменування	Токсикометричні параметри	Джерело інформації
53516-76-0	Алкіл (5 % C12, 60 % C14, 30 % C16, 5 % C18) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>per os</i> = 580 мг/кг NOEL = 516 мг/кг	[10]
68391-01-5	Алкіл (67 % C12, 25 % C14, 7 % C16, 1 % C18) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>per os</i> = 304,5 мг/кг LD ₅₀ <i>per cut</i> = 2300 мг/кг	[11]
68424-85-1	Алкіл (40 % C12, 50 % C14, 10 % C16) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>intraperitoneal</i> 200 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>per os</i> = 919 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>intraperitoneal</i> = 100 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>per os</i> = 426 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>per cut</i> = 2848 мг/кг	[11]
8001-54-5	Алкіл (50 % C12, 30 % C14, 17 % C16, 3 % C18) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>per os</i> = 240 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>subcutaneous</i> = 64 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>intraperitoneal</i> = 14,5 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>intravenous</i> = 13,9 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>subcutaneous</i> = 400 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>per cut</i> = 930 мг/кг	[11] [12]
63449-41-2	Алкіл (67 % C12, 25 % C14, 7 % C16, 1 % C8, C10, C18) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>intravenous</i> = 16 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>per os</i> = 150 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>per cut</i> = 1420 мг/кг (щури)	[11]
61789-71-7	Алкіл (слідові кількості C8, 2,5 % C10, 61 % C12, 23 % C14, 11 % C16, 2,5 % C18,) диметилбензиламоній хлорид	Гостра токсичність: не класифікується за гострою токсичністю, оскільки немає даних	
85409-22-9	Алкіл (70 % C12, 30 % C14) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>per os</i> = 795/585–1081/мг/кг LD ₅₀ <i>per cut</i> = 3412,5 мг/кг	[13]
139-07-1	Алкіл (100 % C12) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>intraperitoneal</i> = 100 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>per os</i> = 400 мг/кг (щури)	[11]
139-08-2	Алкіл (1 % C12, 98 % C14, 1 % C16) диметилбензиламоній хлорид	LD ₅₀ <i>intravenous</i> 18 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>per os</i> = 426 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>intraperitoneal</i> = 100 мг/кг (щури) LD ₅₀ <i>per os</i> = 919 мг/кг (миші) LD ₅₀ <i>intraperitoneal</i> = 200 мг/кг (миші)	[14]

У роботі S. H Kim і співавт. в умовах *in vitro* доведено здатність БХ індукувати некроз, апоптоз, ER-стрес та ЕМТ у епітеліальних клітин легенів залежно від часу та концентрації [20]. Треба зауважити, що оскільки БХ не є летким, то інгаляційний вплив можливий лише в умовах створення аерозолу з розміром часточок, що не перевищує 100 мкм.

Оскільки для сполук БХ відмічається сильна подразнювальна дія [3], встановлення LD₅₀ *per cut* вважається не доцільним. Однак за даними літератури визначені величини LD₅₀ *per cut* коливаються від 800 до 1400 мг/кг (табл. 2). Водні розчини БХ у концентрації 0,5 % і вище викликають контактний

дерматит, а при тривалому впливі або при порушенню шкірному бар'єрі спричиняють сенсibilізацію та індукують алергічний контактний дерматит [21].

В експериментах *in vivo* та *in vitro* БХ проявив пошкоджуючу дію на рогівку та культивовані клітини. Встановлена залежність інтенсивності ураження ока від складу гомологів у суміші і змінюється в ряді C12-БХ < БХ суміш < C14-БХ [5].

Було проведено низку досліджень з дотримання вимог GLP щодо вивчення впливу БХ на репродуктивну функцію та перинатальний розвиток ссавців. Результати досліджень показали, що БХ не викликає гонадотоксичні та ембріотоксичні ефекти й не впливає на фертильність [3].

У звіті ЕРА від 2006 року зазначається, що сполуки БХ не мають канцерогенного, мутагенного та генотоксичного потенціалу [3].

Значна кількість даних щодо токсичних властивостей БХ отримані на етапі реєстрації сполуки. Ці дослідження були профінансовані реєстрантами та проведені незалежними дослідницькими організаціями за контрактом відповідно до правил і процедур належної лабораторної практики (GLP). А. Luz із співавт. [22] опублікували результати багатьох токсикологічних досліджень четвертинних амонієвих сполук (ЧАС), зокрема і БХ, посиляючись на оцінку регуляторними органами. Кожне з цих досліджень оцінює різні кінцеві точки для здоров'я людини та навколишнього середовища й детально перевіряється агентствами незалежно в різних установах (наприклад, США, ЄС, Японія та Каліфорнія). Отримані А. Luz із співавт. результати, в цілому, співпадають з токсикологічним профілем БХ, який наведений у даному розділі.

