

DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_64

[Э.В. Величко](#)¹,к.м.н., доцент кафедры пропедевтики
стоматологических заболеваний[Ю.Л. Васильев](#)²,д.м.н., профессор кафедры оперативной
хирургии и топографической анатомии¹ РУДН, 117198, Москва, Россия² Первый МГМУ им. И.М.

Сеченова, 119435, Москва, Россия

Особенности выбора современных аппликационных адгезивных форм лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистых оболочек рта

Реферат. На современном стоматологическом рынке присутствует большой спектр адгезивных паст, гелей и бальзамов, предлагаемых для лечения заболеваний слизистой оболочки рта и пародонта. Выбрать подходящее средство, ориентируясь на торговые названия препаратов, очень сложно. Для анализа были выбраны статьи, опубликованные за последние 5 лет российскими и зарубежными учеными. Основными критериями выбора статей были те, которые относились к активным действующим компонентам лекарственных средств, продаваемым в Российской Федерации и выпускаемым в гелеобразной форме или в виде адгезивного бальзама/пасты, используемых для нанесения на слизистые оболочки рта и десен: Асепта, бальзам для десен адгезивный; Асепта, гель для десен с прополисом; Аптофикс; Дентадез актив; Дентамед; Донтекс, Камистад; Курасепт, гель пародонтологический с хлоргексидином 0,5%; Метрогил Дента; Пародиум; Солкосерил, дентальная адгезивная паста; Стомадент ZD; Холисал и Элгель. На основании свойств основных действующих веществ (анестетик, нестероидный противовоспалительный препарат, антисептик, антибактериальный препарат) проведен анализ их клинической эффективности. **Заключение.** Учитывая чувствительность микроорганизмов полости рта и пародонтальных карманов, а также отсутствие резистентности к действующим компонентам адгезивных гелей и паст, неэффективность инактивации антибиотиков и понижение чувствительности к ним микрофлоры, способность

подавлять активность воспалительного процесса и боль, возможность применения в средах с резкими сдвигами pH, безопасность и нетоксичность, при любых нарушениях целостности слизистых (воспаления, неопластические процессы, травма, облучение и др.) и пародонта, препаратом выбора является единственный представитель комбинации цеталкония хлорида и холина салицилата — гель Холисал, который следует ввести в обязательный протокол лечения пациентов с заболеваниями СОР и пародонта, чтобы быстрее справиться с болевым синдромом и воспалительными симптомами заболеваний, усилить антибактериальный и противогрибковый эффекты.

Ключевые слова: слизистые оболочки рта, пародонт, гели, Холисал, цеталкония хлорид, холина салицилат, бензалкония хлорид, метронидазол, хлоргексидин, резистентность

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Величко Э.В., Васильев Ю.Л. Особенности выбора современных аппликационных адгезивных форм лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистых оболочек рта. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (4): 64—72. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_64

[E.V. Velichko](#)¹,PhD in Medical sciences, associate professor
of the Dentistry diseases propaedeutics
Department[Yu.L. Vasil'ev](#)²,PhD in Medical Sciences, full professor
of Operative surgery and topographic
anatomy Department¹ RUDN University,

117198, Moscow, Russia

² Sechenov University,

119435, Moscow, Russia

Peculiarities of selection of modern adhesive medications for treatment of inflammatory periodontal and oral mucosa diseases

Abstract. On the modern dental market, there is a wide range of adhesive pastes, gels and balms offered for the treatment of diseases of the oral mucosa and periodontium. It is very difficult to choose a suitable remedy, focusing on the trade names of drugs. For the analysis, articles were selected that have been published over the past ten years by Russian and world scientists. The main criteria for the selection of articles were those related to the active ingredients of drugs sold in the Russian Federation and produced in a gel form or in the form of an adhesive balm/paste used for application to the mucous membranes of the oral cavity and gums: Asepta balm for gums adhesive, Asepta gel for gums with propolis, Aftofix, Dentadez active, Dentamed, Donteks, Kamistad, Curasept periodontal gel with chlorhexidine 0.5%, Metrogil Denta, Parodium, Solcoseryl dental adhesive paste, Stomadent ZD, Holisal and Elugel. Based on the properties of the main active substances (anesthetic, non-steroidal anti-inflammatory drug, antiseptic, antibacterial drug), an analysis of their clinical effectiveness was carried out. **Conclusion.** Given the sensitivity of microorganisms of the oral cavity and periodontal pockets, as well as the lack of resistance to the active components of adhesive gels and pastes; the absence of the effect of inactivation of antibiotics and a decrease in the sensitivity of microflora to them; the ability to suppress the activity of the inflammatory process and pain; the possibility of use in environments with sharp

shifts in pH, safety and non-toxicity, in case of any violations of the integrity of the mucous membranes (inflammation, neoplastic processes, trauma, radiation, etc.) and periodontium, the drug of choice is the only representative of the combination of cetalkonium chloride and choline salicylate — Holisal gel. This gel should be included in the mandatory treatment protocol for patients with OM and periodontal diseases in order to quickly cope with pain, inflammatory symptoms of diseases and enhance antibacterial and antifungal effects.

ВВЕДЕНИЕ

Еще с древности целители и врачеватели в первую очередь искали те лекарственные препараты, которые купируют боль и уменьшают кровоточивость десен [1–5]. Боль причиняет эмоциональный и физический дискомфорт [6], а кровоточивость слизистых и десен всегда сопровождается прогрессирующим утяжелением формы повреждения и риском диссеминации воспаления [7–9]. Невозможно применять одни и те же лекарственные препараты бессрочно: спустя какое-то время у них проявляются не только положительные, но и побочные эффекты, а у микроорганизмов, населяющих ротовую полость, может возникнуть невосприимчивость к применяемому препарату [10, 11]. Все это вынуждает специалистов искать новое лекарственное средство с лучшими характеристиками и менее опасным влиянием на организм. Поэтому поиск лекарственных препаратов для лечения повреждений слизистой оболочки ротовой полости и десен всегда актуален.

