



Источники химической опасности. Опасные химические вещества

УДК [615.28+614.484+648.63](476)

DOI: 10.25514/CHS.2025.1.28001

## Актуальные вопросы эффективности и безопасности четвертичных аммониевых соединений при использовании в составе антисептических и дезинфицирующих средств. Обзор

*В. М. Василькевич<sup>1</sup>✉, Р. В. Богданов<sup>1</sup>, Н. В. Дудчик<sup>1</sup>, О. А. Емельянова<sup>1</sup>,  
О. В. Савинова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь, e-mail: [sabas2004@mail.ru](mailto:sabas2004@mail.ru)

Поступила в редакцию: 22.01.2025 г.; после доработки 08.04.2025 г.; принята в печать: 09.04.2025 г.

**Аннотация** – В публикации обобщены и проанализированы актуальные данные из различных литературных источников по вопросу эффективности и безопасности применения четвертичных аммониевых соединений в составе биоцидных средств. На примере ионных жидкостей и четвертичных фосфониевых соединений затронуты важные аспекты разработки и синтеза новых антимикробных композиций в качестве альтернативных химических средств, обладающих высокой целевой эффективностью и меньшей степенью потенциальной токсичности. Изложенные в статье сведения свидетельствуют о необходимости пересмотра практики широкого применения ЧАС в составе биоцидных продуктов, более пристального внимания регулирующих органов при испытаниях и регистрации новых дезинфектантов и антисептиков на основе ЧАС, важном значении дополнительных целенаправленных исследований для объективной оценки проблемы.

**Ключевые слова:** четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), бензалкония хлорид, четвертичные фосфониевые соединения, ионные жидкости, токсичность, антимикробные свойства, резистентность микроорганизмов, обзор.

Chemical hazard sources. Hazardous chemical substances

UDC [615.28+614.484+648.63](476)

DOI: 10.25514/CHS.2025.1.28001

## Current issues of the efficacy and safety of quaternary ammonium compounds when used in antiseptic and disinfectant agents – a review

*Vadim M. Vasilkevich<sup>1</sup>✉, Ruslan V. Bogdanov<sup>1</sup>, Natalia V. Dudchik<sup>1</sup>,  
Olga A. Emelyanova<sup>1</sup>, Olga V. Savinova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>State institution “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”, Minsk, Belarus e-mail: [sabas2004@mail.ru](mailto:sabas2004@mail.ru)

Received: January 22, 2025; Revised: April 8, 2025; Accepted: April 9, 2025

**Abstract** – The publication summarizes and analyzes current data from various literary sources on the issue of the effectiveness and safety of using quaternary ammonium compounds in biocidal agents. Using ionic liquids and quaternary phosphonium compounds as examples, important aspects of the development and synthesis of new antimicrobial compositions as alternative chemical agents with high target efficiency and a lower degree of potential toxicity are discussed. The information presented in the article indicates the need to reconsider the practice of widespread use of QACs in biocidal products, closer attention from regulatory authorities during testing and registration of new disinfectants and antiseptics based on QACs, and the importance of additional targeted research for an objective assessment of the problem.

*Keywords:* quaternary ammonium compounds (QAC), benzalkonium chloride, quaternary phosphonium compounds, ionic liquids, toxicity, antimicrobial properties, microbial resistance, review.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) относятся к известному классу катионных биоцидов с широким спектром антимикробной активности [1]. Они используются в качестве основных компонентов в поверхностно-активных веществах (ПАВ), средствах личной гигиены, косметике, смягчителях, красителях, антисептиках и дезинфекционных средствах, входят в состав глазных капель и средств по уходу за контактными линзами и этот перечень далеко неполный [2]. Несмотря на то, что ЧАС известны и используются уже более 60 лет, количество и номенклатура продуктов, содержащих ЧАС, в последнее время росло по мере признания универсальности этих соединений [3]. Ожидается, что мировая торговля биоцидами на основе ЧАС будет расти на 3,9% ежегодно и достигнет 10,5 миллиардов долларов США в 2027 году [2, 3]. Важно отметить, что в настоящее время появляются новые данные о резистентности к ЧАС эпидемиологически значимых штаммов микроорганизмов [4–6], возможности биоаккумуляции ЧАС в среде обитания и накопления их в организме человека [7], токсических свойствах [8], поэтому требуется пересмотр устоявшихся представлений о ЧАС, как о веществах малотоксичных с низкой степенью риска при их использовании в традиционных сферах применения.

Цель обзора – обобщить и проанализировать современные литературные данные по вопросу антимикробной активности, токсичности и безопасности ЧАС при применении в качестве дезинфицирующих средств (биоцидов) и предложить наиболее приемлемые альтернативные варианты решения проблемы резистентности и токсических эффектов, опосредованных использованием ЧАС при дезинфекционных мероприятиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

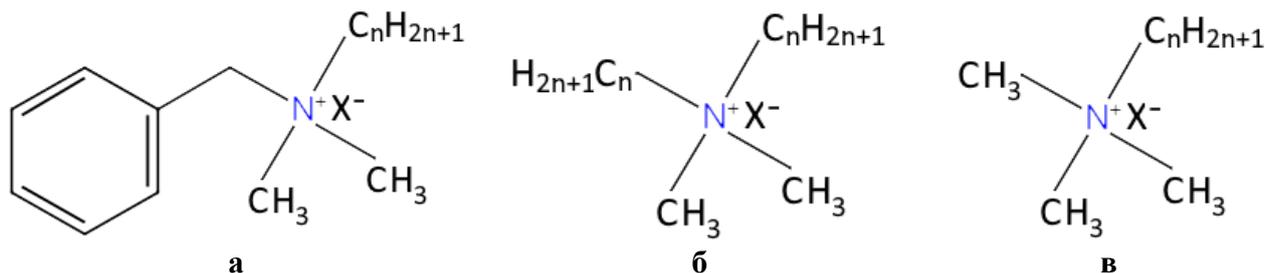
Поиск источников информации проводился в наукометрических базах данных, таких как РИНЦ, КиберЛенинка, ResearchGates, Google Scholar, PubMed. Также учитывались релевантные данные из информационно-коммуникационной сети Интернет (поисковая система Яндекс). Ключевые слова для основного поиска: ЧАС, бензалкония хлорид, антимикробное действие ЧАС, резистентность к ЧАС, токсичность ЧАС, ионные жидкости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *ЧАС в составе биоцидов: распространенность, свойства и сфера применения*