Отже, вважається, що на основі правил ЕРА (40 CFR 158.2230) [23] складання бази даних щодо токсичних властивостей БХ завершено. Доступні дослідження показують, що шкірне та пероральне всмоктування БХ не перевищує 10 %. БХ не має системної токсичності, не впливає на репродуктивну систему та не викликає порушення неонатального розвитку, а також не чинить канцерогенної та мутагенної дії. Типові ефекти негативного впливу БХ, про які найчастіше повідомляють, обумовлені подразнювальною активністю сполуки. Проблемним лишається питання сенситбілізуючого потенціалу БХ, оскільки опубліковані результати епідеміологічних досліджень, в яких пов'язували вплив споживчих продуктів, що містять БХ, з алергічними шкірними реакціями та/або астмою [22].

Епідеміологічні дані щодо негативного впливу БХ. У літературі є повідомлення про випадки астми, пов'язані з використанням засобів з вмістом ЧАС [24–26].

Водночас LaKind із співавтор. [27] за результатами аналізу даних з різних джерел зауважив, що сучасний стан науки не дозволяє належним чином оцінити потенційний зв'язок між впливом ЧАС та професійною астмою. На його думку до невирішених методологічних проблем належать:

1) відсутність кількісних даних про вплив, які б дозволили визначити поріг астмогенності;

2) недостатньо інформації про те, чи є ЧАС сенситбілізаторами чи діють через дозозалежне подразнення чи якийсь інший механізм;

3) неможливість кількісної оцінки ризику виникнення астми.

Іншим важливим аспектом невизначеності є відсутність інформації про те, які конкретно використовувались ЧАС. Бракує даних, що дозволяють відрізнити вплив ЧАС від впливу інших хімічних і біологічних чинників на робочому місці. Вирішення цих дослідницьких питань вимагатиме додаткових досліджень. Наявні прогалини в знаннях не дозволяють судити про здатність ЧАС викликати пневмотоксичні ефекти.

Регуляторна політика щодо БХ і концепція кластеризації при регламентації хімічних сполук. Згідно з постановою Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) дезінфекційних засобів» [28], безпека застосування дезінфікуючих засобів реалізується шляхом дотриманням встановлених гігієнічних нормативів для діючих речовин, що входять до їхнього складу. Для БХ (CAS RN 68424-85-1) в Україні встановлено гігієнічний регламент (ГДК) у повітрі робочої зони на рівні 0,5 мг/м³ [29]. Для решти представників кластера БХ затверджених нормативів допустимого вмісту в повітрі робочої зони станом на 2022 рік не має.

В Європі регуляторна політика в сфері обігу БХ належить до прерогативи Європейської комісії відповідно до Регламенту про біоцидні продукти [30]. Основні засади регламентування сполук зі специфічною біологічною активністю викладені в Керівництві щодо регулювання біоцидних продуктів Європейського агентства з хімічних речовин (ЕСНА). Згідно з європейським законодавством, біоцидні продукти повинні отримати дозвіл, перш ніж вони можуть бути розміщені на ринку в Європі. Вимагається, щоб всі активні речовини в цих продуктах були схвалені для використання. Аналогічно українському законодавству першим кроком схвалення є ідентифікація небезпеки для визначення токсичних ефектів на основі аналізу всієї доступної інформації щодо гострих і хронічних токсикологічних властивостей, включаючи дані експериментів *in vivo*, *in vitro*, *in silico* та епідеміологічні спостереження [31]. Субстанції та готові продукти проходять окрему реєстрацію та вносяться в окремі реєстри, які публікуються на вебсайті ЕСНА.

Реєстрація готових продуктів може проводитися за національною (з подальшою можливістю розширення переліку країн за процедурою взаємного визнання) або централізованою процедурою (на рівні ЄС).

Важливо зазначити, що в Регламенті ЄС 528/2012 прописано положення про перегляд зареєстрованих діючих речовин кожні сім років. Тобто, регламенти діючих речовин дезінфектантів є відносно постійними і в разі необхідності передбачається їхній перегляд.

У США обіг БХ регулюють Агентство з охорони навколишнього середовища (EPA) та Управління контролю за продуктами і ліками (FDA). Вони регулярно оновлюють регламенти застосування, які базуються на поточних наукових даних, час від часу обмежуючи використання сполук, визнаних небезпечними. Однак остаточні рішення можуть бути відкладені через запити промислового сектора, який комерціалізує такі продукти. Саме така ситуація спостерігається з БХ. Наразі немає остаточного рішення щодо регламентів БХ і на вимогу виробників надано листи відтермінування їхнього затвердження на законодавчому рівні. Рішення про відкладення будь-яких дій щодо регулювання БХ були прийняті на підставі недостатньої кількості даних у літературі [32]. Проте багато дослідників протягом багатьох років вивчали аспекти безпеки сполуки, що включають дані про токсичність для людини та навколишнього середовища, які були висвітлені нами у вищевикладених розділах.