Несмотря на широкий ассортимент лекарственных препаратов, используемых для лечения нарушений целостности слизистых ротовой полости, обусловленных как воспалительными процессами, так и ее физическим повреждением, правильный выбор остается сложным [11, 12]. Чаще всего, назначая то или иное средство, стоматолог находится в затруднительном положении: какой препарат выбрать из большого разнообразия, представленного на современном фармрынке? Поэтому критерием выбора, как правило, является эмпирический путь, основанный на осведомленности врачей о тех или иных препаратах, данных, полученных со слов больных, изменениях объективных показателей гигиенических индексов, маркеров воспаления в биологических жидкостях, сроков улучшения состояния слизистой и стихания болевого синдрома [1, 6–8, 12, 13]. Помимо этого, немаловажную роль играет ценовой аспект: доступность препарата потребителю [14].

Цели данного обзора литературы — систематизация данных по основным современным гелям и адгезивным бальзамам, применяемым для лечения слизистых

Key words: oral mucosa, periodontium, gels, Holisal, cetalkonium chloride, choline salicylate, benzalkonium chloride, metronidazole, chlorhexidine, resistance

FOR CITATION:

Velichko E.V., Vasil'ev Yu.L. Peculiarities of selection of modern adhesive medications for treatment of inflammatory periodontal and oral mucosa diseases. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (4): 64—72 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_64

оболочек и десен в Российской Федерации, разработка стратегии выбора препарата в зависимости от ведущего симптома заболевания.

Для анализа были выбраны статьи российских и зарубежных ученых, опубликованные за последние 5 лет. Основные критерии выбора статей: те, которые описывали активные действующие компоненты лекарственных средств, продаваемых в Российской Федерации и выпускаемых в гелеобразной форме или в виде адгезивного бальзама/пасты, используемых для нанесения на слизистые оболочки рта и десен.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российской Федерации для лечения заболеваний слизистых, которые можно применять в виде гелей или адгезивных бальзамов, распространены следующие препараты: Асепта, бальзам для десен адгезивный; Асепта, гель для десен с прополисом; Афтофикс; Дентадес актив; Дентамед; Донтекс; Камистад; Курасепт, гель пародонтологический с хлоргексидином 0,5%; Метрогил Дента; Пародиум; Солкосерил, дентальная адгезивная паста; Стомадент ZD; Холисал и Элюгель (табл. 1).

Таблица 1. Основные действующие вещества геля или адгезивного бальзама для лечения патологии слизистой оболочки рта

Table 1. The main active ingredients of the gel or adhesive balm for the oral mucosa pathology treatment

Препарат	Местный анестетик	Антисептик	Антибактериальный препарат	НПВП	Стимулятор регенерации тканей
Асепта, бальзам	–	+	+	–	+
Асепта, гель	–	–	–	–	+
Афтофикс	–	–	–	–	+
Дентадес актив	–	+	+	–	–
Дентамед	–	+	+	–	–
Донтекс	+	+	+	–	+
Камистад	+	+	–	–	+
Курасепт	–	+	–	–	–
Метрогил Дента	–	+	+	–	–
Пародиум	–	+	–	–	+
Солкосерил Дент	+	–	–	–	+
Стомадент ZD	–	+	–	–	+
Холисал	–	+	–	+	+
Элюгель	–	+	–	–	–

Мы проанализировали состав применяемых в стоматологии препаратов, основными компонентами, используемыми в них для лечения заболеваний слизистой оболочки рта и десен, оказались (табл. 2):

- местные анестетики — лидокаин, полидока- нол 600, бензокаин;
- антисептики — хлоргексидин, бензалкония хло- рид, цеталкония хлорид;
- противомикробное средство — метронидазол;
- нестероидный противовоспалительный препа- рат — холина салицилат;
- стимуляторы регенерации тканей природного происхождения, масляные экстракты лекарствен- ных растений.

ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Среди всех заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) ведущую роль занимают патологии, вызванные вос- палительными процессами [7, 12, 15]. Это может быть вызвано как процессами, запускаемыми различными микроорганизмами самостоятельно, так и видоизмене- нием условно-патогенной флоры в полости рта на фо- не ослабления иммунного ответа больного вследствие воздействия физических и химических факторов (при лучевой и/или химиотерапии) или присоединения вто- ричной инфекции на месте прямого травматического

Таблица 2. Активные вещества геля или адгезивного бальзама для лечения патологии слизистой оболочки рта

Table 1. Active substances of the gel or adhesive balm for the oral mucosa pathology treatment

Препарат	Местный анестетик	Антисептик	Антибактери- альный пре- парат	НПВП	Стимулятор регенера- ции тканей
Асепта, бальзам	–	Хлоргексидин	Метронидазол	–	Мята
Асепта, гель	–	–	–	–	Прополис
Афтофикс	–	–	–	–	Мята
Дентадес актив	–	Хлоргексидин	Метронидазол	–	–
Дентамет	–	Хлоргексидин	Метронидазол	–	–
Донтекс	Бензокаин	Хлоргексидин	Метронидазол	–	Аллантоин
Камистад	Лидокаин	Бензалкония хлорид, муравь- иная кислота	–	–	Ромашка
Курасепт	–	Хлоргексидин	–	–	–
Метрогил Дента	–	Хлоргексидин	Метронидазол	–	–
Пародиум	–	Хлоргексидин	–	–	Экстракт ревеня
Солкосерил Дент	Полидока- нол 600	–	–	–	Солкосерил, мята
Стомадент ZD	–	Хлоргексидин	–	–	Прополис, ромашка и др.
Холисал	–	Цеталкония хлорид	–	Холина салицилат	Анис
Элюгель	–	Хлоргексидин	–	–	–