Данное обзорно-аналитическое сообщение затрагивает главным образом ЧАС, которые нашли применение в качестве действующих веществ в составе дезинфектантов (биоцидов). Как и во многих других сферах применения, средства дезинфекции (СД) на основе ЧАС являются одними из наиболее распространенных среди современного перечня широко востребованных дезинфектантов [9]. Объясняется это во многом присущими ЧАС преимуществами в производстве и применении по сравнению со многими другими активными действующими веществами дезинфектантов. ЧАС обладают хорошей растворимостью в воде и эмульгирующими и смачивающими свойствами, умеренной пенообразующей и моющей способностью [10], не вызывают коррозии предметов обихода и оборудования [11], обладают эффективностью в отношении бактерий, частично против вирусов и грибов [10].

Наиболее распространенные в сфере коммерческих продуктов ЧАС можно разделить на три основные группы: бензилалкилдиметиламмониевые (БАДМ), диалкилдиметиламмониевые (ДАДМ) и алкилтриметиламмониевые (АТМ) соединения (рис. 1).



**Рис. 1.** Структурные формулы основных видов ЧАС: а) БАДМ; б) ДАДМ; в) АТМ. X – хлор или бром, n = 8, 10, 12, 14, 16, 18.

**Fig.1.** Structural formulas of the main types of QACs: Benzylalkyldimethyl ammonium compounds; Dialkyldimethyl ammonium compounds; Alkyltrimethyl ammonium compounds. X – chlorine or bromine, n = 8, 10, 12, 14, 16, 18.

Как правило, в ассортименте каждого производителя дезинфицирующих средств есть одно или несколько наименований, содержащих в качестве действующего вещества ЧАС, что связано с доступностью сырья и его относительно низкой стоимостью. Данные обстоятельства привели к тому, что большинство зарегистрированных и обращающихся на территории Евразийского экономического союза дезинфицирующих средств содержат в качестве действующих веществ ЧАС [9].

Так, например за период с 2019 по 2022 годы на территории Республики Беларусь было зарегистрировано и поступило в обращение 206 новых наименований средств для дезинфекции, из них на основе ЧАС – 36,4%, спиртов – 33,5%, гуанидинов – 25,2% и перекиси водорода – 14,5% [9]. В США

согласно информации Агентства по охране окружающей среды по состоянию на март 2021 года для дезинфекции поверхностей в период пандемии, вызванной короновирусной инфекцией, было разрешено для использования 535 биоцидных продуктов, из которых 38% содержали ЧАС, 13% перекись водорода, 11% гипохлорит натрия, 5% этиловый спирт [12, 13]. Приведенные цифры подтверждают высокую степень распространенности ЧАС в номенклатуре современных средств дезинфекции и антисептиков как в нашей стране, так и за рубежом.

Определенные ограничения с использованием ЧАС в организациях здравоохранения связаны с отсутствием антимикробной активности в отношении споровых форм микроорганизмов, микобактерий, плесневых грибов и вирусов [10]. Для устранения этого недостатка вместе с ЧАС используют другие активные действующие вещества. В настоящее время в Республике Беларусь, как и на территории других стран (США, Япония, Европа) монопрепараты на основе ЧАС запрещены к применению для обработки инструментов и эндоскопов и остаются актуальны лишь для предметов внутрибольничной среды. Их используют для рутинной очистки и дезинфекции мебели, стен, полов, некритичных предметов и оборудования [9]. Для дезинфекции на предприятиях пищевой промышленности применение ЧАС в составах технических моющих средств ограничено участками технологической цепи, где отсутствует контакт с пищевыми продуктами, продовольственным сырьем и обеспечена возможность ополаскивания и постоянного контроля на полноту смываемости средств [10].

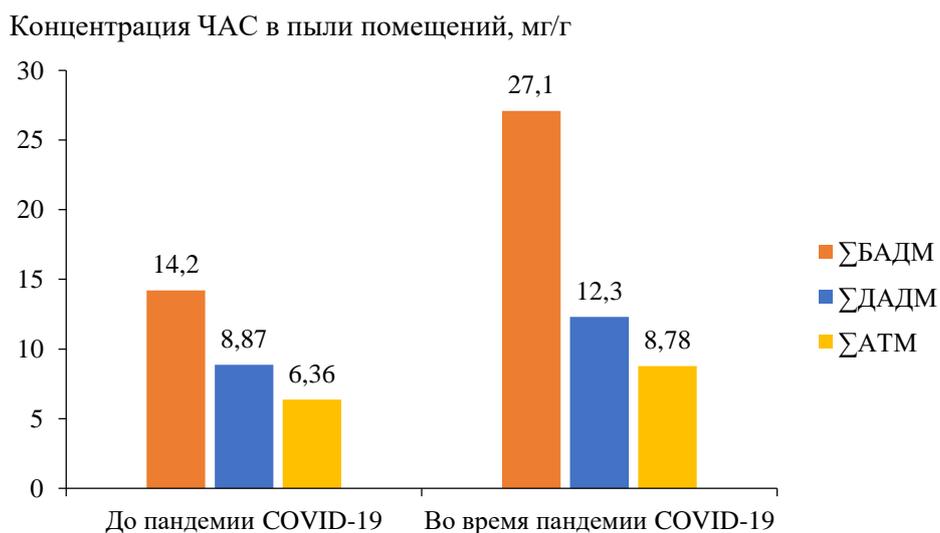
Принято считать, что при условии достаточного ополаскивания, резистентность микроорганизмов к дезинфицирующим средствам, которые содержат ЧАС, развивается медленно, не достигает эпидемического значения [5, 6, 10].

