

СТОМАТОЛОГИЯ / DENTISTRY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.98>**ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА – МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Обзор

Кабалоева Д.В.^{1,*}, Аккалаев А.Б.², Базаева И.К.³, Цирихова А.С.⁴¹ORCID : 0000-0002-1593-3415;³ORCID : 0000-0001-5012-2848;⁴ORCID : 0000-0001-6129-5285;^{1,2,4}Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация³Северо-Осетинский Государственный Университет, Владикавказ, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (29oct84[at]mail.ru)

Аннотация

COVID-19 протекает как тяжелое гриппоподобное респираторное заболевание вирусного генеза. Потенциальными патогенными факторами SARS-CoV-2 являются четыре основных структурных белка, из которых S-белок связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 человека, тем самым облегчая проникновение вируса в клетки-хозяева. По этой причине ткани и органы, клетки которых экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2, становятся мишенями для SARS-CoV-2. Такими органами и тканями являются печень, почки, легкие, нервная система, слизистая оболочка верхних дыхательных путей, полости рта, а также язык и слюнные железы. Полость рта по причине непосредственного сообщения с окружающей средой является благоприятной средой для проникновения SARS-CoV-2, так как вирус воздействует на клетки-мишени напрямую. В данном обзоре литературы представлены результаты анализа зарубежных научных публикаций, посвященных клиническим проявлениям SARS-CoV-2 в полости рта.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, трансмембранная сериновая протеаза 2 типа, иммунная система, патология полости рта.

INFLUENCE OF THE NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION ON PATIENT DENTAL STATUS – MOLECULAR ASPECTS (A LITERATURE REVIEW)

Review article

Kabaloeva D.V.^{1,*}, Akkalaev A.B.², Bazaeva I.K.³, Tsirikhova A.S.⁴¹ORCID : 0000-0002-1593-3415;³ORCID : 0000-0001-5012-2848;⁴ORCID : 0000-0001-6129-5285;^{1,2,4}North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation³North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russian Federation

* Corresponding author (29oct84[at]mail.ru)

Abstract

COVID-19 progresses as a severe influenza-like respiratory disease of viral origin. The potential pathogenic factors of SARS-CoV-2 are four major structural proteins, of which the S-protein binds to human angiotensin-converting enzyme 2 receptors, thus facilitating the entry of the virus into host cells. Therefore, tissues and organs whose cells express angiotensin-converting enzyme 2 become targets for SARS-CoV-2. These organs and tissues include liver, kidneys, lungs, nervous system, upper respiratory tract mucosa, oral cavity, and tongue and salivary glands. The oral cavity is a favourable environment for the entry of SARS-CoV-2 because of its direct communication with the environment, as the virus directly affects target cells. This literature review presents the results of a review of foreign scientific publications on the clinical manifestations of SARS-CoV-2 in the oral cavity.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, transmembrane serine protease type 2, immune system, oral pathology.

Введение

Данный обзор научных публикаций был осуществлен для анализа патофизиологических процессов в полости рта, вызванных SARS-CoV-2. Существует два пути проникновения вируса в клетки организма: через мембраносвязанные пептидазы хозяина или эндоцитоз. Основным механизмом проникновения инициируется связыванием шиповидного белка (S-белка) вирусной оболочки с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который представляет собой металлопептидазу, скрытую в клеточной мембране. S-белок расщепляется на S1 и S2 протеазой клетки-хозяина, которая предположительно является фурином. S1 отделяется от остальной части S-белка, а S2 расщепляется мембрано-связанной сериновой протеазой 2 клетки-хозяина (TMPRSS2), с последующим проникновением в клетку. Эндосомальный путь инициируется взаимодействием S-белка SARS-CoV2 с рецептором клетки-хозяина ACE2, расположенным на клеточной мембране, с последующим эндоцитозом вируса. S-белок в данном случае расщепляется на S1 и S2 под влиянием катепсина L в эндосоме, что обеспечивает слияние вирусного капсида с эндосомальной

мембраной. Данный процесс приводит к высвобождению вирусного генома. Тем не менее ACE2 и TMPRSS2 являются важнейшими факторами в процессе заражения SARS-CoV-2 [1].

Цель работы — изучить влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на стоматологический статус пациента (молекулярные аспекты), по данным литературы.

При написании данного литературного обзора были использованы научные публикации из базы данных PubMed, посвященные воздействию новой коронавирусной инфекции COVID-19 на стоматологический статус пациента (молекулярные аспекты). Для данного исследования были проанализированы полнотекстовые статьи за последние 3 года.

