



УДК 616.31-083:616.311.2-002:616.98:578.834.1-06:615.014.2.242.281

DOI <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2025.1.15447>

**Т. В. Пальчевський**

**Н. О. Гевкалюк**

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## **РОЗРОБКА РЕЦЕПТУРИ ОПОЛІСКУВАЧА «МЕТРАСТОМХІТГІАЛ» ЯК ЗАСОБУ ПОТЕНЦІЙНОГО ВПЛИВУ НА МІКРОБІОМ І РЕГЕНЕРАЦІЮ ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА НАЯВНОСТІ ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМУ**

**T. V. Palchevskiy, N. O. Nevkaliuk**

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

## **DEVELOPMENT OF THE “METRASTOMCHITHIAL” MOUTHWASH FORMULATION AS A MEANS OF POTENTIAL INFLUENCE ON THE MICROBIOME AND REGENERATION OF ORAL TISSUES IN POST-COVID-19 SYNDROME**

### ІНФОРМАЦІЯ

Електронна адреса  
для листування:  
[palchevskiy\\_t@tdmu.edu.ua](mailto:palchevskiy_t@tdmu.edu.ua)

**Ключові слова:** постгострі ускладнення COVID-19, постковідний синдром, запалення ясен, афти, регенерація, антимікробний засіб, еліксир, гіалуронова кислота, хітозан, хлоргексидин.

### АНОТАЦІЯ

**Вступ.** Довгострокові ускладнення COVID-19 спричиняються персистенцією орального патогена SARS-CoV-2, який реплікується й інфікує епітеліальні клітини слизової рота, призводячи до дисбактеріозу мікробіому порожнини рота, запалення, пригнічення імунного опору СОПР. Зниження орального бактеріального та вірусного навантаження в порожнині рота можна досягти застосуванням засобів місцевої терапії – ополіскувачів порожнини рота.

**Мета** – розробити рецептуру та спосіб одержання ополіскувача порожнини рота з потенційним патогенетичним впливом для пацієнтів з оральними постгострими ускладненнями COVID-19.

**Матеріал і методи.** Були використані методи гравіметричного аналізу, потенціометрії, каплярної віскозиметрії, переосадження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дизайн розробки рецептури ополіскувача для порожнини рота ґрунтувався на тому, щоб задовольняти основні вимоги щодо відновлення балансу мікробіому порожнини рота за наявності пост-COVID-19-синдрому. Нами було розглянуто потенційні механізми та гіпотези, які пов'язують з інфекцією SARS-CoV-2 та її довгостроковими наслідками для здоров'я порожнини рота шляхом застосування в комплексній терапії ополіскувача для порожнини рота як допоміжного засобу лікування оральних проявів пост-COVID-19. Нами запропоновано рецептуру ополіскувача «Метрастомхітгіал», складові компоненти якого мають виражену дію щодо впливу на потенційні патогенні фактори шляхом зниження орального вірусного навантаження, відновлення мікробіому порожнини рота та прискорення процесу регенерації ушкоджених тканин.

**Висновки.** Зважаючи на відомості про потенціальний вплив складових компонентів, зокрема широкий спектр їх антибактеріальної, антигрибкової дії, а також їх вплив на вірусні патогени в контексті мікробіому порожнини рота, ймовірно, комплексний склад ополіскувача для полоскання рота «Метрастомхітгіал» сприятиме відновленню мікробіоценозу порожнини рота, впливатиме на зменшення навантаження коронавірусу в порожнині рота, сприятиме зменшенню запалення слизової рота та регенерації ушкоджених тканин у пацієнтів із пост-COVID-19-синдромом.

## INFORMATION

Email address  
for correspondence:  
palchevskiy\_t@tdmu.edu.ua

**Key words:** post-acute sequelae COVID-19, post-Covid-syndrome, gingivitis, aphthous ulcers, regeneration, antimicrobial agent, elixir, hyaluronic acid, chitosan, chlorhexidine.

## ABSTRACT

Long-term complications of COVID-19 are caused by the persistence of the oral pathogen SARS-CoV-2, which replicates and infects the epithelial cells of the oral mucosa, resulting in dysbiosis of the oral microbiome, inflammation, and inhibition of the immune resistance of the SARS. Reducing the oral bacterial and viral burden in the oral cavity can be achieved by using topical therapy, i.e., mouthwashes.

**The aim of the study** is to develop a formulation and method for producing a mouthwash with potential pathogenic effects for patients with oral post-acute complications of COVID-19.

**Materials and Methods.** We used the methods of gravimetric analysis, potentiometry, capillary viscometry, and redeposition.

**Results and Discussion.** The design of the mouthwash formulation developing was based on meeting the basic requirements for restoring the balance of the oral microbiome in the post-COVID-19 syndrome. We studied the potential mechanisms and hypotheses associated with SARS-CoV-2 infection and its long-term effects on oral health by using mouthwash in complex therapy as an adjunct in the treatment of oral manifestations of post-COVID-19. We have proposed the formulation of the “Metrastomhitgial” mouthwash, the components of which have a significant effect on potential pathogenic factors by reducing the oral viral burden, restoring the oral microbiome and accelerating the regeneration of damaged tissues.