повреждения целостности СОР [1, 12, 16–19]. Известно, что в основе развития таких заболеваний, как гингивит и пародонтит, лежит изменение микробной флоры в ро- товой полости [20–22]. При гингивитах нарушается перераспределение нормальной микрофлоры полости рта: увеличивается количество стрепто- и стафилококков, актиномицет, появляются фузобактерии, грибы рода *Candida* и бактероиды [1, 15, 17, 23]. При установке даже единичных имплантов тоже происходят измене- ния микробного состава: в бороздке между имплантом и десной начинают преобладать *Enterobacter*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus* [24]. Однако их концентрации мала, поэтому выделяемые ими токсины вызывают только экссудативное воспали- ение десен. По данным различных авторов, при любых формах пародонтитов наблюдается появление и увели- чение количества *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium fusiformis* и др. [1, 10, 11, 15, 16, 20]. Пародонтопатогены 1-го порядка повреждают свя- зочный аппарат пародонта и вызывают лизис прилега- ющей кости, а пародонтопатогены 2-го порядка, напри- мер *Prevotella intermedia*, за счет активации фосфолипаз увеличивают проницаемость мембран эпителиоцитов и активируют иммунный ответ [1]. На фоне поврежде- ния тканей одновременно начинаются пролифератив- ные процессы с формированием пародонтальных кар- манов. При воспалении в этих карманах количество штаммов анаэробных бактерий может увеличиваться до 70–80%, тогда как в норме их количество не превы- шает 20–30% [20].

Этиопатогенетическая тера- пия направлена на ликвидацию патогенных и нормализацию со- отношения условно-патогенных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, актиноми- цет и др.) [25]. Для этих целей применяются антисептики и ан- тибактериальные препараты [1, 11, 13]. Оценка эффективности самой терапии может прово- диться путем использования ди- агностических тест-систем для количественного определения содержания пародонтопатогенных микроорганизмов в содержимом пародонтальных карманов [24]. Это позволяет проводить срав- нительный анализ эффективно- сти различных видов лечения заболеваний пародонта воспали- тельной этиологии на основании количественных данных содер- жания пародонтопатогенных ви- дов в полости рта больного.

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ И АДГЕЗИВНЫХ БАЛЬЗАМОВ

Самым распространенным антисептиком, используемым в стоматологии, является хлоргексидин [26–30]. Известно, что он обладает бактерицидным, фунгицидным и вирулицидным действием в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, липофильных вирусов, грибов [26–32]. Выраженность его антибактериальной и противогрибковой активности во многом зависит от концентрации препарата [26, 27, 29–32]. Хлоргексидин по-разному влияет на билипидный слой мембран микробных клеток: в малых концентрациях он на периферии связывается с фосфатными группами полярной части бислоя, выводя из них калий и фосфор, вызывая бактериостатический эффект. При высоких концентрациях происходит встраивание хлоргексидина биглюконата в бислой и его разрыхление, а в дальнейшем он провоцирует нарушение осмотического равновесия и осмотический взрыв клетки, приводя к ее гибели, — таким образом реализуется бактерицидное действие препарата [20, 33, 34]. Хлоргексидина биглюконат входит в состав большей части гелей и адгезивных бальзамов, применяемых в стоматологии для лечения заболеваний СОР с признаками воспаления [1, 27, 30], так как не обладает мутагенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием [31].

Также применяют четвертичные аммониевые соединения — катионные сурфактанты: бензалкония хлорид и его производное цеталкония хлорид (табл. 2). У бензалкония хлорида отмечается выраженная бактерицидная активность в отношении стрепто- и стафилококков, грамотрицательных бактерий, анаэробов, вирусов и грибов [34]. Важно, что этот антисептик способен нарушать целостность мембран даже штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам. В то же время в исследовании Y. Jia и соавт. (2022) было показано, что бензалкония хлорид способен вызывать резистентность к антибиотикам за счет снижения их транспорта через мембранные переносчики [35].

В рекомендуемых концентрациях, используемых в стоматологии, бензалкония хлорид не обладает резорбтивным и местнораздражающим действием на слизистые оболочки [35, 36, 37]. Однако он мало активен в отношении грибов рода *Candida* и противопоказан к применению у больных с изъязвлениями слизистой, поскольку относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), что подтверждено экспериментальным путем [37–40]. Помимо этого, в исследовании N. Nadrup и соавт. (2022) отражено, что бензалкония хлорид потенциально способен вызвать развитие астмы у человека [40].

Цеталкония хлорид также высокоактивен в отношении бактерий, вирусов и грибов, входя в то же семейство, что и бензалкония хлорид, однако он менее опасен, что объясняет его активное использование в офтальмологии [41–45]. Причиной этого является свойство

цеталкония хлорида связываться с масляными наноконпонентами лекарственных препаратов, в результате чего отсутствует повреждение самих тканей человека [46]. Кроме того, в исследовании P. Daull и соавт. (2018) было обнаружено, что цеталкония хлорид в зоне своего воздействия ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов: IL-17 (из анти-CD3/анти-CD28-стимулированных TCD4), TNF- α , IFN- γ и IL-2 (из анти-CD3-/анти-CD28-стимулированных PBMC), а также IL-6 и IL-8 (из LPS-стимулированного HCE-2) [43].

Оказалось, что метронидазол — единственный антибактериальный препарат, используемый в гелях, продаваемых в Российской Федерации, для лечения заболеваний СОР и пародонта. Являясь противопрозоным средством, он хорошо зарекомендовал себя в стоматологии благодаря своей способности ингибировать синтез нуклеиновых кислот таких микроорганизмов, как *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *P. denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Treponema sp.*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melanogenicus*, *Selenomonas*, вызывающих воспалительные процессы в пародонте [20]. Однако клиническая эффективность местного применения метронидазола при заболеваниях пародонта неуклонно снижается. Это вызвано как генетически обусловленной резистентностью к данному препарату [47], так и развитием устойчивости к антибиотикам и антибактериальным препаратам из-за резких перепадов их концентрации при местном применении, поскольку они легко смываются слюной, когда используются в виде растворов для полосканий, паст и гелей [20].