У березні 2020 року EPA США опублікувало Список N: Дезінфікуючі засоби для використання проти SARS-CoV-2 [33]. Станом на 20 серпня 2020 року Список N налічував 482 дезінфектанти, що відповідають критеріям EPA, 81 % з яких містять один активний інгредієнт, а решта є сумішшю двох і більше компонентів. Важливо відмітити, що серед препаратів на основі однієї активної речовини 48 % приходить на ЧАС. У 2019 році EPA звернулося до Національної токсикологічної програми США (NTP) з проханням дослідити зв'язок між респіраторними захворюваннями та впливом на працівників антимікробних активних інгредієнтів [34], оскільки більшість активних діючих інгредієнтів деззасобів, у тому числі БХ, не мають гранично допустимих рівнів професійного впливу (OEL).

У публікації G. S. Dotson із співавт. [35] пропонується подолання проблеми відсутності OEL шля-

хом запровадження групового нормативу, зокрема, для ЧАС. На основі токсикологічного скринінгу ЧАС зі застосуванням розрахункових параметрів DNEL (похідні безпечні рівні впливу хімічної речовини на людину), що були отримані за наступними критеріями: загальної токсичності (1), подразнюючої активності (2) та за впливом на репродуктивну систему (3), величини OEL для ЧАС становили 0,1 мг/м³, 0,7 мг/м³ і 0,5 мг/м³ відповідно. Автори аргументували такий підхід наявністю в усіх ЧАС спільної функціональної групи, яка відповідає за токсичність хімічного класу структурною та фізико-хімічною подібністю.

Найнижче значення OEL 0,1 мг/м³ взяли за основу для величини TWA (середньозважена в часі концентрація) при урахуванні 8-год робочого дня. Для регламентів короткострокового або гострого впливу автори посилаються на рекомендації Асоціації державних промислових гігієністів (ACGIH): «Короткочасне підвищення рівнів опромінення робітників може втричі перевищувати значення рівня TLV-TWA не більше 15 хвилин за один раз, не більше чотирьох разів з інтервалом в 1 годину протягом робочого дня, і за жодних обставин вони не повинні перевищувати п'ятикратного значення рівня TLV-TWA, виміряного як 15-хвилинне TWA». Іншими словами, значення максимально разової концентрації буде коливатись для ЧАС у межах 0,3–0,5 мг/м³.

Слід наголосити, що запропонований норматив призначений для всіх ЧАС, оскільки на основі обмежених даних передбачалося, що кожний представник ЧАС має однакову токсичність. У разі наявності достатньої кількості даних для окремого представника ЧАС, щоб визначити відмінності в силі впливу (дії), передбачається зміна нормативу. Тобто, має місце груповий норматив з можливістю перегляду для окремих представників за умови появи нових наукових даних щодо їхнього негативного впливу на людину.

Даний підхід щодо перехресного читання несприятливих ефектів, пов'язаних з хімічною речовиною, за допомогою даних щодо інших хімічних речовин, які спричиняють токсичність через такий самий спосіб дії через подібні структури та фізико-хімічні властивості, представлені у вказівках щодо групування хімічних речовин організації економічного співробітництва та розвитку (OECD) [36] та добре охарактеризований у роботі Escher із співавт. [37].

Важливо зазначити, що в регламенті ЄС 1907/2006 [38] законодавчо закріплено принцип групи або «кластера», який базується на європейському досвіді реєстрації речовин. Згідно з ним, речовини, структурна подібність яких дає можливість спрогнозувати аналогічність фізико-хімічних, токсикологічних та екотоксикологічних властивостей, можна розглядати як кластер. Дані досліджень для еталонної речовини/ речовин кластера дозволяють передбачати (прогнозувати) фізико-хімічні властивості, вплив на здоров'я людини та навколишнє середовище інших речовин цієї групи. Тобто, якщо маловивчена з позицій безпеки для довкілля та людини речовина входить до кластера, еталонна сполука якої має повний токсикологічний профіль і вже занесена в реєстр, то немає необхідності проводити токсикологічні дослідження за повною схемою. Відповідно всі властивості та вимоги до кластера розповсюджуються й на дану речовину [38].

Отже, концепція кластеризації при обґрунтуванні групового гігієнічного нормативу широко обговорюється науковцями в усьому світі, законодавчо закріплена в країнах ЄС та її методичні засади описані в інструкції OECD.