**Conclusions.** Considering the data on the potential impact of its components, in particular, a wide range of their antibacterial, antifungal effects, as well as their impact on viral pathogens in the context of the oral microbiome, it is likely that the complex composition of “Metrastomhitgial” mouthwash will contribute to the restoration of the oral microbiocenosis, reduce the burden of coronavirus in the oral cavity, reduce inflammation of the oral mucosa and regenerate damaged tissues in patients with post-COVID-19 syndrome.

**Вступ.** Дослідження останніх років показали варіабельність уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР), пов'язаних із COVID-19, що включають виразки, афтозні ураження, за яких найчастішими анатомічними ділянками є губи, язик та піднебіння. Численні ураження органів і тканин через COVID-19, згідно із сучасними знаннями етіопатогенезу, є багатофакторними, що пов'язано з прямою чи опосередкованою дією SARS-CoV-2 на епітеліальні клітини СОПР, коінфекціями, а також побічними реакціями на лікарські засоби [1]. Крім того, потенційними патогенними факторами є зниження імунітету, спричинене порушенням імунної регуляції, зменшенням

продукування інтерферону, кількості та фенотипів імунних клітин, а також надмірне вивільнення певних цитокінів [2].

У зв'язку зі зростанням поширення SARS-CoV-2 виникло занепокоєння щодо можливих довгострокових ускладнень. SARS-CoV-2 – оральний патоген, який реплікується в епітеліальних клітинах СОПР, інфікує їх, сприяючи тим самим виникненню оральних постгострих ускладнень COVID-19 (post-acute sequelae COVID-19 – PASC). Крім того, у значній частині пацієнтів після інфікування COVID-19 розвивається постковідний синдром (post-Covid-syndrome (PCS), симптоми якого вказують на ураження багатьох систем і органів, у тому числі порожнини рота.

Персистенція вірусу SARS-CoV-2 призводить до дисбактеріозу мікробіому порожнини рота, викликаючи порушення стану СОПР унаслідок її сприятливого середовища для вірусу. PASC порожнини рота має численні прояви на СОПР і тканинах пародонта, що свідчить про тропізм тканин порожнини рота та вплив мікроорганізмів на SARS-CoV-2. Запалення, викликане дисбіотичним мікробіомом, може посилювати проникнення вірусу, сприяти створенню прозапального мікрооточення, одночасно пригнічуючи імунний опір СОПР. Імунна дисфункція призводить до виснаження імунітету, викликаючи гостре, а згодом і хронічне запалення не лише тканин порожнини рота, а й тканин поза порожниною рота, що потенційно може призвести до PASC [3; 4].

Глобальна пандемія COVID-19 викликала підвищення інтересу до специфічного фізіологічного захисту СОПР, включно з противірусними властивостями рідин для полоскання рота за наявності PASC [5]. Використання потенціалу безрецептурних рідин для полоскання рота дасть змогу змінити мікробіом порожнини рота – спільноту мікроорганізмів – вірусів, бактерій, бактеріофагів, грибків шляхом їх антимікробної дії. Використання ополіскувачів для рота – пероральних антисептичних засобів – є найефективнішим методом боротьби з колонізацією порожнини рота SARS-CoV-2 та різноманітними мікроорганізмами, що зменшують біоплівку зубного нальоту, потенційно запобігаючи захворюванням порожнини рота [6; 7]. На сьогодні баланс мікробних спільнот у порожнині рота й управління її мікробіомом досягається застосуванням ряду засобів для місцевої терапії, що гарантує кращу доставку фармакологічних агентів до тканин порожнини рота. Потенційна ефективність ополіскувачів порожнини рота для зниження орального вірусного навантаження залежить від їх складу, зокрема вмісту активних інгредієнтів, від концентрації, способу та частоти їх використання [8].

З огляду на сказане нами було проведено роботу щодо можливості створення дизайну розробки рецептури антисептичної рідини для полоскання рота з регенераторною дією як нового потенційного методу лікування оральних проявів пост-COVID-19.

**Метою дослідження** було розробити рецептуру та спосіб одержання ополіскувача порожнини рота з потенційним патогенетичним впливом для пацієнтів з оральними постгострими ускладненнями COVID-19.

**Матеріали та методи.** Дизайн розробки рецептури ополіскувача для порожнини рота ґрунтувався на тому, щоб задовольняти основні вимоги щодо впливу на потенційні патогенні фактори шляхом зниження орального вірусного

навантаження, відновлення мікробіому порожнини рота та прискорення процесу регенерації ушкоджених тканин. Були проведені семантичний пошук і контекстуальний аналіз наукової літератури щодо висвітлення основних положень стосовно оральних проявів пост-COVID-19-синдрому. Нами було розглянуто потенційні механізми та гіпотези, які пов'язують з інфекцією SARS-CoV-2 та її довгостроковими наслідками – PASC і PCS – для здоров'я порожнини рота шляхом застосування в комплексній терапії ополіскувача для порожнини рота як допоміжного засобу лікування оральних проявів пост-COVID-19.