По данным Д.И. Морозова (2021), при определении чувствительности флоры к метронидазолу было установлено, что большинство пародонтопатогенов, выделенных из клинических изолятов (*Streptococcus intermedius*, *Parvimonas micros*, *Prevotella oralis*, *Porphyromonas gingivalis*), проявляют чувствительность к нему лишь в максимальных дозах (6–12 мг/мл), которые сложно создать и длительно поддерживать в пародонтальных карманах при местном применении этого препарата [33]. Более того, метронидазол не эффективен в отношении мощного индуктора воспаления в пародонте — *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [47].

Холина салицилат также является единственным представителем группы нестероидных противовоспалительных средств, входящим в состав гелей, применяемых для купирования воспалительных процессов в пародонте и на СОР (табл. 2). При аппликации он быстро сорбируется на СОР, локально вызывая анальгезирующий, противовоспалительный и жаропонижающий, противомикробный и противогрибковый эффекты [48–50]. Механизм развития обезболивающего эффекта такой же, как и у всех производных ацетилсалициловой кислоты: блокада образования и накопления раздражающих ноцицепторы веществ — производных арахидоновой кислоты, которые также провоцируют повышение проницаемости сосудистых стенок, ухудшение микроциркуляции крови и «разжигают пламя» воспаления.

В эксперименте А.В. Киртаевой (2018) было показано, что местное применение холина салицилата в тучных клетках десны крыс, находившихся под воздействием высоких доз этанола, снижает уровень мощного индуктора боли — гистамина, минимизируя клинические проявления воспаления в ней [49].

Выраженный противовоспалительный эффект обусловлен не только тем, что холина салицилата угнетает синтез простагландинов, но и его способностью тормозить активность циклооксигеназ, образование интерлейкина-1, активацию макрофагов и нейтрофилов [49, 50]. Этот препарат в полной мере проявляет свою активность в любых средах (нейтральной, среднекислой и среднешелочной), а также не теряет своих свойств при влиянии даже мощных окислителей [50]. Это очень важно особенно в ротовой полости, где показатели pH меняются постоянно и в широком диапазоне [51, 52]. В одном из последних исследований J.P. Абеукооп и соавт. (2021) было показано, что использование холина салицилата в противораковой терапии позволяет не только воздействовать на онкоклетки гематологических злокачественных новообразований высокого риска и рака солидных органов, но и смягчает проявление нежелательных и побочных эффектов от основных препаратов таргетной терапии [53]. Этот препарат нетоксичен и безопасен, поэтому его можно применять в полости рта у пациентов с поражениями слизистых ротовой полости неясного генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После сопоставления всех данных выбор аппликационных адгезивных форм лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта

и слизистых оболочек полости рта оказался не особенно широким: большая часть препаратов с хлоргексидином и метронидазолом; один с бензалконием хлоридом — Камистад, и еще один комбинированный препарат с цеталкония хлоридом и холином салицилатом — Холисал (табл. 2 и 3).

По данным Р.В. Кравченко и С.Э. Ржеусского (2020), в объеме рынка стоматологических мягких лекарственных средств, обладающих противомикробным действием и продаваемых в Республике Беларусь, львиную долю занимают препараты на основе хлоргексидина и метронидазола (81%), в то время как Холисал используют всего в 19% случаев [54].

На основании проанализированных данных противомикробная и противогрибковая активность более эффективна у препарата Холисал. Была описана последовательность увеличения эффективности препаратов в отношении грибковой флоры: гель с метронидазолом и хлоргексидином → мирамистин → хлоргексидин 0,1% → мазь нистатина → хлоргексидин 0,5% → Холисал → хлоргексидин 1% → гель повидон-йода → клотримазол [31]. А в научной работе И.М. Байбекова и соавт. (2020) показано, что эффективность Холисала в отношении микрофлоры полости рта при воспалительных процессах в 1,5–2 раза выше, чем при традиционном лечении. После 7-дневного лечения традиционным способом и с помощью Холисала среднее количество стафилококков в слюне составило 86 lg КОЕ/мл против 58, стрептококков — 34 против 23, энтерококков — 15 против 9,2, грибов — 31 lg КОЕ/мл против 15. Общее число микробов в слюне после традиционного лечения составило 380 lg КОЕ/мл, а после применения Холисала — 215 (при их нормальном количестве у здоровых добровольцев 205 lg КОЕ/мл) [55].

Таблица 3. Эффекты основных компонентов адгезивных аппликационных средств при лечении заболеваний СОР и пародонта

Table 3. The effects of the main components of adhesive application agents in the treatment of diseases of the oral mucosa and marginal periodontium

Препарат	Обезболивающий	Антисептический	Антибактериальный	Противогрибковый	Противооптотичный	Стимуляция регенерации тканей	Потенциальная резистентность к действующим компонентам и/или антибиотикам
Асепта, бальзам	±	+ / ±	+ / ±	+	–	+	+
Асепта, гель	–	–	–	–	–	+	–
Афтофикс	±	–	–	–	–	+	–
Дентадез актив	±	+ / ±	+ / ±	+	–	–	+
Дентамет	±	+ / ±	+ / ±	+	–	–	+
Донтекс	+	+ / ±	+ / ±	+	–	+	+
Камистад	+	+	+ / ±	±	–	+	+
Курасепт	–	+ / ±	–	+	–	–	+
Метрогил Дента	±	+ / ±	+ / ±	+	–	–	+
Пародиум	±	+ / ±	–	+	–	+	+
Солкосерил Дент	+	–	–	–	–	+	–
Стомадент ZD	–	+ / ±	–	+	–	+	+
Холисал	+	+	+	+	+	+	–
Элюгель	–	+ / ±	–	+	–	–	+

Примечание: + — выраженный эффект; ± — умеренный; – — отсутствует.