У випадку БХ за еталонну речовину в токсикологічних досьє ЕРА та ЕСНА вибрано алкіл (C12–C16) диметилбензиламоній хлорид (CAS RN 68424-85-1), для якого визначена найбільша повнота даних щодо токсичних властивостей. В Україні для цієї речовини затверджено регламент допустимого вмісту в повітрі робочої зони за результатами гострих і хронічних експериментів при інгаляційному надходженні [16]. Керуючись принципом

кластерів, вважаємо за доцільне запровадити груповий гігієнічний регламент у повітрі робочої зони для всіх гомологів БХ на рівні 0,5 мг/м³. На користь такого підходу свідчать не тільки наведені вище дані, але й законодавчо закріплена у зміні до «Положення про гігієнічну регламентацію та державну реєстрацію небезпечних факторів» можливість у разі недостатності наукових даних розробити тимчасові гігієнічні регламенти на підставі наявної інформації, у тому числі отриманої від відповідних міжнародних організацій [39].

Висновки

У світлі гармонізації законодавства України у сфері регулювання хімічних сполук з нормативно-правовими актами країн ЄС та США актуальним є впровадження концепції кластерного підходу під час розробки допустимого вмісту хімічних сполук у об'єктах довкілля. Це дозволить прискорити розробку гігієнічних нормативів допустимого вмісту зі суттєвим скороченням економічних видатків без втрати надійності регламентів. Дана концепція представлена на прикладі БХ, для всіх гомологів якого, незалежно від номеру CAS, науково обґрунтований груповий гігієнічний регламент у повітрі робочої зони на рівні 0,5 мг/м³. За еталонну речовину вибрано алкіл (C12–C16) диметилбензиламоній хлорид (CAS RN 68424-85-1), для якого наявна повна токсикологічна характеристика з даними інгаляційних експериментів та затверджено в Україні регламент допустимого вмісту в повітрі робочої зони.

Література

1. Відкриті дані. Міністерство охорони здоров'я. URL: <https://moz.gov.ua/vidkriti-dani>.
2. Increased Use of Quaternary Ammonium Compounds during the SARS-CoV-2 Pandemic and Beyond: Consideration of Environmental Implications. P. I. Hora et al. *Environmental Science & Technology Letters*. 2020. Vol. 7, № 9. P. 622–631. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00437>.
3. U.S. Environmental Protection Agency. US EPA. URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_G-2_3-Aug-06.pdf.
4. Додаток VI Регламенту Європейського Парламенту і Ради (ЄС) № 1272/2008 від 16 грудня 2008 року. Урядовий портал. URL: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/55-GOEEI/es-12722008.pdf>.

5. Influence of alkyl chain length of benzalkonium chloride on acute corneal epithelial toxicity. M. Uematsu et al. *Cornea*. 2010. Vol. 29, № 11. P. 1296–1301. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181dc81b6>.
6. Effect of alkyl chain length of benzalkonium chloride on the bactericidal activity and binding to organic materials. K. Jono et al. *Chemical & Pharmaceutical bulletin*. 1986. Vol. 34, № 10. P. 4215–4224. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.4215>.
7. Merianos J. Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds. Disinfection, Sterilisation, and Preservation; ed. by S. Block. 4th ed. USA, 1991. P. 225–255.
8. Osimitz T. G., Droege W. Quaternary ammonium compounds: perspectives on benefits, hazards, and risk. *Toxicology Research and Application*. 2021. Vol. 5. P. 239784732110490. <https://doi.org/10.1177/23978473211049085>.