Для розробки способу одержання рідини для полоскання порожнини рота нами були використані методи гравіметричного аналізу для розрахунку маси наважки досліджуваної речовини на технохімічних терезах; потенціометрії – фізико-хімічний метод кількісного аналізу концентрації електролітів, заснований на функціональній залежності потенціалу індикаторного електрода від концентрації досліджуваної речовини; капілярної віскозиметрії – для вимірювання в'язкості рідин; переосадження – хімічної реакції досліджуваного компонента з реагентом-осаджувачем з утворенням малорозчинної сполуки з подальшим відокремленням, висушуванням і зваженням на терезах.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати проведених нами попередніх досліджень засвідчили, що оральні прояви пост-COVID-19 є наслідком довготривалого пошкодження органів порожнини рота, пов'язаного з гострою фазою інфекції [9; 10]. Досліджені нами основні патофізіологічні механізми PASC, вірусно-ініційовані хронічні запальні захворювання СОПР і тканин пародонта продемонстрували порушення мікробіоценозу, проміжним механізмом між яким і ураженням тканин пародонта та СОПР є продукція цитокінів, які стимулюють запальні процеси. Прихована вірусна персистенція за наявності PASC призводить до реактивації вже існуючих хронічних інфекцій СОПР. Тому наша увага була спрямована на створення рецептури та способу одержання рідини для полоскання рота з урачуванням її потенційного лікувального ефекту.

Як один із компонентів запропонованого нами еліксиру ми вибрали «Метрогіл-дента», складовою якого є хлоргексидин – широко використовуваний сьогодні антисептик, що володіє потужною антимікробною дією, здатною впливати на мікробні екосистеми [11]. Для хімічного інгібування зубного нальоту Yousefimanesh H. та співавт. [12] рекомендують використовувати рідину для полоскання рота Kin Gingival із хлоргексидином для збільшення впливу на мікроорганізми порожнини рота. Слід зауважити, що

є повідомлення, які свідчать про можливість спричинення хлоргексидином дисбактеріозу й антимікробної резистентності [13]. Проте Aftab R. та співавт. [14] вказують, що застосування хлоргексидину як антисептика не викликає жодних проявів зниження сприйнятливості мікроорганізмів, тому відповідно до світових рекомендацій хлоргексидин повинен залишатися препаратом першого вибору для антисептичного впливу.

Зважаючи на те, що широке застосування місцевих протимікробних засобів, а також кортикостероїдів і антибіотиків має слабкі докази своєї ефективності, нами було запропоновано введення до складу еліксиру гіалуронової кислоти (ГК), що дасть можливість їй відігравати ключову роль у лікуванні афтозних уражень слизової порожнини рота за місцевого застосування. Casale M. та співавт. [15] повідомляють про ефективність лікування виразок порожнини рота, що підтверджено суб'єктивними даними та клінічною картиною після застосування ГК. Про покращення стану органів порожнини рота та забезпечення позитивних результатів у пацієнтів із хронічним гінгівітом, загостренням пародонтиту та виразкових уражень порожнини рота на фоні використання ГК вказують Rosa A. та співавт. [16]. Місцеве застосування ГК як допоміжного засобу лікування хронічних запальних захворювань СОПР і пародонта продемонструвало позитивні результати [17].

Гіалуронова кислота (гіалуронан) належить до глікозаміногліканів і є природним компонентом тканин слизової оболонки порожнини рота, що формує захисний її шар і є необхідною для функціонування позаклітинних матриць у твердих і м'яких компонентах пародонта. ГК сприяє проліферації та міграції фібробластів та епітеліальних клітин, допомагає регенерації пошкоджених тканин і прискорює процес їхнього відновлення. Оскільки ГК відіграє важливу роль у механізмах, які лежать в основі запалення та загоєння ран, володіючи вираженими протизапальними та протинабряковими властивостями [18], нами було включено її до складу еліксиру.

Останнім часом широкої популярності набуло застосування комбінацій гіалуронової кислоти з іншими інгредієнтами. Так, нещодавно було запропоновано для потенційного застосування в лікуванні коронавірусної інфекції наноліпосоми, наповнені ремдесивіром і стабілізовані шляхом електростатичної адсорбції полісахаридної плівки з хітозану та гіалуронової кислоти [19]. Автори дослідження продемонстрували перспективні тенденції щодо підвищення ефективності противірусного впливу препарату шляхом його пролонгованої дії, що й підштовхнуло нас включити хітозан

до складу рідини для полоскання рота пацієнтів з оральними постгострими ускладненнями COVID-19. Серед усіх досліджених авторами варіантів системи доставки найбільш придатними для терапії коронавірусу виявилися ліпосоми, утворені з олігосахаридів хітозану – природного полімеру із хітину – компонента зовнішнього скелета ракоподібних [20]. Хітозан є універсальним природним амінополісахаридом, який з усіх природних полімерів використовується найчастіше. Предметом поглибленого дослідження хітозану та численних його застосувань були характеристики його біологічної сумісності, мукоадгезії, процесу гелеутворення *in situ*, покращена проникність, контрольоване вивільнення ліків [21; 22].