Противовоспалительный и обезболивающий эффекты при любом рН, основанные на блокаде высвобождения провоспалительных цитокинов, нарушении механизмов развития воспалительного процесса в очаге поражения и снижении образования и накопления субстратов, вызывающих боль, заявлены только у препарата Холисал.

ВЫВОДЫ

Учитывая чувствительность микроорганизмов полости рта и пародонтальных карманов, а также отсутствие резистентности к действующим компонентам адгезивных гелей и паст, отсутствие эффекта инактивации антибиотиков и снижения чувствительности к ним микрофлоры, способность подавлять активность воспалительного процесса и боль, возможность применения в средах

с резкими сдвигами рН, безопасность и нетоксичность при любых нарушениях целостности слизистых (воспаления, неопластические процессы, травма, облучение и др.) и пародонта, препаратом выбора является гель Холисал. Его следует ввести в обязательный протокол лечения пациентов с заболеваниями СОР и пародонта, чтобы быстрее справиться с болевым синдромом и воспалительными симптомами заболеваний, усилить антибактериальный и противогрибковый эффекты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 07.11.2022 **Принята в печать:** 15.11.2022

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 07.11.2022 **Accepted:** 15.11.2022

ЛИТЕРАТУРА:

- Moghadam E.T., Yazdani M., et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. — *Eur J Pharmacol.* — 2020; 889: 173665. [PMID: 33098834](#)
- Austin A. Dental health and dentistry in ancient Egypt: Possible evidence for dental filling and extraction at Deir el-Medina. — *Int J Paleopathol.* — 2022; 38: 95—106. [PMID: 35868059](#)
- Jalali A., Kiafar M., Seddigh M., Zarshenas M.M. Punica granatum as a source of natural antioxidant and antimicrobial agent: A comprehensive review on related investigations. — *Curr Drug Discov Technol.* — 2021; 18 (2): 207—224. [PMID: 32351184](#)
- Кароматов И.Д., Давлатова М.С. Можжевельник в народной и научной медицине. — *Биология и интегративная медицина.* — 2018; 1 (18): 87—107. [eLibrary ID: 35285247](#)
- Рахматова Д.Б. Гранат как лечебное средство в народной и древней медицине. — *Биология и интегративная медицина.* — 2022; 1 (54): 157—168. [eLibrary ID: 48159126](#)
- Лямин Е.С., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Сулов Н.И., Кучерявый Д.В. Сравнение эффективности стоматологических средств растительного и синтетического происхождения при лечении хронического катарального гингивита. — *Казанский медицинский журнал.* — 2020; 1: 25—30. [eLibrary ID: 42343361](#)
- Абасния С.Р. Определение связи пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы. — *Современные исследования.* — 2018; 5 (09): 259—261. [eLibrary ID: 35155240](#)
- Zhang S., Philips K.H., et al. Periodontitis and risk of diabetes in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study: A BMI-modified association. — *J Clin Endocrinol Metab.* — 2021; 106 (9): e3546-e3558. [PMID: 33982107](#)
- Катола В.М., Комогорцева В.Е. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии. — *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* — 2018; 68: 117—122. [eLibrary ID: 35110819](#)
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Старостина А.Е., Лапченко А.С. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. — *Медицинский совет.* — 2016; 6: 32—35. [eLibrary ID: 26103968](#)

REFERENCES:

- Moghadam E.T., Yazdani M., et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. *Eur J Pharmacol.* 2020; 889: 173665. [PMID: 33098834](#)
- Austin A. Dental health and dentistry in ancient Egypt: Possible evidence for dental filling and extraction at Deir el-Medina. *Int J Paleopathol.* 2022; 38: 95—106. [PMID: 35868059](#)
- Jalali A., Kiafar M., Seddigh M., Zarshenas M.M. Punica granatum as a source of natural antioxidant and antimicrobial agent: A comprehensive review on related investigations. *Curr Drug Discov Technol.* 2021; 18 (2): 207—224. [PMID: 32351184](#)
- Karomatov I.D., Davlatova M.S. Juniper in traditional and scientific medicine. *Biology and integrative medicine.* 2018; 1 (18): 87—107 (In Russ.). [eLibrary ID: 35285247](#)
- Rakhmatova D.B. Pomegranate as a therapeutic agent in folk and ancient medicine. *Biology and integrative medicine.* 2022; 1 (54): 157—168 (In Russ.). [eLibrary ID: 48159126](#)
- Lyamin Y.S., Fedorova Yu.S., Kulpin P.V., Suslov N.I., Kucheryavyi D.V. Comparison between the efficacy plant and synthetic origin dental products in the treatment of chronic catarrhal gingivitis. *Kazan Medical Journal.* 2020; 1: 25—30 (In Russ.). [eLibrary ID: 42343361](#)
- Abasniya S.R. The identification of connection of parodontitis and diseases of vascular system. *Modern Studies.* 2018; 5 (09): 259—261 (In Russ.). [eLibrary ID: 35155240](#)
- Zhang S., Philips K.H., Moss K., Wu D., Adam H.S., Selvin E., Demmer R.T., Norby F.L., Mustapha I.Z., Beck J.D. Periodontitis and risk of diabetes in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study: A BMI-modified association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (9): e3546-e3558. [PMID: 33982107](#)
- Katola V.M., Komogortseva V.E. The role of oral microbiome in the development of inflammation and somatic pathology. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2018; 68: 117—122 (In Russ.). [eLibrary ID: 35110819](#)
- Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Starostina A.E., Lapchenko A.S. Clinical and microbiological characteristics of dysbiotic changes in the oral and oropharyngeal mucosa. *Medical Council.* 2016; 6: 32—35 (In Russ.). [eLibrary ID: 26103968](#)