Основные результаты

Экспрессия основных факторов проникновения SARS-CoV-2, т.е. ACE2 и TMPRSS2, была выявлена в слизистой оболочке полости рта, языке и слюнных железах [2]. В слизистой оболочке щек и губ ACE2 обнаруживается в цитоплазме и на клеточной мембране, а TMPRSS2 на клеточной мембране [3]. Okui T. и соавторы подтверждают иммунолокализацию ACE2 в клетках слизистой оболочки десны, а также отмечают, что уровень ACE2 в ороговевающей слизистой оболочке неба был очень низким [4]. Эти данные указывают на то, что многочисленные участки слизистой оболочки полости рта очень восприимчивы к SARS-CoV-2, что увеличивает риск инфицирования с возможностью передачи вируса в дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Вирусный S-белок располагался внутри эпителиальных клеток и на поверхности их мембран. Данные исследования также выявили наличие и репликацию вируса во всех слоях слизистой оболочки. Таким образом, эти клетки могут играть роль вирусоносителей и способствовать стабильности вируса и его трансмиссивности.

Изменение вкусовых ощущений было отмечено примерно у 40% пациентов с COVID-19. Данный симптом диагностировался в период от 2 до 14 дней с момента заражения SARS-CoV-2 [5], [6]. Дисгевзия была обусловлена вирусной инвазией вследствие экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в клетках эпителия сосочков языка [3]. Иммуногистохимическое окрашивание продемонстрировало коэкспрессию ACE2–TMPRSS2 в клеточных мембранах ороговевающих клеток плоского эпителия задней поверхности языка. Иммуногистохимический анализ также продемонстрировал локализацию ACE2 в ядре и слабую экспрессию и локализацию TMPRSS2 в цитоплазме клеток сосочков языка [7]. Цитологическое исследование мазков с тыльной стороны языка показало, что у 71% пациентов с COVID-19 эпителиальные клетки были положительными на наличие S-белка SARS-CoV-2 [8].

В эпителии слюнных желез были обнаружены более высокие уровни ACE2 и TMPRSS2, чем в других эпителиальных клетках полости рта, что подтверждает предположение о том, что SARS-CoV-2 в первую очередь прикрепляется к отверстиям протоков слюнных желез, а также располагается в малых слюнных железах [3]. Высокий уровень инвазивности SARS-CoV-2 в слюнных железах был подтвержден Zhu F. и соавторами, которые показали, что S-белки SARS-CoV-2 способны связываться в гомогенатах слюнных желез с клетками околоушной, подчелюстной и подъязычной желез человека [9]. Huang N. и соавторы выявили реплицированный SARS-CoV-2 в ацинусах и протоках малых слюнных желез у пациентов с COVID-19. В околоушных слюнных железах также был выявлен SARS-CoV-2, но в меньшей степени [10]. Анализ биоматериалов, полученных при вскрытии пациентов, умерших от COVID-19, показал наличие РНК SARS-CoV-2 в 60% образцов подчелюстной и околоушной желез [11].

Местный воспалительный процесс в полости рта может играть роль в процессе проникновения SARS-CoV-2. Исследования *in vitro* показали, что воздействие интерлейкина-1 β (IL1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF α), и простагландина E2 (PGE2) на фибробласты, расположенные в деснах человека, приводило к значительному повышению уровня ACE2 и TMPRSS2. [12]. Marouf, N. и соавторы сообщили о том, что наличие пародонтита у пациента было связано с более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии, необходимостью искусственной вентиляции легких и смертью у пациентов с COVID-19 [13].

Другим фактором, присутствующим в слюне и оказывающим влияние на степень заражения SARS-CoV-2, является IgA, который частично подавляет связывание S-белка SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2. Снижение уровня IgA у пожилых людей способствует более высокому риску заболеваемости COVID-19 у этой группы населения [14]. Данное предположение подтверждается клиническими данными о более легком (и часто бессимптомном) течении COVID-19 у детей и подростков [15], [16]. Антитела IgA против SARS-CoV-2, которые представляют собой ранний специфический гуморальный ответ, сохраняются в слюне в течение 49-73 дней после появления симптомов [17]. Эти антитела можно рассматривать как специфический защитный механизм и использовать в качестве диагностического параметра.