Також нами було враховано те, що хітозан має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також виражену антигрибкову активність, проявляючи дію завдяки порушенню клітинних мембран бактерій і грибків і своєму іонному заряду, порушуючи при цьому функції клітинних оболонок. Хітозан використовується в різних біомедичних і фармацевтичних продуктах для запобігання мікробної контамінації та доставки лікарських середників [20]. На цей час розробляється багато нових рідин для полоскання рота як безрецептурних імуномодуляторів, здатних впоратись із захворюваннями СОПР і тканин пародонта [13; 23–25].

На підтримку нашої гіпотези ми знайшли докази того, що рідини для полоскання рота сприяють змінам мікробної структури порожнини рота, а саме зменшенню різноманітності мікробної спільноти, усуненню дисбіотичних порушень, а також є допоміжним засобом лікування уражень СОПР і пародонта шляхом покращення процесів регенерації уражених тканин. Вивчення потенційної дії описаних середників дало нам можливість запропонувати рецептуру рідини для полоскання рота – еліксиру «Метрастомхітгіал» як допоміжного засобу лікування оральних проявів пост-COVID-19 [26].

Рецептура еліксиру «Метрастомхітгіал» містить водно-спиртовий екстракт із квітів ромашки, листя евкалипта, листя шавлії, квітки календули, листя м'яти перцевої на основі препарату «Дентавіол» відповідно до технічних умов ТУ 569А 013903778.001-92, затверджених МОЗ України та узгоджених із Держстандартом України. Відповідно до рецептури РЦ У 013903778-001-92/4-2003 до складу еліксиру для порожнини рота «Метрастомхітгіал» входять такі компоненти (у %): аптечна форма гелю «Метрогіл-дента» – 5,0; екстракт листя евкалипта, листя шавлії, квітки календули, листя м'яти – 8,0 (у перерахунку на 100-відсотковий вміст сухих речовин); бензоат натрію – 0,3; сорбінова

кислота – 0,01; декаметоксин – 0,05; лимонна віддушка – 0,05; ментол – 0,03; підсолоджувач (Світлі-350) – 40; спирт етиловий 96° – до 100 мл. Для отримання еліксиру «Метрастомхітгіал» використовують 25 %-ві концентрати, отримані з водно-спиртових екстрактів відповідного рослинного продукту. Бензонат натрію, сорбінова кислота та декаметоксин використовуються як консерванти в низьких концентраціях, які після розведення в 10 разів практично не мають негативного впливу на нормальний мікробіоценоз порожнини рота. Лимонна віддушка, підсолоджувач і ментол вводяться до складу еліксиру для покращення органолептичних властивостей. Досить висока концентрація спирту не тільки забезпечує консервувальну дію, але й сприяє розчиненню біофлаваноїдів.

Спосіб одержання ополіскувача порожнини рота «Метрастомхітгіал» такий. Еліксир «Метрастомхітгіал» готується на основі препарату «Дентавіол», до якого додається хітозан із молекулярною масою 200 кДа, зі ступенем деацетилювання 82 %. Попередньо наважку хітозану з розрахунку одержання 3 %-го розчину (масооб'ємне співвідношення 6 : 200) розводять у хімічному стакані в 100 мл дистильованої води за температури 60 °С, після активного перемішування вводять 25 мл офіціального гелю «Метрогіл-дента» та залишають на 60 хв для функціональної активації та набрякання полімеру, після чого його фільтрують. До суспензії набряклого хітозану краплями за допомогою піпетки за інтенсивного перемішування додають аскорбінову кислоту до повного розчинення полімеру й утворення розчину з рН = 7,2 та знову перемішують ще протягом 30 хв до повної гомогенізації. В утворений таким чином розчин додають 0,20 %-й розчин гіалуронової кислоти, виготовлений за рецептурою і клінічно перевіреною технологією її використання. Отриманий розчин можна вважати біоматеріалом у розчинній формі, який можна застосовувати у вигляді рідини для полоскання порожнини рота.

До складу екстракту «Дентавіол» як компонента еліксиру входять екстракти з квітів ромашки, листя евкаліпта, листя шавлії, квітки календули, листя м'яти перцевої. Комплекс біологічно активних сполук – флавоноїдів, ефірних олій, дубильних речовин, вітамінів, глікозидів, органічних кислот, мікро- та макроелементів – обумовлює регенеруючу та протизапальну дію, сприяє покращенню стану тканин порожнини рота. Хітозан – природний амінополісахарид, який у вигляді порошку було введено до складу рідини для полоскання рота, використовували з урахуванням його характеристик біологічної сумісності та мукоадгезії, що робить його придатним для терапії коронавірусу.

«Метрогіл-дента» містить метронідазол, терапевтична ефективність якого порівняно з іншими лікарськими засобами підтверджена тим, що його досі вважають «золотим стандартом» антибіотика, з яким слід порівнювати всі інші антибіотики з анаеробною активністю, оскільки метронідазол застосовують здебільшого для лікування інфекцій, зумовлених облигатними анаеробами. Важливою фармакологічною дією метронідазолу є те, що він значно зменшує продукування нейтрофілами активного кисню, гідроксильних радикалів і пероксиду водню, які є потенційними оксидантами, здатними провокувати порушення цілісності тканин у місці запалення. Саме такий патогенетичний ланцюжок ми відслідкували в попередньому дослідженні, у якому оцінювалась інтенсивність інфекції / запалення за специфічним гематологічним параметром – співвідношенням нейтрофілів і лімфоцитів (NLR), що відображає імунно-запальну відповідь [10].