9. Metabolism of Benzalkonium Chlorides by Human Hepatic Cytochromes P450. R. P. Seguin et al. *Chemical Research in Toxicology*. 2019. Vol. 32, № 12. P. 2466–2478. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00293>.
10. Assessment Report – Alkyl (C12–16) Dimethylbenzyl Ammonium Chloride Product-type 8 (Wood Preservative) European Chemicals Agency. Homepage – ECHA. URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/b9030b10-c8af-211b-456a-4f4b11d509b7>.
11. Експериментальне обґрунтування гігієнічного регламенту алкіл (C12–16) диметилбензиламонію хлориду в умовах виробничого застосування. Б. П. Кузьмів та ін. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2021. Вип. 21. С. 55–62.
12. Assessment of respiratory and systemic toxicity of benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats. H. Y. Choi et al. *Particle and Fibre Toxicology*. 2020. Vol. 17, № 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-0339-8>
13. Pulmonary Irritation After Inhalation Exposure to Benzalkonium Chloride in Rats. R. Świercz et al. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2008. Vol. 21, № 2. P. 157–163. <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0020-1>.
14. Toxic effect in the lungs of rats after inhalation exposure to benzalkonium chloride. R. Świercz et al. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2013. Vol. 26. P. 647–656. URL: <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0137-8>.
15. Concentration- and Time-Dependent Effects of Benzalkonium Chloride in Human Lung Epithelial Cells: Necrosis, Apoptosis, or Epithelial Mesenchymal Transition. S. H. Kim et al. *Toxics*. 2020. Vol. 8, № 1. P. 17. <https://doi.org/10.3390/toxics8010017>.
16. Benzalkonium Chloride. A. B. Wentworth et al. *Dermatitis*. 2016. Vol. 27, № 1. P. 14–20. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000160>.
17. Human health hazard assessment of quaternary ammonium compounds: Didecyl dimethyl ammonium chloride and alkyl(C12–C16)dimethylbenzylammonium chloride. A. Luz et al. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2020. Vol. 116. P. 104717. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104717>.
18. Pesticides; Technical Amendment to Data Requirements for Antimicrobial Pesticides. Regulations. gov. URL: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2018-0668-0004>.
19. Dumas O. Occupational exposure to disinfectants and asthma incidence in U.S. nurses: A prospective cohort study. *Am. J. Ind. Med.* 2020. Vol. 63, № 1. P. 44–50. <https://doi.org/10.1002/ajim.23067>.
20. Disinfectant Use as a Risk Factor for Atopic Sensitization and Symptoms Consistent With Asthma: an Epidemiological Study. L. Preller et al. *Chest*. 1997. Vol. 112, № 2. P. 16. [https://doi.org/10.1016/s0012-3692\(15\)53056-0](https://doi.org/10.1016/s0012-3692(15)53056-0).
21. Asthma related to cleaning agents: a clinical insight. O. Vandenplas et al. *BMJ Open*. 2013. Vol. 3, №9. P.e003568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003568>.
22. Lakind J. S., Goodman M. Methodological evaluation of human research on asthmagenicity and occupational cleaning: a case study of quaternary ammonium compounds («quats»). *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019. Vol. 15, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0384-8>.
23. Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) дезінфекційних засобів: постанова КМУ від 03.07.2006 № 908. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/908-2006-%D0%BF#Text>.
24. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони: наказ МОЗ України від 14.07.2020 № 1596. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>.
25. Регламент (ЄС) № 528/2012 Європейського парламенту і Ради щодо використання біоцидних засобів. ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМНУ». URL: http://www.health.gov.ua/docs/presentation/regl528_2012.pdf.
26. Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume I: Identity of the active substance/physicochemical properties/analytical methodology – Information Requirements, Evaluation and Assessment. Parts A+B+C. Echa.europa. URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/bpr_guidance_vols_i_part_abc_en.pdf/31b245e5-52c2-f0c7-04db-8988683cbc4b?t=1648547577294.
27. Merchel Piovesan Pereira B., Tagkopoulos I. Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Applied and Environmental Microbiology*. 2019. Vol. 85, № 13. <https://doi.org/10.1128/aem.00377-19>.
28. About List N: Disinfectants for Coronavirus (COVID-19) | US EPA. US EPA. URL: <https://www.epa.gov/coronavirus/about-list-n-disinfectants-coronavirus-covid-19-0>.
29. Biocides & Potential Respiratory Health Outcomes. Home – National Toxicology Program. URL: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/noncancer/ongoing/biocides/index.html>.
30. Setting occupational exposure limits for antimicrobial agents: A case study based on a quaternary ammonium compound-based disinfectant. G. S. Dotson et al. *Toxicology and Industrial Health*. 2020. Vol. 36, № 9. P. 619–633. <https://doi.org/10.1177/0748233720970438>.

31. Guidance on grouping of chemicals, second edition. Home page – OECD. URL: [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en).

32. Towards grouping concepts based on new approach methodologies in chemical hazard assessment: the read-across approach of the EU-ToxRisk project. S. E. Escher et al. *Archives of Toxicology*. 2019. Vol. 93, № 12. P. 3643–3667. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02591-7>.

33. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006.

EUR-Lex – Access to European Union law – choose your language. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02006R1907i-20140410>.

34. Про внесення зміни до Положення про гігієнічну регламентацію та державну реєстрацію небезпечних факторів: наказ КМУ від 24.06.2022 № 712. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-vnesennya-zmini-do-polozhennya-pro-gigiyenichnu-reglamentaciyu-ta-s712-240622>.

Туркина В. А., Кузьминов Б. П., Алехина Т. А.

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГРУППОВОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМАТИВА КЛАСТЕРА СОЕДИНЕНИЙ АЛКИЛБЕНЗИЛДИМЕТИЛАММОНИЯ ХЛОРИДА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Введение. Недостаточный уровень регламентации активных действующих субстанций дезинфектантов в Украине сдерживает их легализацию на отечественном рынке. Одним из путей решения данной проблемы является внедрение в практику гигиенического нормирования кластерного подхода.

Цель исследования – обосновать групповой гигиенический регламент для кластера бензалконий хлорида (БХ).

Материалы и методы исследования. Объект исследования – гомологи БХ. Исследования основаны на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций законодательных актов, которые касаются токсических эффектов и гигиенических регламентов БХ.