В дополнение, можно отметить, что глобальное неконтролируемое лавинообразное распространение короновирусной инфекции в 2020–2022 годах привело к значительному увеличению использования дезинфицирующих средств в целом и ЧАС в частности. Недавние исследования показали, что более 90% проб пыли, отобранных в жилых и административных помещениях во время пандемии, содержали соединения ЧАС (бензилалкилдиметиламмоний хлорид – БАДМ, диалкилдиметиламмоний хлорид – ДАДМ и алкилтриметиламмоний хлорид – АТМ), а их средняя концентрация иногда увеличивалась почти вдвое по сравнению с периодом до COVID-19 (рис. 3) [14].

#### ***Антимикробные свойства ЧАС и резистентность микроорганизмов***

В истории известен случай, когда возможности и перспективы применения ЧАС были неоправданно переоценены. Первые данные об антимикробной активности ЧАС начали появляться в 1916 году, однако настоящий всплеск их использования начался в 1935 году, когда был синтезирован бензалкония хлорид [15].

В большинстве экспериментальных работ, посвященных ЧАС и датированных серединой 30-х годов, был установлен широкий спектр антимикробной активности, включая спороцидную и туберкулоцидную активность ЧАС при низких концентрациях. В 40-х годах было показано, что эти данные были результатом нейтрализации ЧАС при проведении экспериментов *in vitro* и бактериостатический антимикробный эффект был ошибочно принят за бактерицидный [16, 17], что однако не помешало зарегистрировать бензалкония хлорид как биоцидное средство для коммерческого использования в США в 1947 году.



**Рис. 2.** Суммарная концентрация основных видов ЧАС в пыли помещений, собранной до и во время пандемии COVID-19. Адаптировано по приведенным в [14] данным.

**Fig. 2.** Total concentration of the main types of QACs in indoor dust collected before and during the COVID-19 pandemic. Adapted from the data given in [14].

Для представителей группы ЧАС характерно структурное сходство, различия заключаются в длине алкильной цепи – от  $C_8$  до  $C_{18}$ , а наибольшая биоцидная активность наблюдается у гомологов  $C_{12}$  и  $C_{14}$  [14]. Как следствие, ЧАС имеют общий механизм действия, когда катионные головки амфиофильных молекул ЧАС электростатически притягиваются к суммарному анионному заряду поверхности мембраны бактериальных клеток. Последующим этапом является внедрение неполярных хвостов в липидный бислой мембраны. Этот механизм способствует кластеризации близлежащих фосфолипидов бактериальной мембраны, приводит к потере целостности мембраны и последующему лизису клеток [18, 19].

Вследствие неспецифического механизма действия первоначально предполагалось, что к этим соединениям у микроорганизмов не вырабатывается резистентность [18]. Однако с началом их широкого использования была выявлена широкая распространённость резистентности микроорганизмов к ЧАС (в частности, у представителей рода стафилококков, стрептококков, эшерихий, псевдомонад, протеев и клебсиелл), а в 1980-х годах выполнена первая идентификация генетической резистентности к этим соединениям.

Лабораторные исследования показали, что снижение чувствительности микроорганизмов к ЧАС возникает как за счет изменений мембраны, так и путем образования биопленок и стимуляции *efflux*-системы [20]. Механизм стимуляции *efflux*-системы был идентифицирован как у грамположительных, так и у грамотрицательных видов [20]. Кроме того, межстрановой мониторинг изолятов микроорганизмов выявил горизонтальный перенос генов чувствительности к дезинфицирующим средствам [18].

Более того, результаты исследования ряда ученых [4, 7, 19, 20] доказали, что одновременно с распространением устойчивости к дезинфицирующим средствам обработка ЧАС в ингибирующих концентрациях способствует развитию совместной устойчивости к ряду антибиотиков. Эффект достигается за счет селективного давления на гены множественной лекарственной устойчивости, в т.ч. плазмидной локализации.

### ***Сведения о токсических эффектах ЧАС***

В целом, ЧАС долгое время считались относительно безопасными для человека и объектов среды обитания. Агентство по охране окружающей среды США и Европейское химическое агентство, регулирующие допуск и обращение на рынке биоцидов в США и Европейском Союзе, на основании всестороннего анализа результатов токсикологической оценки биоцидных продуктов на основе бензалкония хлорида пришли к выводу о приемлемом риске токсического воздействия ЧАС на организм человека. Критическими токсическими эффектами являются локальное (местное) раздражение кожи и слизистых, которое имеет пороговое значение и проявляется в зависимости от дозы [8].

Однако, в начале 2000-х были опубликованы данные о снижении фертильности колонии мышей наряду с ухудшением здоровья плода, что совпало с введением в практику санитарной обработки и ухода за животными дезинфицирующих средств, содержащих ЧАС [21]. Несколько лет спустя в лаборатории Технологического института Вирджинии столкнулись с проблемами размножения у лабораторных животных и аномалиями формирования нервной системы в период эмбриогенеза, которые начались вскоре после смены дезинфицирующих средств для обработки помещений вивария на средства с ЧАС в составе [22]. В модельном эксперименте на мышах и крысах было подтверждено тератогенное действие комбинации наиболее распространенных представителей ЧАС (бензалкониум хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид) [23].

В тестах *in vitro* на клеточных линиях человека (клетки карциномы молочной железы MCF-7, VM7Luc4E2, ERalpha) установлено, что ЧАС усиливают воспаление, нарушают функцию митохондрий, изменяют передачу сигналов эстрогена и ингибируют синтез холестерина [24]. В экспериментах *in vivo* бензалкониум хлорид проникал через плацентарный барьер (при гестационном воздействии), изменял метаболизм холестерина и липидов в мозге новорожденных мышей [25].