Особливо важливим є те, що метронідазол є пролікувальним препаратом (проліком) без фармакологічної активності чи з незначною активністю, яка *in vivo* перетворюються на активну лікарську речовину за допомогою хімічних або ферментативних реакцій [27]. Оскільки недостатня розчинність лікарських препаратів є однією з перешкод для їх розробки, то актуальним підходом у покращенні біофармацевтичних властивостей, розчинності, біодоступності є хімічні носії за допомогою проліків [28]. Така стратегія молекулярної модифікації спрямована на покращення фармакокінетичних характеристик, фізико-хімічних і фармакологічних властивостей, розчинності ліків і зниження їх токсичності [29]. Крім того, до складу «Метрогіл-дента» входить активна речовина – розчин хлоргексидину глюконату – найефективніший антисептик, що вважається золотим стандартом, із широким спектром антибактеріальної дії, основним призначенням якого є запобігання розвитку бактеріального нальоту.

Крім цього, до складу препарату входить 0,20 %-й розчин гіалуронової кислоти – природного компонента тканин слизової оболонки порожнини рота, що сприяє проліферації та міграції фібробластів і епітеліальних клітин, формує захисний шар, сприяє зменшенню запалення СОПР на ураженій ділянці, допомагає регенерації ушкоджених тканин і прискорює процес їхнього відновлення. Метронідазол і хітозан у комплексі мають виражений антифунгіцидний ефект, що сприяє усуненню явищ дисбіозу в порожнині рота. Комплекс описаних нами складників пригнічує механізм грибової трансформації *Candida albicans*, що лежить в основі її морфологічних фаз, зокрема розвиток

грибкових гіф – одного з найкраще вивчених факторів його вірулентності, дослідженого нами в попередній роботі [30]. Отримані дані дають змогу розширити уяву про етіопатогенез COVID-асоційованого орального кандидозу. Крім того, складові комплексу стимулюють активізацію синтетичних процесів у клітинах слизової оболонки рота та виявляють потенціал у регуляції регенерації уражених тканин СОПР і тканин пародонта, що має важливе значення для розуміння механізмів його терапевтичного ефекту на організм пацієнтів з оральними постгострими ускладненнями COVID-19 та пост-COVID-19-синдрому загалом.

**Висновки.** Проведений нами підсумований комплексний огляд поточних варіантів лікування захворювань СОПР і пародонта став підґрунтями для створення авторської рецептури рідини для полоскання рота – еліксиру «Метрастомхітгіал» як допоміжного засобу лікування оральних проявів пост-COVID-19.

Зважаючи на відомості про потенціальний вплив складових компонентів, зокрема широкий спектр їх антибактеріальної, антигрибкової дії, а також їх вплив на вірусні патогени в контексті мікробіому порожнини рота (вірому) *in vivo*, імовірно, комплексний склад авторського ополіскувача для полоскання рота «Метрастомхітгіал» сприятиме відновленню мікробіоценозу порожнини рота, впливатиме на зменшення навантаження коронавірусу в порожнині рота, сприятиме зменшенню запалення слизової рота та регенерації ушкоджених тканин у пацієнтів з оральними проявами пост-COVID-19-синдрому.

**Перспективи подальших досліджень.** Наведені положення дають змогу надати практичні рекомендації стосовно місцевого лікування уражень порожнини рота з використанням ополіскувача з потенційно патогенетичною дією в пацієнтів з оральними проявами пост-COVID-19-синдрому.