Результаты. БХ – это смесь гомологов хлористых соединений бензалкония. Соотношение гомологов в смеси является ключевым при присвоении номеров CAS для БХ. Среднесмертельные дозы при пероральном поступлении для всех гомологов БХ ниже 500 мг/кг. Кожное и пероральное поглощение БХ не превышает 10 %. БХ не оказывает воздействия на репродуктивную систему и не вызывает нарушения неонатального развития, не обладает канцерогенными и мутагенными свойствами. Типичные эффекты негативного влияния БХ связаны с раздражающей активностью вещества. Согласно регламенту ЕС 1907/2006 вещества, которые обладают аналогичными физико-химическими, токсикологическими и экотоксикологическими свойствами, можно рассматривать как кластер. Данные для эталонного вещества кластера позволяют прогнозировать влияние на здоровье человека и окружающую среду других веществ этой группы. В случае с БХ в качестве эталонного вещества выбран алкил (C12–C16) диметилбензиламмоний хлорид. В Украине для этого вещества утвержден гигиенический регламент допустимого содержания в воздухе рабочей зоны на уровне 0,5 мг/м³. Руководствуясь принципом кластеров, целесообразно принять групповой гигиенический регламент для всех гомологов БХ за алкил (C12–C16) диметил-аммоний хлоридом.

Выводы. Внедрение концепции кластерного подхода в течение разработки допустимого содержания химических соединений в объектах окружающей среды позволяет принять для всех гомологов БХ групповой гигиенический регламент в воздухе рабочей зоны на уровне 0,5 мг/м³.

Ключевые слова: алкилбензилдиметиламмония хлорид, бензалконий хлорид, гигиенический норматив, кластерный подход, групповой гигиенический регламент

Turkina V. A., Kuzminov B. P., Alyokhina T. A.

SCIENTIFIC JUSTIFICATION OF THE GROUP HYGIENE NORM FOR THE CLUSTER OF ALKYL BENZYL DIMETHYLAMMONIUM CHLORIDE COMPOUNDS IN THE AIR OF THE WORKING AREA

Danylo Halytsky Lviv National University

Introduction. Poor regulation of active substances in disinfectants in Ukraine holds their legalization on the national market. Cluster approach in the hygienic regulation practice is one of the ways to address this issue.

Research purpose is to establish group-based hygiene regulations for the benzalkonium chloride (BC) cluster.

Research materials and methods. The subject of research is BC homologues. The research is based on the analysis of national and international scientific publications and legislative acts regarding BC toxic effects and hygienic regulations.

Results. BC is a mixture of the benzalkonium chloride compounds homologues. The homologues ratio in a mixture plays a key role in assigning CAS numbers to BC. The average lethal doses with oral administration for all BC homologues are below 500 mg/kg. BC skin and oral absorption does not exceed 10 %. BC does not affect reproductive system and does not cause neonatal development abnormalities; it has no carcinogenic and mutagenic properties. Typical adverse effects of BC are related to compound irritant activity. Pursuant to EU regulation 1907/2006, substances with similar physicochemical, toxicological and ecotoxicological properties can be considered as a cluster. The data for reference substance of the cluster make it possible to predict the impact of other substances from this group on human health and environment. In case of BC, alkyl (C12–C16) dimethylbenzylammonium chloride was chosen as the reference substance. In Ukraine, the hygienic regulation sets 0.5 mg/m³ as occupational exposure limit for this substance. Following the clusters principle, it is advisable to introduce group hygiene regulations for all BC homologues based on alkyl (C12–C16) dimethylbenzylammonium chloride.

Conclusions. The implementation of cluster approach when developing exposure limits for chemical compounds in environmental medium makes it possible to introduce group hygienic regulations of 0.5 mg/m³ as occupational exposure limit for all BC homologues.

Key words: alkylbenzyl dimethylammonium chloride, benzalkonium chloride, hygiene norm, cluster approach, group hygienic regulations