В исследовании американских ученых с участием 43 волонтеров ЧАС были обнаружены в крови у 80% обследованных лиц. У половины обследованных концентрация ЧАС соответствовала значениям 10–150 нМ [26]. Ранее в опытах *in vitro* [24] ЧАС в указанных концентрациях оказывали влияние на биохимические и физиологические процессы. Дополнительно в исследовании на волонтерах установлена дозовая зависимость между содержанием ЧАС в крови у участников исследования и концентрацией воспалительных цитокинов (интерлейкины 1 и 6, фактора некроза опухоли-альфа), снижением митохондриальной функции и нарушением обмена холестерина [26].

Данные о токсических эффектах *in vitro*, *in vivo* на клеточном и организменном уровне, в исследованиях на волонтерах явились основанием к изменению законодательства в части регулирования применения ЧАС на рынке в зарубежных странах. В Европейском союзе с 2016 года бензалкония хлорид не получил одобрения на использование в качестве действующего вещества в составе антисептиков для рук и кожных покровов (Решение (ЕС) 2016/1950 об изменениях в Регламент о биоцидных продуктах ЕС №528/2012) [27]. В США аналогичное решение в отношении профессиональных антисептиков и антимикробных косметических средств по уходу за кожей рук и тела было предложено Агентством по охране окружающей среды и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами [28, 29]. Однако под давлением крупных коммерческих производителей (Lonza America и Henkel Consumer Goods, Inc.) ограничительные меры были отложены из-за отсутствия достаточной доказательной базы [30].

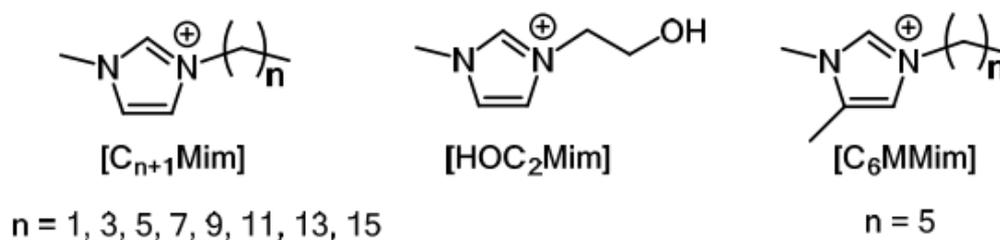
### ***Альтернативные варианты антимикробных композиций для решения проблемы токсичности ЧАС и резистентности микроорганизмов***

Наличие остаточных концентраций на различных рабочих поверхностях в сочетании с частым использованием ЧАС увеличивает риск развития резистентности бактериальной микробиоты, что может привести в обозримом будущем к резкому падению эффективности популярных антисептиков и дезинфицирующих средств. Решение этой проблемы может быть найдено в синтезе новых ЧАС, обладающих более широким антимикробным спектром действия и не проявляющих опасных токсических свойств [31].

Целенаправленные исследования в данном направлении ведутся постоянно, но более интенсивно с начала 20 века, о чем свидетельствует значительный объем работ, направленный на изучение свойств этого класса биоцидов [32]. Так, по данным поискового он-лайн-сервиса SciFinder, только в 2020 году было опубликовано более 700 статей по данной тематике. Научное сообщество предлагает различные варианты синтеза и применения ЧАС, анализирует их структурные фрагменты и устанавливает закономерности между антимикробной активностью, токсичностью и молекулярной структурой [32].

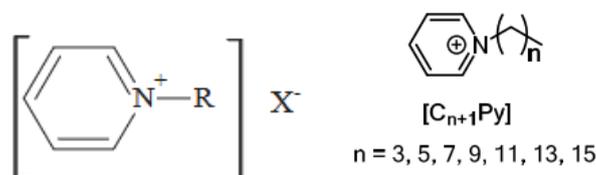
Одним из перспективных вариантов является модификация ЧАС молекулами ионных жидкостей (ИЖ). ЧАС и ИЖ имеют общий ключевой

элемент в молекулярной структуре – четвертичные положительно заряженные атомы азота в циклическом или ациклическом структурном каркасе. В последние десятилетия было обнаружено, что несколько ИЖ, таких как соли имидазолия, пиридиния, пирролидиния, фосфония и холина (рис. 3–6), обладают противомикробной активностью в своих мономерных или полимерных формах.



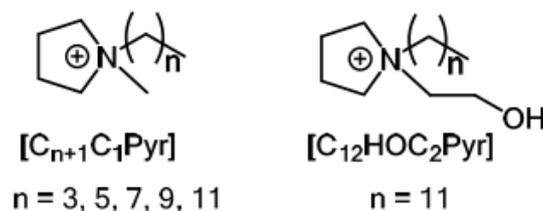
**Рис. 3.** Структурные формулы ИЖ на основе соли имидазолия.

**Fig.3.** Structural formulas of IL based on imidazolium salt.



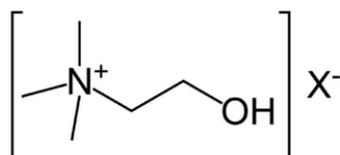
**Рис.4.** Структурные формулы ИЖ на основе четвертичных солей пиридиния.

**Fig. 4.** Structural formulas of IL based on quaternary pyridinium salts.



**Рис. 5.** Структурные формулы ИЖ на основе солей пирролидиния.

**Fig. 5.** Structural formulas of IL based on pyrrolidinium salts.



**Рис. 6** Структурная формула ИЖ на основе солей холина.

**Fig. 6.** Structural formula of IL based on choline salts.

Благодаря структурной изменчивости и антимикробным свойствам ИЖ, приведенные на рис. 3–6, являются перспективными соединениями для разработки новых типов биоцидов [32].

Достоин внимания еще один класс веществ, близких по структуре к ЧАС – четвертичные фосфониевые соединения (ЧФС) – в которых аммониевая группа заменена на фосфониевую с четырехвалентным атомом фосфора [33].