11. Любченко О.В., Велигоря И.Е., Пушкарь Л.Ю., Полякова С.В., Цыганова Н.Б., Иванов А.Е., Сирота О.Н. Препараты на основе растительного сырья с антибактериальным и фунгицидным действием в стоматологии. — *SWorldJournal*. — 2022; 13—01: 103—109. DOI: [10.30888/2663-5712.2022-13-01-054](https://doi.org/10.30888/2663-5712.2022-13-01-054)
12. Наврузова У.О. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы). — *Биология и интегративная медицина*. — 2019; 2 (30): 62—89. eLibrary ID: [41474313](https://elibrary.ru/41474313)
13. Kesarwani S., Parihar S., Singh S., Gautam A., Pandey A., Anjum M.M. A new era of Nano!!! Comparative evaluation of ganglioside polymeric nanoparticle coated satranidazole gel and 1% metronidazole gel for the treatment of periodontitis. — *J Indian Soc Periodontol*. — 2022; 26 (4): 378—383. PMID: [35959308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959308/)
14. Кармацкая Н.В., Василевская Е.С., Ячникова М.А. Выбор лекарственных препаратов конечными потребителями — влияние основных факторов. — *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. — 2019; 9: 73—78. eLibrary ID: [39289618](https://elibrary.ru/39289618)
15. Лукичев М.М., Ермолаева Л.А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта. — *Институт стоматологии*. — 2018; 1 (78): 92—94. eLibrary ID: [34964799](https://elibrary.ru/34964799)
16. Hsaine S., Fethi F.Z., Charof R., Ounine K. Microbiological study of oral flora in diabetic patients with gingivitis. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2018 May; 10 (6): 113—116.
17. Stone S.J., Kumar P.S., et al. Exploring a temporal relationship between biofilm microbiota and inflammatory mediators during resolution of naturally occurring gingivitis. — *J Periodontol*. — 2019; 90 (6): 627—636. PMID: [30565232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565232/)
18. Balmasova I.P., Lomakin Y.A., et al. “Shielding” of cytokine induction by the periodontal microbiome in patients with periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. — *Acta Naturae*. — 2019; 11 (4): 79—87. PMID: [31993238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993238/)
19. Ptasiwicz M., Grywalska E., et al. Armed to the teeth—the oral mucosa immunity system and microbiota. — *Int J Mol Sci*. — 2022; 23 (2): 882. PMID: [35055069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35055069/)
20. Курбонова Н.И., Хабибова Н.Н. Новые возможности местной антибактериальной терапии и профилактики воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения. — *Биология и интегративная медицина*. — 2020; 3 (43): 64—74. eLibrary ID: [43101056](https://elibrary.ru/43101056)
21. Семенов Д.Ю., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Странадко Е.Ф., Шубин В.К., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Захаров Ю.И. Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы). — *Biomedical Photonics*. — 2021; 1: 25—31. eLibrary ID: [45653006](https://elibrary.ru/45653006)
22. Peycheva S.K., Apostolova E.G., et al. Oral Microbial Flora in Bulgarian Adolescents with Moderate Plaque-induced Gingivitis. — *Folia Med (Plovdiv)*. — 2019; 61 (4): 522—528. PMID: [32337880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337880/)
23. Tamrakar A.K., Murali G., Singh S., Shakila R. Evaluation of subgingival microbiota around single tooth implants. — *J Oral Biol Craniofac Res*. — 2020; 10 (2): 180—183. PMID: [32489818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489818/)
24. Тамарова Э.Р., Швец К.Ю., Мавзютов А.Р., Баймиев Ал.Х., Булгакова А.И. Создание молекулярно-генетической тест-системы для ранней диагностики и оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2020; 1: 55—60. eLibrary ID: [41800765](https://elibrary.ru/41800765)
11. Lyubchenko O.V., Velihoria I.E., Pushkar L.Y., Poliakova S.V., Tzyganova N.B., Ivanov O.E., Sirota O.M. Preparations based on plant raw materials with antibacterial and fungicidal action in dentistry. *SWorldJournal*. 2022; 13—01: 103—109 (In Russ.). DOI: [10.30888/2663-5712.2022-13-01-054](https://doi.org/10.30888/2663-5712.2022-13-01-054)
12. Navruzova U.O. Modern aspects of etiopatogenesis of the generalized periodontal disease (review of literature). *Biology and integrative medicine*. 2019; 2 (30): 62—89 (In Russ.). eLibrary ID: [41474313](https://elibrary.ru/41474313)
13. Kesarwani S., Parihar S., Singh S., Gautam A., Pandey A., Anjum M.M. A new era of Nano!!! Comparative evaluation of ganglioside polymeric nanoparticle coated satranidazole gel and 1% metronidazole gel for the treatment of periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2022; 26 (4): 378—383. PMID: [35959308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959308/)
14. Karmatskaya N.V., Vasilevskaya E.S., Yachnikova M.A. Selection of drugs to the final consumers the main influence factors. *Medical and pharmaceutical journal Pulse*. 2019; 9: 73—78 (In Russ.). eLibrary ID: [39289618](https://elibrary.ru/39289618)
15. Lukichev M.M., Ermolaeva L.A. Modern ideas about the role of microflora in pathogenesis of periodontal disease. *The Dental Institute*. 2018; 1 (78): 92—94 (In Russ.). eLibrary ID: [34964799](https://elibrary.ru/34964799)
16. Hsaine S., Fethi F.Z., Charof R., Ounine K. Microbiological study of oral flora in diabetic patients with gingivitis. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2018 May; 10 (6): 113—116.
17. Stone S.J., Kumar P.S., Offenbacher S., Heasman P.A., McCracken G.I. Exploring a temporal relationship between biofilm microbiota and inflammatory mediators during resolution of naturally occurring gingivitis. *J Periodontol*. 2019; 90 (6): 627—636. PMID: [30565232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565232/)
18. Balmasova I.P., Lomakin Y.A., et al. «Shielding» of cytokine induction by the periodontal microbiome in patients with periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 79—87. PMID: [31993238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993238/)
19. Ptasiwicz M., Grywalska E., Mertowska P., Korona-Główniak I., Poniewierska-Baran A., Niedźwiedzka-Rystwej P., Chałas R. Armed to the teeth—the oral mucosa immunity system and microbiota. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (2): 882. PMID: [35055069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35055069/)
20. Qurbonova N.I., Khabibova N.N. New possibilities of local antibacterial therapy and prevention of inflammatory periodontal diseases against the background of digestive organs pathology. *Biology and iintegrative medicine*. 2020; 3 (43): 64—74 (In Russ.). eLibrary ID: [43101056](https://elibrary.ru/43101056)
21. Semyonov D.Yu., Vasil'ev Yu.L., Dydykin S.S., Stranadko E.F., Shubin V.K., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review of literature). *Biomedical Photonics*. 2021; 1: 25—31 (In Russ.). eLibrary ID: [45653006](https://elibrary.ru/45653006)
22. Peycheva S.K., Apostolova E.G., et al. Oral Microbial Flora in Bulgarian Adolescents with Moderate Plaque-induced Gingivitis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019; 61 (4): 522—528. PMID: [32337880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337880/)
23. Tamrakar A.K., Murali G., Singh S., Shakila R. Evaluation of subgingival microbiota around single tooth implants. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020; 10 (2): 180—183. PMID: [32489818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489818/)
24. Tamarova E.R., Shvets K.Yu., Mavzyutov A.R., Baimiev Al.H., Bulgakova A.I. Creation of a molecular genetic test system for early diagnostics and evaluation of effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 1: 55—60 (In Russ.). eLibrary ID: [41800765](https://elibrary.ru/41800765)