References

1. The official site of The Ministry of Health of Ukraine, (2022). Open data. URL: <https://moz.gov.ua/vidkriti-dani>.
2. Hora, P., Pati, S., McNamara, P. and Arnold, W. (2020), «Increased Use of Quaternary Ammonium Compounds during the SARS-CoV-2 Pandemic and Beyond: Consideration of Environmental Implications», *Environmental Science & Technology Letters*, Vol. 7, No. 9, pp. 622–631. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00437>.
3. The official site of The U.S. Environmental Protection Agency, (2006), «Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC)». URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_G-2_3-Aug-06.pdf.
4. The official site of The Cabinet of Ministers, (2008), «Addition VI for Regulation (EC) no 1272/2008 of the European Parliament and of the Council». URL: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/55-GOEEI/es-12722008.pdf>.
5. Uematsu, M., Kumagami, T., Shimoda, K. et al. (2010), «Influence of Alkyl Chain Length of Benzalkonium Chloride on Acute Corneal Epithelial Toxicity», *Cornea*, Vol. 29, No. 11, pp. 1296–1301. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181dc81b6>.
6. Jono, K., Takayama, T., Kuno, M. and Higashide, E. (1986), «Effect of alkyl chain length of benzalkonium chloride on the bactericidal activity and binding to organic materials», *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 34, No. 10, pp. 4215–4224. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.4215>.
7. Merianos, J., (1991), «Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds», in S. Block (ed.), *Disinfection, Sterilisation, and Preservation* 4th ed., USA, pp. 225–255.
8. Osimitz, T. and Droege, W. (2021), «Quaternary ammonium compounds: perspectives on benefits, hazards, and risk», *Toxicology Research and Application*, Vol. 5, pp. 239784732110490. <https://doi.org/10.1177/23978473211049085>.
9. Seguin, R., Herron, J., Lopez, V., et al. (2019), «Metabolism of Benzalkonium Chlorides by Human Hepatic Cytochromes P450», *Chemical Research in Toxicology*, Vol. 32, No. 12, pp. 2466–2478. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00293>.
10. The official site of The European Chemicals Agency, (2015), Assessment Report – Alkyl (C12–16) Dimethylbenzyl Ammonium Chloride Product-type 8 (Wood Preservative) European Chemicals Agency. URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/b9030b10-c8af-211b-456a-4f4b11d509b7>.
11. Kuzminov, B. P., Turkina, V. A., Lukasevich, N. Ph. et al. (2021), «Experimental justification of hygienic regulations of alkyl (C12–16) Dimethylbenzylammonium of chloride in the conditions of production application», *Aktualni problemy profilaktichnoi medicine*, Vol. 21, pp 54–63.
12. Choi, H., Lee, Y., Lim, C. et al. (2020), «Assessment of respiratory and systemic toxicity of Benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats», *Particle and Fibre Toxicology*, Vol. 17, No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-0339-8>.
13. Świercz, R., Hałatek, T., Wasowicz, W. et al. (2008), «Pulmonary Irritation After Inhalation Exposure to Benzalkonium Chloride in Rats», *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, Vol. 21, No. 2, pp. 157–163. <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0020-1>.
14. Świercz, R., Hałatek, T., Stetkiewicz, J. et al. (2013), «Toxic effect in the lungs of rats after inhalation exposure to benzalkonium chloride», *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, Vol. 26, pp. 647–656. <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0137-8>.
15. Kim, S. H., Kwon, D. Lee, S. et al. (2020), «Concentration- and Time-Dependent Effects of Benzalkonium Chloride in Human Lung Epithelial Cells: Necrosis, Apoptosis, or Epithelial Mesenchymal Transition», *Toxics*, Vol. 8, No. 1, pp. 17. <https://doi.org/10.3390/toxics8010017>.
16. Wentworth, A. B., Yiannias, J. A., Davis, M. D. P., and Killian J. M., (2016), «Benzalkonium Chloride»,

Dermatitis, Vol. 27, No. 1. pp. 14–20. <https://doi.org/10.1097/der.000000000000160>.

17. Luz, A., DeLeo, P., Pechacek, N. and Freemantle, M. (2020), «Human health hazard assessment of quaternary ammonium compounds: Didecyl dimethyl ammonium chloride and alkyl (C12–C16) dimethyl benzyl ammonium chloride», *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 116, pp. 104717.

18. The official site of the United State Government, (2019), «Pesticides; Technical Amendment to Data Requirements for Antimicrobial Pesticides». URL: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2018-0668-0004>.

19. Dumas, O., Boggs, K., Quinot, C. et al. (2019), «Occupational exposure to disinfectants and asthma incidence in U.S. nurses: A prospective cohort study», *American Journal of Industrial Medicine*, Vol. 63, No. 1, pp. 44–50. <https://doi.org/10.1002/ajim.23067>.

20. Preller, L., Doekes, G., Heederik, D. et al. (1997), «Disinfectant Use as a Risk Factor for Atopic Sensitization and Symptoms Consistent With Asthma: an Epidemiological Study», *Chest*, Vol. 112, No. 2, pp. 16. [https://doi.org/10.1016/s0012-3692\(15\)53056-0](https://doi.org/10.1016/s0012-3692(15)53056-0).

21. Vandenplas, O., D'Alpaos, V., Evrard, G. et al. (2013), «Asthma related to cleaning agents: a clinical insight», *BMJ Open*, Vol. 3, No. 9, pp. e003568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003568>.

22. Lakind, J. and Goodman, M. (2019), «Methodological evaluation of human research on asthmagenicity and occupational cleaning: a case study of quaternary ammonium compounds («quats）」, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, Vol. 15, No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0384-8>.