ЧФС были известны и ранее, а некоторые представители этой группы имели прикладное применение в виде катализаторов, ПАВ, средств для опреснения воды и лекарственных средств с противоопухолевой активностью и противомикробных препаратов [33]. Лабораторные исследования ЧФС продемонстрировали более высокую антимикробную активность, по сравнению с их аммониевыми аналогами ЧАС. Так, научным коллективом российских ученых (Штырлин Н.В., Никитина Е.В., Зелди М.И. и др.) [34, 35] была изучена антибактериальная активность (механизмы и зависимость от химического строения) и токсические свойства (мутагенность, цитотоксичность и гемолитическая активность в тестах *in vitro*) новых соединения из ряда четвертичных фосфониевых и аммониевых соединений на основе пиридина по отношению к препарату сравнения бензалкония хлориду. Среди большой группы синтезированных ЧФС по результатам испытаний антимикробной активности в отношении золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 были отобраны соединения, сопоставимые с бензалкония хлоридом [34, 35]. Установлено, что наиболее активны четвертичные фосфониевые соли на основе пиридоксина и 3-гидроксипиридина, содержащие в своём составе два четвертичных фосфониевых фрагмента с тремя ароматическими заместителями при каждом атоме фосфора. При этом, отобранные соединения не обладали мутагенным эффектом и не индуцировали значимого уровня гемолиза эритроцитов [34, 35]. Цитотоксичность соединений в отношении фибробластов кожи человека была существенно ниже, чем цитотоксичность препарата сравнения бензалкония хлорида [34, 35].

Необходимо отметить, что систематических лабораторных исследований и натуральных испытаний в отношении альтернативных вариантов и новых антимикробных композиций выполнено недостаточно, что не позволяет дать обоснованные рекомендации по их практическому применению в качестве биоцидных средств. По нашему мнению, продолжение исследований в данном направлении послужит основой для разработки новых классов дезинфицирующих средств и позволит решить часть из изложенных в данном сообщении проблемных вопросов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые данные о токсичности ЧАС и резистентности к ним микробиоты свидетельствуют о необходимости пересмотра практики широкого применения этих веществ в составе биоцидных средств, критического переосмысления установившегося подхода при испытаниях и регистрации новых дезинфицирующих средств на основе ЧАС со стороны регулирующих органов.

Очевидна ситуация, когда с течением времени будут появляться новые сведения, позволяющие с большей объективностью и уверенностью оценить потенциальный риск (либо утверждать о его преувеличении) неблагоприятного воздействия ЧАС на здоровье человека и среду обитания. В США в настоящее время вещества из группы ЧАС – бензалкония хлорид и диаллилдиметиламмония хлорид – включены в список приоритетных химических веществ для биомониторинга их содержания в помещениях и

окружающей среде, для определения метаболитов в биологических субстратах (кровь, моча, кал) среди населения [7, 36]. Результаты биомониторинга позволят объективно охарактеризовать реальный уровень воздействия ЧАС на здоровье населения.

Концептуальным решением проблемы эффективного использования дезинфицирующих средств на основе ЧАС и уменьшения степени их токсичности должен стать целенаправленный поиск новых антимикробных соединений и их внедрение в дезинфекционную деятельность в основных сферах практического применения.

### *КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### *CONFLICT OF INTERESTS:*

*The authors declare no conflict of interests.*

Список литературы:

1. Fazlara A., Ekhtelat M. (2012). The Disinfectant Effects of Benzalkonium Chloride on Some Important Foodborne Pathogens. *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.*, 12(1), 23–29.
2. Rajesh Varma. FMCG Market Research Reports. Biocides Market Growth & Trends. <https://medium.com/fmcg-market-research-reports/biocides-market-size-worth-10-5-billion-by-2027-cagr-3-9-c29489f07824> (accessed 31.05.2024).
3. Surface Disinfectant Market Size, Share & Trends Analysis Report By Composition (Chemical, Biobased). <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/surface-disinfectant-market> (accessed 11.10.2024).
4. Chen, B., Han, J., Dai, H., Jia, P. (2021). Biocide-tolerance and antibiotic-resistance in community environments and risk of direct transfers to humans: Unintended consequences of community-wide surface disinfecting during COVID-19? *Environ. Pollut.*, 15(283), 117074. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117074>.
5. Афонюшкин В.Н., Табанюхов К.А., Черепушкина В.С., Хоменко Ю.С., Татарчук О.П. (2016). Влияние дезинфицирующих средств на основе персульфата калия, перекиси водорода, глутаральдегида и четвертичных аммониевых соединений на генетический материал бактериальных патогенов, специфичных для мясоперерабатывающей промышленности. *Теория и практика переработки мяса*, 1(1), 54–61. <https://doi.org/10.21323/2114-441X-2016-1-54-61>.
6. Bridier, A., Briandet, R., Thomas, V., Dubois-Brissonnet, F. (2011). Comparative biocidal activity of peracetic acid, benzalkonium chloride and ortho-phthalaldehyde on 77 bacterial strains. *J. Hosp. Infect.*, 78(3), 208213. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.03.014>.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, CDC, U.S. Department of Health and Human Services, <https://www.cdc.gov/exposurereport/> (accessed 21.11.2024).
8. Luz, A., DeLeo, P., Pechacek, N., Freemantle, M. (2020). Human health hazard assessment of quaternary ammonium compounds: Didecyl dimethyl ammonium chloride and alkyl (C12–C16) dimethyl benzyl ammonium chloride. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 116, 104717. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104717>.
9. Василькевич В.М., Богданов Р.В., Зиновкина В.Ю., Савинова О.В. (2022). Рациональное регулирование обращения дезинфекционных средств на территории Республики Беларусь: актуальные тенденции и проблемные вопросы. Материалы Республиканской