25. Hassan S.A., Bhateja S., Arora G., Prathyusha F. Major antiseptic in dentistry. — *IP Journal of Surgery and Allied Sciences*. — 2020; 2 (2): 29—32. DOI: [10.18231/jjsas.2020.001](https://doi.org/10.18231/jjsas.2020.001)
26. Pałka Ł., Nowakowska-Toporowska A., Dalewski B. Is chlorhexidine in dentistry an ally or a foe? A narrative review. — *Healthcare (Basel)*. — 2022; 10 (5): 764. PMID: [35627901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35627901/)
27. Solderer A., Kaufmann M., et al. Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review. — *Clin Oral Investig*. — 2019; 23 (1): 21—32. PMID: [30535817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535817/)
28. Brookes Z.L.S., Bescos R., Belfield L.A., Ali K., Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. — *J Dent*. — 2020; 103: 103497. PMID: [33075450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075450/)
29. Poppolo Deus F., Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. — *Int Dent J*. — 2022; 72 (3): 269—277. PMID: [35287956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287956/)
30. Довнар А.Г., Ржеусский С.Э. Антимикробная активность геля хлоргексидина биглюконата, предназначенного для лечения кандидоза полости рта. — *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2017; 3: 91—97. eLibrary ID: [29325345](https://elibrary.ru/29325345)
31. Alpaslan Yayli N.Z., Tunc S.K., Degirmenci B.U., Dikilitas A., Taspinar M. Comparative evaluation of the cytotoxic effects of different oral antiseptics: A primary culture study. — *Niger J Clin Pract*. — 2021; 24 (3): 313—320. PMID: [33723103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723103/)
32. Дружинина О.С., Кашапов Н.Ф., Скоринкин А.И., Файзуллин Д.А. Воздействие хлоргексидина биглюконата на структуру липидного бислоя. — *Вестник Казанского технологического университета*. — 2010; 9: 626—629. eLibrary ID: [15286653](https://elibrary.ru/15286653)
33. Морозов Д.И. Применение сочетанного воздействия высокочастотного ультразвука и антибактериальной терапии в комплексном лечении пародонтита: дис. ... к.м.н. — М., 2021. — С. 96.
34. Short F.L., Lee V., Mamun R., et al. Benzalkonium chloride antagonises aminoglycoside antibiotics and promotes evolution of resistance. — *EBioMedicine*. — 2021; 73: 103653. PMID: [34717227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717227/)
35. Jia Y., Lu H., Zhu L. Molecular mechanism of antibiotic resistance induced by mono- and twin-chained quaternary ammonium compounds. — *Sci Total Environ*. — 2022; 832: 155090. PMID: [35398118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398118/)
36. DeSesso J.M., Harris S.B., Scialli A.R., Williams A.L. Systematic assessment of quaternary ammonium compounds for the potential to elicit developmental and reproductive effects. — *Birth Defects Res*. — 2021; 113 (20): 1484—1511. PMID: [34687283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687283/)
37. Sun Y., Wang Y., Zhou J., Zhou Q., Dong S. Screening of concentration and antimicrobial effectiveness of antimicrobial preservative in betastatin besylate nasal spray. — *Biomed Res Int*. — 2020; 2020: 1315069. PMID: [33415139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415139/)
38. Lee H., Park K. Acute toxicity of benzalkonium chloride in Balb/c mice following intratracheal instillation and oral administration. — *Environ Anal Health Toxicol*. — 2019; 34 (3): e2019009. PMID: [31771318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771318/)
39. Kwon D., Kwon J.T., et al. Inhalation toxicity of benzalkonium chloride and triethylene glycol mixture in rats. — *Toxicol Appl Pharmacol*. — 2019; 378: 114609. PMID: [31173787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173787/)
40. Hadrup N., Frederiksen M., et al. Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products-Assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review. — *J Appl Toxicol*. — 2022; 42 (1): 130—153. PMID: [34247391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247391/)
25. Hassan S.A., Bhateja S., Arora G., Prathyusha F. Major antiseptic in dentistry. *IP Journal of Surgery and Allied Sciences*. 2020; 2 (2): 29—32. DOI: [10.18231/jjsas.2020.001](https://doi.org/10.18231/jjsas.2020.001).
26. Pałka Ł., Nowakowska-Toporowska A., Dalewski B. Is chlorhexidine in dentistry an ally or a foe? A narrative review. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (5): 764. PMID: [35627901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35627901/)
27. Solderer A., Kaufmann M., Hofer D., Wiedemeier D., Attin T., Schmidlin P.R. Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019; 23 (1): 21—32. PMID: [30535817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535817/)
28. Brookes Z.L.S., Bescos R., Belfield L.A., Ali K., Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent*. 2020; 103: 103497. PMID: [33075450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075450/)
29. Poppolo Deus F., Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J*. 2022; 72 (3): 269—277. PMID: [35287956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287956/)
30. Dounar H.G., Rzhеусki S.E. Antimicrobial activity of the gel with chlorhexidine digluconate intended for the treatment of oral candidiasis. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2017; 3: 91—97 (In Russ.). eLibrary ID: [29325345](https://elibrary.ru/29325345)
31. Alpaslan Yayli N.Z., Tunc S.K., Degirmenci B.U., Dikilitas A., Taspinar M. Comparative evaluation of the cytotoxic effects of different oral antiseptics: A primary culture study. *Niger J Clin Pract*. 2021; 24 (3): 313—320. PMID: [33723103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723103/)
32. Druzhinina O.S., Kашапов N.F., Skorinkin A.I., Fayzullin D.A. The effect of chlorhexidine bigluconate on lipid bilayer structure. *Bulletin of the Technological University*. 2010; 9: 626—629 (In Russ.). eLibrary ID: [15286653](https://elibrary.ru/15286653)
33. Morozov D.I. Combined high-frequency ultrasound and antibacterial therapy in the complex treatment of periodontitis: master's thesis. Moscow, 2021. P. 96. (In Russ.).
34. Short F.L., Lee V., Mamun R., Malmberg R., Li L., Espinosa M.I., Venkatesan K., Paulsen I.T. Benzalkonium chloride antagonises aminoglycoside antibiotics and promotes evolution of resistance. *EBioMedicine*. 2021; 73: 103653. PMID: [34717227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717227/)
35. Jia Y., Lu H., Zhu L. Molecular mechanism of antibiotic resistance induced by mono- and twin-chained quaternary ammonium compounds. *Sci Total Environ*. 2022; 832: 155090. PMID: [35398118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398118/)
36. DeSesso J.M., Harris S.B., Scialli A.R., Williams A.L. Systematic assessment of quaternary ammonium compounds for the potential to elicit developmental and reproductive effects. *Birth Defects Res*. 2021; 113 (20): 1484—1511. PMID: [34687283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687283/)
37. Sun Y., Wang Y., Zhou J., Zhou Q., Dong S. Screening of concentration and antimicrobial effectiveness of antimicrobial preservative in betastatin besylate nasal spray. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 1315069. PMID: [33415139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415139/)
38. Lee H., Park K. Acute toxicity of benzalkonium chloride in Balb/c mice following intratracheal instillation and oral administration. *Environ Anal Health Toxicol*. 2019; 34 (3): e2019009. PMID: [31771318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771318/)
39. Kwon D., Kwon J.T., Lim Y.M., Shim I., Kim E., Lee D.H., Yoon B.I., Kim P., Kim H.M. Inhalation toxicity of benzalkonium chloride and triethylene glycol mixture in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019; 378: 114609. PMID: [31173787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173787/)
40. Hadrup N., Frederiksen M., et al. Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products-Assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review. *J Appl Toxicol*. 2022; 42 (1): 130—153. PMID: [34247391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247391/)