23. The Cabinet of Ministers of Ukraine, (2006), Постанова КМУ No. 908 від 03.07.2006. Про затвердження порядку реєстрації (перереєстрації) дезінфікуючих засобів. Resolution of The Cabinet of Ministers of Ukraine No. 908 at 03.07.2006. On approval of the procedure for registration (reregistration) of disinfectants. The Cabinet of Ministers of Ukraine, Kiev, Ukraine. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/908-2006-%D0%BF#Text>.

24. The Ministry of Health of Ukraine, (2020), наказ МОЗ України No. 1596 від 14.07.2020. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1596 at 14.07.2020. On the approval of hygienic regulations for the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area, The Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>.

25. The official site of the State Institution «O. M. Marzief Institute For Public Health» (2012), «Regulation (EC) no 528/2012 of the European Parliament and of the Council about using of biocidal agents». URL: http://www.health.gov.ua/docs/presentation/regl528_2012.pdf.

26. The official site of the European Chemical Agency, (2022), «Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume I: Identity of the active substance/physico-chemical properties/analytical methodology – Information Requirements, Evaluation and Assessment. Parts A+B+C». URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/bpr_guidance_vols_i_part_abc_en.pdf/31b245e5-52c2-f0c7-04db-8988683cbc4b?t=1648547577294.

27. Merchel Piovesan Pereira, B. and Tagkopoulos, I. (2019), «Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance», *Applied and Environmental Microbiology*, Vol. 85, No. 13. <https://doi.org/10.1128/aem.00377-19>.

28. The official site of the United States European Protection Agency, (2022), «About List N: Disinfectants for Coronavirus (COVID-19)». URL: <https://www.epa.gov/coronavirus/about-list-n-disinfectants-coronavirus-covid-19-0>.

29. The official site of the National Toxicology Program, «Biocides & Potential Respiratory Health Outcomes». URL: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/noncancer/ongoing/biocides/index.htm>.

30. Dotson, G. S., Lotter, J. T., Zisook, R. E. et al. (2020), «Setting occupational exposure limits for antimicrobial agents: A case study based on a quaternary ammonium compound-based disinfectant», *Toxicology and Industrial Health*, Vol. 36, No. 9, pp. 619–633. <https://doi.org/10.1177/0748233720970438>.

31. The official site of the Organization for Economic Cooperation and Development, (2014), «Guidance on grouping of chemicals, second edition». URL: [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en).

32. Escher, S. E., Kamp, H., Bennekou, S. H. et al., (2019), «Towards grouping concepts based on new approach methodologies in chemical hazard assessment: the read-across approach of the EU-ToxRisk project», *Arch Toxicol*, Vol. 93, pp. 3643–3667. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02591-7>.

33. An official website of European Union, (2006), «Regulation (EC) No. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006». URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02006R1907i-20140410>.

34. The Cabinet of Ministers of Ukraine, (2022), наказ КМУ No. 712 від 24.06.2022 Про внесення змін до Положення про гігієнічну регламентацію та державну реєстрацію небезпечних факторів. Order of The Cabinet of Ministers of Ukraine No. 712 at 24.06.2022. On amending the Regulation on hygienic regulations and state registration of dangerous factors. The Cabinet of Ministers of Ukraine, Kiev, Ukraine. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-vnesennya-zmini-do-polozhennya-pro-gigienichnu-reglamentaciyu-ta-s712-240622>.

ORCID ID співавторів та їхній внесок у підготовку та написання статті:

Туркіна В. А. (ORCID ID 0000-0002-0660-8485) — формулювання ідеї, ключових цілей і задач, аналітичний огляд літератури, складання чернетки рукопису, його критичний перегляд з внесенням цінних зауважень інтелектуального змісту, відповідальність за всі аспекти роботи, цілісність усіх частин статті, кінцевий варіант рукопису;

Кузьмінов Б. П. (ORCID ID 0000-0002-8693-1046) — розвиток ключових цілей і задач, критичний перегляд

чернетки рукопису з внесенням цінних зауважень інтелектуального змісту, відповідальність за всі аспекти роботи;

Альохіна Т. А. (ORCID ID 0000-0002-8350-9392) — відповідальність за всі аспекти роботи, цілісність усіх частин статті, кінцевий варіант рукопису, підготовка статті до друку.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконані без спонсорської допомоги.

Надійшла: 18 квітня 2022 р.

Прийнята до друку: 16 травня 2022 р.

Контактна особа: Туркіна Віра Артурівна, Науково-дослідний інститут епідеміології і гігієни

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, буд. 12, вул. Зелена, м. Львів.

Тел.: + 38 0 97 967 12 15. Електронна пошта: ver.apachi85@gmail.com