- научно-практической конференции с международным участием «Public Health Forum: Человек. Здоровье. Окружающая среда». Минск.: БелМАПО. С. 81–86.
10. Филонов, В.П., Долгин А.С. (2014). Применение современных моющих и дезинфицирующих средств на предприятиях пищевой промышленности для обеспечения безопасности пищевых продуктов. Материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию кафедры гигиены и медицинской экологии БелМАПО «Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития». Минск: БелМАПО. С. 335–339.
  11. Gerba, C. P. (2015). Quaternary ammonium biocides: efficacy in application. *Appl. and Environ. Microbiol.*, 81(2), 464–9. <https://doi.org/10.1128/AEM.02633-14>.
  12. List N Advanced Search Page: Disinfectants for Coronavirus (COVID-19). <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-advanced-search-page-disinfectants-coronavirus-covid-19> (accessed 09.10.2024).
  13. Selected EPA-Registered Disinfectants. United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/selected-epa-registered-disinfectants> (accessed 10.11.2024). <https://doi.org/10.21323/2114-441X-2016-1-54-61>.
  14. Zheng, G.; Filippelli, G.M.; Salamova, A. (2020). Increased Indoor Exposure to Commonly Used Disinfectants during the COVID-19. *Pandemic. Environ. Sci. Technol. Lett.*, 7, 760–765. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00587>.
  15. Domagk, G. (1935). A new class of disinfectants. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 61, 829–832. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1129654>.
  16. Rahn, O.; Eseltine, W.P.V. (1947). Quaternary Ammonium Compounds. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1, 173–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.01.100147.001133>.
  17. Jennings, M.C.; Minbiole, K.P.C.; Wuest, W.M. (2015) Quaternary Ammonium Compounds: An Antimicrobial Mainstay and Platform for Innovation to Address Bacterial Resistance. *ACS Infect. Dis.*, 1, 288–303. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00047>.
  18. Wessels, S, Ingmer, H. (2013). Modes of action of three disinfectant active substances: a review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 67, 456–467. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.006>.
  19. Kim, M, Hatt, J.K., Weigand, M.R., Krishnan, R., Pavlostathis, S.G., Konstantinidis, K.T. (2018). Genomic and transcriptomic insights into how bacteria withstand high concentrations of benzalkonium chloride biocides. *Appl. Environ. Microbiol.*, 84(12) e00197-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.00197-18>.
  20. Romanova, N.A, Wolffs, P.F.G., Brovko, L.Y., Griffiths, M.W., 2006. Role of efflux pumps in adaptation and resistance of *Listeria monocytogenes* to benzalkonium chloride. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72, 3498–3503. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.5.3498-3503.2006>.
  21. Melin, V.E., Potineni, H., Hunt, P., Griswold, J., Siems B., Werre, S.R., Hrubec, T.C. (2014). Exposure to common quaternary ammonium disinfectants decreases fertility in mice. *Reprod. Toxicol.* 50, 163–170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.07.071>.
  22. Melin, V.E., Melin, T.E., Dessify, B.J., Nguyen, C.T., Shea, C.S., Hrubec, T.C. (2016). Quaternary ammonium disinfectants cause subfertility in mice by targeting both male and female reproductive processes. *Reprod. Toxicol.* 59, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.10.006>.
  23. Hrubec, T.C, Melin, V.E., Shea, C.S, Ferguson, E.E., Garofola, C., Repine, C.M., Chapman, T.W., Patel, H.R., Razvi, R.M., Sugrue, J.E., Potineni, H., Magnin-Bissel, G., Hunt, P.A. 2017. Ambient and Dosed Exposure to Quaternary Ammonium Disinfectants Causes Neural Tube Defects in Rodents. *Birth Defects Res.*, 109(14), 1166–1178. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1064>.
  24. Datta, S., He, G., Tomilov, A., Sahdeo, S., Denison, M.S., Cortopassi, G. (2017). *In vitro* evaluation of mitochondrial function and estrogen signaling in cell lines exposed to the antiseptic cetylpyridinium chloride. *Environ. Health Perspect.*, 125(8), 087015. <https://doi.org.1289/EHP1404>.
  25. Herron, J.M., Hines, K.M., Tomita, H., Seguin, R.P., Cui, J.Y., Xu, L. (2019). Multiomics investigation reveals benzalkonium chloride disinfectants alter sterol and lipid homeostasis in the mouse neonatal brain. *Toxicol. Sci.* 171, 32–45. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz139>.

26. Hrubec, T. C. [et al.]. (2021). Altered toxicological endpoints in humans from common quaternary ammonium compound disinfectant exposure. *Toxicol Rep.*, 8, 646–656. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.03.006>.
27. European Commission. 2016. Commission implementing decision (EU) 2016/1950 of 4 November 2016 on the non-approval of certain biocidal active substances pursuant to regulation (EU) no. 528/2012 of the European Parliament and of the Council. European Commission, Brussels, Belgium. <https://www.legislation.gov.uk/eudn/2016/1950> (accessed 02.04.2025).
28. Food and Drug Administration, HHS. 2016. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Fed Regist 81:61106–61130. <https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/06/2016-21337/safety-and-effectiveness-of-consumer-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for> (accessed 02.04.2025).
29. Food and Drug Administration, HHS. 2017. Safety and effectiveness of health care antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Fed Regist 82:60474–60503. <https://www.federalregister.gov/documents/2017/12/20/2017-27317/safety-and-effectiveness-of-health-care-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for> (accessed 02.04.2025).
30. Food and Drug Administration (FDA) CDER. 10 March 2016. Letter from FDA CDER to Lonza America, Inc. American Cleaning Institute and Henkel North America regarding review of benzalkonium chloride. U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. <https://www.regulations.gov/document/FDA-1975-N-0012-0639> (accessed 02.04.2025).
31. Merchel Piovesan Pereira, B., Tagkopoulos, I. (2019) Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Appl Environ Microbiol.*, 85(13), e00377-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.00377-19>.
32. Vereshchagin, A.N.; Frolov, N.A.; Egorova, K.S.; Seitkalieva, M.M.; Ananikov, V.P. (2021). Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(13), 6793. <https://doi.org/10.3390/ijms22136793>.
33. Shtyrlin, N. V., Sapozhnikov, S. A. Koshkin, A. G. Iksanova, A. H. Sabirov, A. R., Kayumov, A. A., Nureeva, M. I., Zeldi, Y. G. (2015) Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Quaternary Ammonium Pyridoxine Derivatives. *Med. Chem.*, 11(8), 656–665. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150504122930>.
34. Nikitina, E.V., Zeldi, M.I., Pugachev, M.V., Sapozhnikov, S.V., Shtyrlin, N.V., Kuznetsova, S.V., Evtygin, V.E., Bogachev, M.I., Kayumov, A.R., Shtyrlin, Y.G. (2016). Antibacterial effects of quaternary bis-phosphonium and ammonium salts of pyridoxine on *Staphylococcus aureus* cells: A single base hitting two distinct targets? *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 32(5), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11274-015-1969-0>.
35. Штырлин Н.В., Вафина Р.М., Пугачев М.В. Хазиев Р.М., Никитина Е.В., Зелди М.И., Иксанова А.Г., Штырлин Ю.Г. (2016). Синтез и биологическая активность четвертичных фосфониевых солей на основе 3-гидроксипиридина и 4-дезоксипиридоксина. *Известия Академии наук. Серия химическая*, 65(2), 537–545.
36. Arnold, W. A. Presentation to the March 8, 2021 Scientific Guidance Panel Meeting. Biomonitoring California Scientific Guidance Panel Meeting. (2021). <https://www.biomonitoring.ca.gov/es/downloads/william-arnold-presentation-march-8-2021-scientific-guidance-panel-meeting> (accessed 21.11.2024).