Аэрозольные частицы отделяемого из носа, полости рта и дыхательных путей, представляют собой один из основных путей передачи SARS-CoV-2 [18], наибольшее значение из которых имеет слюна. Концентрация SARS-CoV-2 РНК в ротовой жидкости колеблется от $9,9 \times 10^2$ до $7,1 \times 10^{10}$ копий/мл, достигая максимума в первую неделю появления симптомов и снижаясь по мере выздоровления. Слюна людей с бессимптомным течением COVID-19, содержащая РНК SARS-CoV-2, помимо репликации вируса способна вызывать цитопатический эффект, типичный для коронавирусной инфекции [10], [19], таким образом слюна этих пациентов является источником воздушно-капельной передачи SARS-CoV-2. Слюна пациентов с бессимптомным течением COVID-19 может очищаться от SARS-CoV-2 в период от 0,5 до 3,5 недель (от первого теста до отрицательного), а у лиц с клиническими проявлениями – примерно на 1 неделю больше даже при условии исчезновения SARS-CoV-2 из носоглотки [10].

Так как ткани полости рта могут быть входными воротами для вируса, то поражения полости рта станут первыми проявлениями COVID-19. Таким образом, практикующие стоматологи играют важную роль в диагностике COVID-19 в инкубационном и продромальном периодах [20]. Одним из основных симптомов COVID-19 в полости рта является потеря вкуса, о которой сообщают примерно 40% пациентов [21]. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 была определена во вкусовых клетках грибовидных сосочков [7]. Репликация SARS-CoV-2 была выявлена с помощью гибридизация *in situ* в клетках II типа (которые содержат связанные с G-белком вкусовые рецепторы для горького, сладкого и умами).

Средняя продолжительность восстановления вкуса у большинства пациентов колеблется от 4 до 17 дней. Часто встречающейся нозологией при COVID-19 является хронический сиаладенит, что в свою очередь приводит к дисфункции слюнных желез и ксеростомии [10]. Нарушение функции иммунной системы при COVID-19 может способствовать размножению патогенных микроорганизмов в пародонтальных карманах, например, таких как *Prevotella intermedia*, стрептококки и фузобактерии, способствуя развитию острых заболеваний пародонта [22], [23].

Наличие частиц вируса SARS-CoV-2 в слюне позволяет рассматривать ее как ценный диагностический материал. По сравнению с мазками из носоглотки (стандарт диагностики SARS-CoV-2) обнаружение SARS-CoV-2 методом ПЦР в слюне продемонстрировало 96,1% соответствия мазкам из носоглотки с чувствительностью обнаружения 95,7% и специфичностью 97,62% [18].

Измерение уровня IgA-антител против SARS-CoV-2 также может быть использовано в процессе диагностики, так как повышение данного показателя представляет собой раннюю специфическую гуморальную реакцию (обнаруживаемую через 2 дня после появления симптомов). Эти антитела сохраняются в слюне в течение 49-73 дней после появления симптомов [17]. В слюне обнаруживаются устойчивые антитела IgG против SARS-CoV-2 также и у пациентов с бессимптомным течением COVID-19 [10]. Системные антитела IgG могут сохраняться у пациентов с COVID-19 по крайней мере в течение 12 месяцев после появления симптомов [24], [25]. Помимо этого, амилаза, содержащаяся в слюне, выделяется в периферическую кровь после цитолиза серозных ацинарных клеток, вызванного SARS-CoV-2. Таким образом, измерение этого показателя может быть использовано для определения степени повреждения слюнных желез [26].

Некоторые исследования показали, что применение антисептиков для полости рта может способствовать элиминации SARS-CoV-2 из полости рта. Тремя наиболее рекомендуемыми антисептиками против SARS-CoV-2 являются повидон-йод, перекись водорода и хлорид цетилпиридиния. Эти вещества снижали вирусную нагрузку в слюне на срок до 2-3 часов после полоскания рта у 50% пациентов с COVID-19 [27]. Основные ингредиенты зубных паст и жидкостей для полоскания рта также могут влиять на взаимодействие S-белка с ACE2 и на активность TMPRSS2 [28]. Следовательно, гигиена полости рта с помощью, например, зубных паст и жидкостей для полоскания рта, может помочь предотвратить заражение SARS-CoV-2 или сыграть определенную роль в развитии осложнений COVID-19 и течения заболевания. Таким образом, адекватная гигиена полости рта может сократить попадание патогенных микроорганизмов из полости рта в легкие, а также уменьшить вирусную нагрузку, снижая риск респираторных инфекций и поствирусных бактериальных осложнений.