#### Список літератури

1. La Rosa G.R.M., Libra M., De Pasquale R., Ferlito S., Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021. No. 7. P. 571214. DOI: 10.3389/fmed.2020.571214
2. Hao M., Wang D., Xia Q., Kan S., Chang L., Liu H., Yang Z., Liu W. Pathogenic Mechanism and Multi-omics Analysis of Oral Manifestations in COVID-19. *Front Immunol*. 2022. No. 13. P. 879792. DOI: 10.3389/fimmu.2022.879792
3. Park J.Y. Post-acute infection syndrome after COVID-19: effects on the oral and maxillofacial region and the recent publication trends. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2022. No. 48 (3). P. 131–132. DOI: 10.5125/jkaoms.2022.48.3.131
4. Schwartz J., Capistrano K., Hussein H., Hafedi A., Shukla D., Naqvi A. Oral SARS-CoV-2 Infection and Risk for Long Covid. *Rev Med Virol*. 2025. No. 35 (2). P. 70029. DOI: 10.1002/rmv.70029
5. Cegolon L., Mastrangelo G., Bellizzi S., Filon F.L., Salata C. Supporting the Aspecific Physiological Defenses of Upper Airways against Emerging SARS-CoV-2 Variants. *Pathogens*. 2023. No. 12 (2). P. 211. DOI: 10.3390/pathogens12020211
6. Fakhruddin K.S., Samaranayake L.P., Buranawat B., Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS One*. 2022. No. 17 (6). P. 0265531. DOI: 10.1371/journal.pone.0265531
7. Iqbal N.T., Khan H., Khalid A., Mahmood S.F., Nasir N., Khanum I., de Siqueira I., Van Voorhis W. Chronic inflammation in post-acute sequelae of COVID-19 modulates gut microbiome: a review of literature on COVID-19 sequelae and gut dysbiosis. *Mol Med*. 2025. No. 31 (1). P. 22. DOI: 10.1186/s10020-024-00986-6
8. McGrat C., Clarkson J., Glenny A.M., Walsh L.J., Hua F. Effectiveness of Mouthwashes in Managing Oral Diseases and Conditions: Do They Have a Role? *Int Dent J*. 2023. No. 73 (Suppl 2). P. 69–73. DOI: 10.1016/j.identj.2023.08.014
9. Гевкалюк Н.О., Пальчевський Т.В. Клініко-патогенетичні аспекти порушень стану органів порожнини рота в пацієнтів із постковідним синдромом. *Клінічна стоматологія*. 2024. № 3. С. 27–36. DOI: 10.11603/2311-9624.2024.3.14976
10. Гевкалюк Н., Пальчевський Т. Використання маркерів запалення для стратифікації захворювань слизової оболонки порожнини рота пацієнтів у постковідному періоді. *Вісник стоматології*. 2024. № 129 (4). С. 2–8. DOI: 10.35220/2078-8916-2024-54-4.1
11. Brookes Z.L.S., Belfield L.A., Ashworth A., Casas-Agustench P., Raja M., Pollard A.J., Bescos R. Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *J Dent*. 2021. No. 113. P. 103768. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103768
12. Yousefimanesh H., Amin M., Robati M., Goodarzi H., Otoufi M. Comparison of the Antibacterial Properties of Three Mouthwashes Containing Chlorhexidine Against Oral Microbial Plaques: An in vitro Study. *Jundishapur J Microbiol*. 2015. No. 8 (2). P. 17341. DOI: 10.5812/jjm.17341
13. Brookes Z., Teoh L., Cieplik F., Kumar P. Mouthwash Effects on the Oral Microbiome: Are They Good, Bad, or Balanced? *Int Dent J*. 2023. No. 73 (Suppl 2). P. 74–81. DOI: 10.1016/j.identj.2023.08.010
14. Aftab R., Dodhia V.H., Jeanes C., Wade R.G. Bacterial sensitivity to chlorhexidine and povidone-iodine antiseptics over time: a systematic review and meta-analysis of human-derived data. *Sci Rep*. 2023. No. 13 (1). P. 347. DOI: 10.1038/s41598-022-26658-1
15. Casale M., Moffa A., Vella P., Rinaldi V., Lopez M.A., Grimaldi V., Salvinelli F. Systematic review: the efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017. No. 31 (4 Suppl 2). P. 63–69. PMID: 29202564.
16. Rosa A., Pujia A.M., Arcuri C. Hyaluronic Acid Combined with Ozone in Dental Practice. *Biomedicine*. 2024. No. 12 (11). P. 2522. DOI: 10.3390/biomedicine12112522

17. Casale M., Moffa A., Vella P., Sabatino L., Capuano F., Salvinelli B., Lopez M.A., Carinci F., Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016. No. 29(4). P. 572–582. DOI: 10.1177/0394632016652906
18. Bhati A., Fageeh H., Ibraheem W., Fageeh H., Chopra H., Panda S. Role of hyaluronic acid in periodontal therapy (Review). *Biomed Rep.* 2022. No. 17(5). P. 91. DOI: 10.3892/br.2022.1574
19. Milkova V., Vilhelmova-Ilieva N., Gyurova A., Kamburova K., Dimitrov I., Tsvetanova E., Georgieva A., Mileva M. Remdesivir-Loaded Nanoliposomes Stabilized by Chitosan / Hyaluronic Acid Film with a Potential Application in the Treatment of Coronavirus Infection. *Neurol Int.* 2023. No. 15(4). P. 1320–1338. DOI: 10.3390/neurolint15040083
20. Aghbashlo M., Amiri H., Moosavi Basri S.M., Rastegari H., Lam S.S., Pan J., Gupta V.K., Tabatabaei M. Tuning chitosan's chemical structure for enhanced biological functions. *Trends Biotechnol.* 2023. No. 41(6). P. 785–797. DOI: 10.1016/j.tibtech.2022.11.009
21. Edo G.I., Yousif E., Al-Mashhadani M.H. Chitosan: An overview of biological activities, derivatives, properties, and current advancements in biomedical applications. *Carbohydr Res.* 2024. No. 542. P. 109199. DOI: 10.1016/j.carres.2024.109199
22. Abourehab M.A.S., Pramanik S., Abdelgawad M.A., Abualsoud B.M., Kadi A., Ansari M.J., Deepak A. Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications. *Int J Mol Sci.* 2022. No. 23(18). P. 10975. DOI: 10.3390/ijms231810975
23. James P., Worthington H.V., Parnell C., Harding M., Lamont T., Cheung A., Whelton H., Riley P. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. No. 3(3). CD008676. DOI: 10.1002/14651858.CD008676.pub2
24. Duane B., Yap T., Neelakantan P., Anthonappa R., Bescos R., McGrath C., McCullough M., Brookes Z. Mouthwashes: Alternatives and Future Directions. *Int Dent J.* 2023. No. 73 (Suppl 2). P. 89–97. DOI: 10.1016/j.identj.2023.08.011
25. Zhang M., Meng N., Duo H., Yang Y., Dong Q., Gu J. Efficacy of mouthwash on reducing salivary SARS-CoV-2 viral load and clinical symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023. No. 23(1). P. 678. DOI: 10.1186/s12879-023-08669-z
26. Гевкалюк Н.О., Пальчевський Т.В. Оцінка інтенсивності запалення слизової оболонки порожнини рота за цитологічними ефектами оригінального препарату «Метрастомхітгіал» у пацієнтів із пост-Covid-19-синдромом [Наукова стаття]. 2024. Свідectvo про авторське право на твір № 132025 від 11.12.2024.
27. Rautio J., Meanwell N.A., Di L., Hageman M.J. The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2018. No. 17(8). P. 559–587. DOI: 10.1038/nrd.2018.46
28. Jornada D.H., dos Santos Fernandes G.F., Chiba D.E., de Melo T.R., dos Santos J.L., Chung M.C. The Prodrug Approach: A Successful Tool for Improving Drug Solubility. *Molecules.* 2015. No. 21(1). P. 42. DOI: 10.3390/molecules21010042
29. Sanches B.M.A., Ferreira E.I. Is prodrug design an approach to increase water solubility? *Int J Pharm.* 2019. No. 568. P. 118498. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118498
30. Palchevskiy T.V., Gevkaliuk N.O. *Candida albicans* colonization of the mucous membrane in acute manifestations of COVID-associated oral candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2025. No. 16(1). e25013. DOI: 10.15421/0225013