#### References:

1. Fazlara A., Ekhtelat M. (2012). The Disinfectant Effects of Benzalkonium Chloride on Some Important Foodborne Pathogens. *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.*, 12(1), 23–29. [https://www.idosi.org/aejaes/jaes12\(1\)12/4.pdf](https://www.idosi.org/aejaes/jaes12(1)12/4.pdf) (accessed 31.05.2024).

2. Rajesh Varma. FMCG Market Research Reports. Biocides Market Growth & Trends. <https://medium.com/fmcg-market-research-reports/biocides-market-size-worth-10-5-billion-by-2027-cagr-3-9-c29489f07824> (accessed 31.05.2024).
3. Surface Disinfectant Market Size, Share & Trends Analysis Report By Composition (Chemical, Biobased). <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/surface-disinfectant-market> (accessed 11.10.2024).
4. Chen, B., Han, J., Dai, H., Jia, P. (2021). Biocide-tolerance and antibiotic-resistance in community environments and risk of direct transfers to humans: Unintended consequences of community-wide surface disinfecting during COVID-19? *Environ. Pollut.*, 15(283), 117074. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117074>.
5. Afonyushkin, V.N., Tabanyukhov, K.A., Cherepushkina, V.S., Khomenko, Yu.S., Tatarchuk, O.P. (2016). Effect of disinfectants based on potassium persulfate, hydrogen peroxide, glutaraldehyde and quaternary ammonium compounds on the genetic material of the pathogen bacteria specific to meat processing industry. *Teoriya i praktika pererabotki myasa*; 1(1), 54–61 (in Russ). <https://doi.org/10.21323/2114-441X-2016-1-54-61>.
6. Bridier, A., Briandet, R., Thomas, V., Dubois-Brissonnet, F. (2011). Comparative biocidal activity of peracetic acid, benzalkonium chloride and ortho-phthalaldehyde on 77 bacterial strains. *J. Hosp. Infect.*, 78(3), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.03.014>.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, CDC, U.S. Department of Health and Human Services, <https://www.cdc.gov/exposurereport/> (accessed 21.11.2024).
8. Luz, A., DeLeo, P., Pechacek, N., Freemantle, M. (2020). Human health hazard assessment of quaternary ammonium compounds: Didecyl dimethyl ammonium chloride and alkyl (C12-C16) dimethyl benzyl ammonium chloride. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 116, 104717. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104717>.
9. Vasilkevich, V.M., Bogdanov, R.V., Zinovkina, V.Yu., Savinova, O.V. (2022). Rational regulation of the circulation of disinfectants in the Republic of Belarus: current trends and problematic issues. *Proceedings of the Republican scientific and practical conference with international participation «Public Health Forum: Man. Health. Environment»*. Minsk: BelMAPO. P. 81–86 (in Russ).
10. Filonov, V.P., Dolgin, A.S. (2014). Application of modern detergents and disinfectants in food industry enterprises to ensure food safety. *Proceedings of the international scientific-practical conf., dedicated to the 65th anniversary of the Department of Hygiene and Medical Ecology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education "Modern Problems of Hygienic Science and Practice, Development Prospects"*. Minsk: BelMAPO. P. 335–339 (in Russ).
11. Gerba, C. P. (2015). Quaternary ammonium biocides: efficacy in application. *Appl. and Environ. Microbiol.*, 81(2), 464–9. <https://doi.org/10.1128/AEM.02633-14>.
12. List N Advanced Search Page: Disinfectants for Coronavirus (COVID-19). <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-advanced-search-page-disinfectants-coronavirus-covid-19> (accessed 09.10.2024).
13. Selected EPA-Registered Disinfectants. United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/selected-epa-registered-disinfectants> (accessed 10.11.2024).
14. Zheng, G.; Filippelli, G.M.; Salamova, A. (2020). Increased Indoor Exposure to Commonly Used Disinfectants during the COVID-19. *Pandemic. Environ. Sci. Technol. Lett.*, 7, 760–765. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00587>.
15. Domagk, G. (1935). A new class of disinfectants. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 61, 829–832.
16. Rahn, O.; Eseltine, W.P.V. (1947). Quaternary Ammonium Compounds. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1, 173–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.01.100147.001133>.
17. Jennings, M.C.; Minbiole, K.P.C.; Wuest, W.M. (2015). Quaternary Ammonium Compounds: An Antimicrobial Mainstay and Platform for Innovation to Address Bacterial Resistance. *ACS Infect. Dis.*, 1, 288–303. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00047>.