Заключение

Все вышеперечисленные данные демонстрируют, что различные структуры полости рта (такие, как ороговевающий и неороговевающий эпителий слизистой оболочки полости рта, а также эпителий слюнных желез) включают в себя протеины, обеспечивающие проникновение и передачу SARS-CoV-2, такие, как ACE2 и TMPRSS2, которые считаются основными. Заражение клеток, содержащих указанные протеины, было подтверждено клиническими наблюдениями и исследованиями клеточных культур. Заражение SARS-CoV-2 различными подмножествами клеток в полости рта может объяснить некоторые клинические особенности заболевания, но для установления патофизиологической роли вируса необходимы дополнительные исследования. Слюнная жидкость, как клеточная, так и бесклеточная фракции, содержит обнаруживаемые количества частиц SARS-CoV-2, которые, находясь в каплях слюны, обуславливают воздушно-пылевой (аэрозольный) путь передачи другим людям и потенциально влияют на распространение вируса по дыхательным путям и желудочно-кишечному тракту. Предварительные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что снижение вирусной нагрузки в полости рта может оказать благоприятное воздействие на клиническое течение COVID-19.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Sungnak W. SARS-CoV-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes [Electronic source] / W. Sungnak, N. Huang, C. Bécavin et al. // *Nat. Med.* — 2020. — №26. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6>. (accessed: 14.05.23)
2. Zhong M. ACE2 and Furin Expressions in Oral Epithelial Cells Possibly Facilitate COVID-19 Infection via Respiratory and Fecal-Oral Routes [Electronic source] / M. Zhong, B. Lin, J.L. Pathak et al. // *Front. Med.* — 2020. — №7. — URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.580796/full>. (accessed: 14.05.23)
3. Sawa Y. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in Human Oral Tissue [Electronic source] / Y. Sawa, S. Ibaragi, T. Okui et al. // *J. Anat.* — 2021. — №238. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joa.13391>. (accessed: 14.05.23)
4. Okui T. Oral Mucosa Could be an Infectious Target of SARS-CoV-2 [Electronic source] / T. Okui, Y. Matsuda, M. Karino et al. // *Healthcare.* — 2021. — №9. — URL: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/8/1068>. (accessed: 14.05.23)