## References

1. La Rosa, G.R.M., Libra, M., De Pasquale, R., Ferlito, S., & Pedullà, E. (2021). Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*, 7, 571214. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.571214>
2. Hao, M., Wang, D., Xia, Q., Kan, S., Chang, L., Liu, H., Yang, Z., & Liu, W. (2022). Pathogenic Mechanism and Multi-omics Analysis of Oral Manifestations in COVID-19. *Front Immunol.*, 13, 879792. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.879792>
3. Park, J.Y. (2022). Post-acute infection syndrome after COVID-19: effects on the oral and maxillofacial region and the recent publication trends. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*, 48(3), 131–132. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2022.48.3.131>
4. Schwartz, J., Capistrano, K., Hussein, H., Hafedi, A., Shukla, D., & Naqvi, A. (2025). Oral SARS-CoV-2 Infection and Risk for Long Covid. *Rev Med Virol.*, 35(2), e70029. <https://doi.org/10.1002/rmv.70029>
5. Cegolon, L., Mastrangelo, G., Bellizzi, S., Filon, F.L., & Salata, C. (2023). Supporting the Aspecific Physiological Defenses of Upper Airways against Emerging SARS-CoV-2 Variants. *Pathogens*, 12(2), 211. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020211>
6. Fakhruddin, K.S., Samaranayake, L.P., Buranawat, B., & Ngo, H. (2022). Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS One*, 17(6), 0265531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265531>
7. Iqbal, N.T., Khan, H., Khalid, A., Mahmood, S.F., Nasir, N., Khanum, I., de Siqueira, I., & Van Voorhis, W. (2025). Chronic inflammation in post-acute sequelae of COVID-19 modulates gut microbiome: a review of literature on COVID-19 sequelae and gut dysbiosis. *Mol Med.*, 31(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00986-6>
8. McGrath, C., Clarkson, J., Glenney, A.M., Walsh, L.J., & Hua, F. (2023). Effectiveness of Mouthwashes in Managing Oral Diseases and Conditions: Do They Have a Role? *Int Dent J.*, 73 (Suppl 2), 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.014>
9. Gevkaliuk, N.O., & Palchevskiy, T.V. (2024). Kliniko-patohenetichni aspekty porushen stanu orhaniv porozhnyny rota v patsientiv iz postkovidnym syndromom [Clinical and pathogenetic aspects of disorders of the oral cavity organs in patients with post-covid syndrome]. *Clinical Dentistry*, 3, 27–36. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2024.3.14976> [in Ukrainian].
10. Gevkaliuk, N., & Palchevskiy, T. (2024). Vykorystannia markeriv zapalennia dlia stratyfikatsii zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota patsientiv u postkovidnomu periodi [Using inflammatory markers to stratify oral mucosal diseases in patients in the post-COVID period]. *Herald of Dentistry*, 129(4), 2–8. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.1> [in Ukrainian].
11. Brookes, Z.L.S., Belfield, L.A., Ashworth, A., Casas-Agustench, P., Raja, M., Pollard, A.J., & Bescos, R. (2021). Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *J Dent.*, 113, 103768. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103768>
12. Yousefimanesh, H., Amin, M., Robati, M., Goodarzi, H., & Otoufi, M. (2015). Comparison of the Antibacterial