18. Wessels, S, Ingmer, H. (2013). Modes of action of three disinfectant active substances: a review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 67, 456–467. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.006>.
19. Kim, M, Hatt, J.K., Weigand, M.R., Krishnan, R., Pavlostathis, S.G., Konstantinidis, K.T. (2018). Genomic and transcriptomic insights into how bacteria withstand high concentrations of benzalkonium chloride biocides. *Appl. Environ. Microbiol.*, 84(12), e00197–18. <https://doi.org/10.1128/AEM.00197-18>.
20. Romanova, N.A, Wolffs, P.F.G., Brovko, L.Y., Griffiths, M.W. 2006. Role of efflux pumps in adaptation and resistance of *Listeria monocytogenes* to benzalkonium chloride. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72, 3498–503. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.5.3498-3503.2006>.
21. Melin, V.E., Potineni, H., Hunt, P., Griswold, J., Siems B., Werre, S.R., Hrubec, T.C. (2014). Exposure to common quaternary ammonium disinfectants decreases fertility in mice. *Reprod. Toxicol.*, 50, 163–170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.07.071>.
22. Melin, V.E., Melin, T.E., Dessify, B.J., Nguyen, C.T., Shea, C.S., Hrubec, T.C. (2016). Quaternary ammonium disinfectants cause subfertility in mice by targeting both male and female reproductive processes. *Reprod. Toxicol.* 59, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.10.006>.
23. Hrubec, T.C, Melin, V.E., Shea, C.S, Ferguson, E.E., Garofola, C., Repine, C.M., Chapman, T.W., Patel, H.R., Razvi, R.M., Sugrue, J.E., Potineni, H., Magnin-Bissel, G., Hunt, P.A. (2017). Ambient and Dosed Exposure to Quaternary Ammonium Disinfectants Causes Neural Tube Defects in Rodents. *Birth Defects Res.* 109(14), 1166–1178. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1064>.
24. Datta, S., He, G., Tomilov, A., Sahdeo, S., Denison, M.S., Cortopassi, G. (2017) *In vitro* evaluation of mitochondrial function and estrogen signaling in cell lines exposed to the antiseptic cetylpyridinium chloride. *Environ. Health Perspect.*, 125(8), 087015. <https://doi.org/10.1289/EHP1404>.
25. Herron, J.M., Hines, K.M., Tomita, H., Seguin, R.P., Cui, J.Y., Xu, L. (2019). Multiomics investigation reveals benzalkonium chloride disinfectants alter sterol and lipid homeostasis in the mouse neonatal brain. *Toxicol. Sci.*, 171, 32–45. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz139>.
26. Hrubec, T. C. [et al.] (2021). Altered toxicological endpoints in humans from common quaternary ammonium compound disinfectant exposure. *Toxicol Rep.*, 8, 646–656. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.03.006>.
27. European Commission. 2016. Commission implementing decision (EU) 2016/1950 of 4 November 2016 on the non-approval of certain biocidal active substances pursuant to regulation (EU) no. 528/2012 of the European Parliament and of the Council. European Commission, Brussels, Belgium. <https://www.legislation.gov.uk/eudn/2016/1950> (accessed 02.04.2025).
28. Food and Drug Administration, HHS. 2016. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Fed Regist 81:61106–61130. <https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/06/2016-21337/safety-and-effectiveness-of-consumer-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for> (accessed 02.04.2025).
29. Food and Drug Administration, HHS. 2017. Safety and effectiveness of health care antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Fed Regist 82:60474–60503. <https://www.federalregister.gov/documents/2017/12/20/2017-27317/safety-and-effectiveness-of-health-care-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for> (accessed 02.04.2025).
30. Food and Drug Administration (FDA) CDER. 10 March 2016. Letter from FDA CDER to Lonza America, Inc. American Cleaning Institute and Henkel North America regarding review of benzalkonium chloride. U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. <https://www.regulations.gov/document/FDA-1975-N-0012-0639> (accessed 02.04.2025).
31. Merchel Piovesan Pereira, B., Tagkopoulos, I. (2019) Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Appl Environ Microbiol.*, 85(13), e00377-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.00377-19>.

32. Vereshchagin, A.N.; Frolov, N.A.; Egorova, K.S.; Seitkalieva, M.M.; Ananikov, V.P. (2021). Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(13), 6793. <https://doi.org/10.3390/ijms22136793>.
33. Shtyrlin, N. V., Sapozhnikov, S. A. Koshkin, A. G. Iksanova, A. H. Sabirov, A. R., Kayumov, A. A., Nureeva, M. I., Zeldi, Y. G. (2015) Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Quaternary Ammonium Pyridoxine Derivatives. *Med. Chem.*, 11(8), 656–665. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150504122930>.
34. Nikitina, E.V., Zeldi, M.I., Pugachev, M.V., Sapozhnikov, S.V., Shtyrlin, N.V., Kuznetsova, S.V., Evtygin, V.E., Bogachev, M.I., Kayumov, A.R., Shtyrlin, Y.G. (2016). Antibacterial effects of quaternary bis-phosphonium and ammonium salts of pyridoxine on *Staphylococcus aureus* cells: A single base hitting two distinct targets? *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 32(5), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11274-015-1969-0>.
35. Shtyrlin, N. V., Vafina, R. M., Pugachev, M. V., Khaziev, R. M., Nikitina, E. V., Zeldi, M. I., Iksanova, A. G., Shtyrlin, Yu. G. (2016). Synthesis and biological activity of quaternary phosphonium salts based on 3-hydroxypyridine and 4-deoxypyridoxine. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya himicheskaya*. 65(2), 537–545 (in Russ).
36. Arnold, W. A. Presentation to the March 8, 2021 Scientific Guidance Panel Meeting. Biomonitoring California Scientific Guidance Panel Meeting. (2021). <https://www.biomonitoring.ca.gov/es/downloads/william-arnold-presentation-march-8-2021-scientific-guidance-panel-meeting> (accessed 21.11.2024).