5. Tsuchiya H. Characterization and Pathogenic Speculation of Xerostomia Associated with COVID-19: A Narrative Review [Electronic source] / H. Tsuchiya // *Dent. J.* — 2021. — №9. — URL: <https://www.mdpi.com/2304-6767/9/11/130>. (accessed: 14.05.23)
6. Brandini D.A. COVID-19 and Oral Diseases: Crosstalk, Synergy or Association? [Electronic source] / D.A. Brandini, A.S. Takamiya, P. Thakkar et al. // *Rev. Med. Virol.* — 2021. — №31. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2226>. (accessed: 14.05.23)
7. Sakaguchi W. Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity [Electronic source] / W. Sakaguchi, N. Kubota, T. Shimizu et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — №21. — URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6000>. (accessed: 14.05.23)
8. Marques B.B.F. Morphological Alterations in Tongue Epithelial Cells Infected by SARS-CoV-2: A Case-Control Study [Electronic source] / B.B.F. Marques, T.C. Guimarães, R.G. Fischer et al. // *Oral Dis.* — 2021. — №3. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13988>. (accessed: 14.05.23)
9. Zhu F. ACE2 and TMPRSS2 in Human Saliva Can Adsorb to the Oral Mucosal Epithelium [Electronic source] / F. Zhu, Y. Zhong, H. Ji et al. // *J. Anat.* — 2022. — №240. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joa.13560>. (accessed: 14.05.23)
10. Huang N. SARS-CoV-2 Infection of the Oral Cavity and Saliva [Electronic source] / N. Huang, P. Pérez, T. Kato et al. // *Nat. Med.* — 2021. — №27. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01296-8>. (accessed: 14.05.23)
11. Matuck B.F. Salivary Glands Are a Target for SARS-CoV-2: A Source for Saliva Contamination [Electronic source] / B.F. Matuck, M. Dolhnikoff, A.N. Duarte-Neto et al. // *J. Pathol.* — 2021. — №254. — URL: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.5679>. (accessed: 14.05.23)
12. Sena K. Altered Expression of SARS-CoV-2 Entry and Processing Genes by Porphyromonas Gingivalis-Derived Lipopolysaccharide, Inflammatory Cytokines and Prostaglandin E2 in Human Gingival Fibroblasts [Electronic source] / K. Sena, F. Setoguchi, K. Noguchi // *Arch. Oral Biol.* — 2021. — №129. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996921001643?via%3Dihub>. (accessed: 14.05.23)
13. Marouf N. Association between Periodontitis and Severity of COVID-19 Infection: A Case–Control Study [Electronic source] / N. Marouf, W. Cai, K.N. Said et al. // *J. Clin. Periodontol.* — 2021. — №48. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13435>. (accessed: 14.05.23)
14. Tsukinoki K. Detection of Cross-Reactive Immunoglobulin A against the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Spike 1 Subunit in Saliva [Electronic source] / K. Tsukinoki, T. Yamamoto, K. Handa et al. // *PLoS ONE.* — 2021. — №16. — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249979>. (accessed: 14.05.23)
15. Tosif S. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Three Children of Parents with Symptomatic COVID-19 [Electronic source] / S. Tosif, M.R. Neeland, P. Sutton et al. // *Nat. Commun.* — 2020. — №11. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19545-8>. (accessed: 14.05.23)
16. Watanabe S. Host Factors that Aggravate COVID-19 Pneumonia [Electronic source] / S. Watanabe, Y. Naito, T. Yamamoto // *Int. J. Family Med. Primary Care.* — 2020. — №1. — URL: <https://www.remedypublications.com/open-access/host-factors-that-aggravate-covid-19-pneumoniabr-nbsp-5930.pdf>. (accessed: 14.05.23)
17. Sterlin D. IgA Dominates the Early Neutralizing Antibody Response to SARS-CoV-2 [Electronic source] / D. Sterlin, A. Mathian, M. Miyara et al. // *Sci. Transl. Med.* — 2020. — №13. — URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abd2223>. (accessed: 14.05.23)
18. Vaz S.N. Saliva is a Reliable, Non-Invasive Specimen for SARS-CoV-2 Detection [Electronic source] / S.N. Vaz, D.S. Santana, E.M. Netto et al. // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2020. — №24. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S141386702030115X?via%3Dihub>. (accessed: 14.05.23)
19. Harcourt J. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with Coronavirus Disease [Electronic source] / J. Harcourt, A. Tamin, X. Lu et al. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2020. — №26. — URL: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0516_article. (accessed: 14.05.23)
20. Petrescu N. Oral Mucosa Lesions in COVID-19 [Electronic source] / N. Petrescu, O. Lucaciu, A. Roman // *Oral Dis.* — 2020. — №2. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13499>. (accessed: 14.05.23)
21. Hannum M.E. Taste Loss as a Distinct Symptom of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis [Electronic source] / M.E. Hannum, R.J. Koch, V.A. Ramirez et al. // *medRxiv.* — 2021. — URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.09.21264771v1>. (accessed: 14.05.23)
22. Botros N. Is There an Association between Oral Health and Severity of COVID-19 Complications? [Electronic source] / N. Botros, P. Iyer, D.M. Ojcius // *Biomed. J.* — 2020. — №43. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417020300810?via%3Dihub>. (accessed: 14.05.23)
23. Sampson V. Could There Be a Link between Oral Hygiene and the Severity of SARS-CoV-2 Infections? [Electronic source] / V. Sampson, N. Kamona, A. Sampson // *Br.Dent. J.* — 2020. — №228. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41415-020-1747-8>. (accessed: 14.05.23)
24. Isho B. Persistence of Serum and Saliva Antibody Responses to SARS-CoV-2 Spike Antigens in COVID-19 Patients [Electronic source] / B. Isho, K.T. Abe, M. Zuo et al. // *Sci. Immunol.* — 2020. — №5. — URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe5511>. (accessed: 14.05.23)
25. Dan J.M. Immunological Memory to SARS-CoV-2 Assessed for up to Eight Months after Infection [Electronic source] / J.M. Dan, J. Mateus, Y. Kato et al. // *bioRxiv.* — 2020. — URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.15.383323v2>. (accessed: 14.05.23)

26. To K.K. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva [Electronic source] / K.K. To, O.T. Tsang, C. Yip et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2020. — №71. — URL: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/841/5734265>. (accessed: 14.05.23)
27. Mateos-Moreno M.V. Oral Antiseptics against Coronavirus: In-vitro and Clinical Evidence [Electronic source] / M.V. Mateos-Moreno, A. Mira, V. Ausina-Márquez et al. // *J. Hosp. Infect.* — 2021. — №113. — URL: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(21\)00155-9/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(21)00155-9/fulltext). (accessed: 14.05.23)
28. Tateyama-Makino R. The Inhibitory Effects of Toothpaste and Mouthwash Ingredients on the Interaction between the SARS-CoV-2 Spike Protein and ACE2, and the Protease Activity of TMPRSS2 in Vitro [Electronic source] / R. Tateyama-Makino, M. Abe-Yutori, T. Iwamoto et al. // *PLoS ONE*. — 2021. — №16. — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257705>. (accessed: 14.05.23)