- Properties of Three Mouthwashes Containing Chlorhexidine Against Oral Microbial Plaques: An in vitro Study. *Jundishapur J Microbiol.*, 8(2), 17341. <https://doi.org/10.5812/jjm.17341>
13. Brookes, Z., Teoh, L., Cieplik, F., & Kumar, P. (2023). Mouthwash Effects on the Oral Microbiome: Are They Good, Bad, or Balanced? *Int Dent J.*, 73 (Suppl 2), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.010>
  14. Aftab, R., Dodhia, V. H., Jeanes, C., & Wade, R. G. (2023). Bacterial sensitivity to chlorhexidine and povidone-iodine antiseptics over time: a systematic review and meta-analysis of human-derived data. *Sci Rep.*, 13 (1), 347. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26658-1>
  15. Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Rinaldi, V., Lopez, M. A., Grimaldi, V., & Salvinelli, F. (2017). Systematic review: the efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. *J Biol Regul Homeost Agents*, 31 (4 Suppl 2), 63–69. PMID: 29202564.
  16. Rosa, A., Pujia, A. M., & Arcuri, C. (2024). Hyaluronic Acid Combined with Ozone in Dental Practice. *Biomedicines*, 12 (11), 2522. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112522>
  17. Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., Lopez, M. A., Carinci, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.*, 29 (4), 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
  18. Bhati, A., Fageeh, H., Ibraheem, W., Fageeh, H., Chopra, H., & Panda, S. (2022). Role of hyaluronic acid in periodontal therapy (Review). *Biomed Rep.*, 17 (5), 91. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1574>
  19. Milkova, V., Vilhel'mova-Ilieva, N., Gyurova, A., Kamburova, K., Dimitrov, I., Tsvetanova, E., Georgieva, A., & Mileva, M. (2023). Remdesivir-Loaded Nanoliposomes Stabilized by Chitosan/Hyaluronic Acid Film with a Potential Application in the Treatment of Coronavirus Infection. *Neurol Int.*, 15 (4), 1320–1338. <https://doi.org/10.3390/neurolint15040083>
  20. Aghbashlo, M., Amiri, H., Moosavi Basri, S. M., Rastegari, H., Lam, S. S., Pan, J., Gupta, V. K., & Tabatabaei, M. (2023). Tuning chitosan's chemical structure for enhanced biological functions. *Trends Biotechnol.*, 41 (6), 785–797. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.11.009>
  21. Edo, G. I., Yousif, E., & Al-Mashhadani, M. H. (2024). Chitosan: An overview of biological activities, derivatives, properties, and current advancements in biomedical applications. *Carbohydr Res.*, 542, 109199. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109199>
  22. Abourehab, M. A. S., Pramanik, S., Abdelgawad, M. A., Abualsoud, B. M., Kadi, A., Ansari, M. J., & Deepak, A. (2022). Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications. *Int J Mol Sci.*, 23 (18), 10975. <https://doi.org/10.3390/ijms231810975>
  23. James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A., Whelton, H., & Riley, P. (2017). Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3 (3), CD008676. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>
  24. Duane, B., Yap, T., Neelakantan, P., Anthonappa, R., Bescos, R., McGrath, C., McCullough, M., & Brookes, Z. (2023). Mouthwashes: Alternatives and Future Directions. *Int Dent J.*, 73 (Suppl 2), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.011>
  25. Zhang, M., Meng, N., Duo, H., Yang, Y., Dong, Q., & Gu, J. (2023). Efficacy of mouthwash on reducing salivary SARS-CoV-2 viral load and clinical symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.*, 23 (1), 678. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08669-z>
  26. Gevkaliuk, N. O., & Palchevskiy, T. V. (2024). Otsinka intensyvnosti zapalennia slyzovoi obolonky porozhnyny rota za tsytolohichnymy efektyamy oryhnalnoho preparatu "Metrastomkhithial" u patsiientiv iz post-Covid-19-syndromom [Naukova statia]. Svidotstvo pro avtorske pravo na tvir No. 132025 vid 11.12.2024. [Assessment of the intensity of inflammation of the oral mucosa by cytological effects of the original drug "Metrastomchithial" in patients with post-Covid-19 syndrome [Scientific article]. Certificate of copyright for the work No. 132025 vid 11.12.2024] [in Ukrainian].
  27. Rautio, J., Meanwell, N. A., Di, L., & Hageman, M. J. (2018). The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. *Nat Rev Drug Discov.*, 17 (8), 559–587. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.46>
  28. Jornada, D. H., dos Santos Fernandes, G. F., Chiba, D. E., de Melo, T. R., dos Santos, J. L., & Chung, M. C. (2015). The Prodrug Approach: A Successful Tool for Improving Drug Solubility. *Molecules*, 21 (1), 42. <https://doi.org/10.3390/molecules21010042>
  29. Sanches, B. M. A., & Ferreira, E. I. (2019). Is prodrug design an approach to increase water solubility? *Int J Pharm.*, 568, 118498. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118498>
  30. Palchevskiy, T. V., & Gevkaliuk, N. O. (2025). *Candida albicans* colonization of the mucous membrane in acute manifestations of COVID-associated oral candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 33 (1), e25013. <https://doi.org/10.15421/0225013>