41. Koutsoviti M., Siamidi A., Pavlou P., Vlachou M. Recent advances in the excipients used for modified ocular drug delivery. — *Materials (Basel)*. — 2021; 14 (15): 4290. [PMID: 34361483](#)
42. Daull P., Guenin S., Hamon de Almeida V., Garrigue J.S. Anti-inflammatory activity of CKC-containing cationic emulsion eye drop vehicles. — *Mol Vis*. — 2018; 24: 459—470. [PMID: 30078983](#)
43. Daull P., Raymond E., Feraille L., Garrigue J.S. Safety and tolerability of overdosed artificial tears by abraded rabbit corneas. — *J Ocul Pharmacol Ther*. — 2018; 34 (10): 670—676. [PMID: 30312113](#)
44. Labetoulle M., Benitez-Del-Castillo J.M., Barabino S., Herrero Vanrell R., Daull P., Garrigue J.S., Rolando M. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease. — *Int J Mol Sci*. — 2022; 23 (5): 2434. [PMID: 35269576](#)
45. Юдина Н.А., Яковлева-Малых М.О., Костюк С.А. Системное назначение антибактериальных препаратов при лечении заболеваний периодонта, схемы и резистентность бактерий. — *Современная стоматология (Беларусь)*. — 2019; 1 (74): 55—59. [eLibrary ID: 37252996](#)
46. Еловичова Т.М., Гайсина Е.Ф., Приходкин А.С. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита. — *Проблемы стоматологии*. — 2019; 1: 10—15. [eLibrary ID: 37602573](#)
47. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. — *Anaerobe*. — 2019; 55: 40—53. [PMID: 30316817](#)
48. Максимова О.П. Роль препарата «Холисал» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта. — *Клиническая стоматология*. — 2018; 2 (86): 46—49. [eLibrary ID: 35154629](#)
49. Киртаева А.В. Исследование содержания гистамина в тканях десны крыс на фоне алкогольной интоксикации. — *Уральский медицинский журнал*. — 2018; 7 (162): 26—29. [eLibrary ID: 36367340](#)
50. Wróblewska K.B., Plewa S., et al. Choline salicylate analysis: Chemical stability and degradation product identification. — *Molecules*. — 2019; 25 (1): E51. [PMID: 31877863](#)
51. Said O.B., Razumova S., et al. Evaluation of the changes of salivary pH among dental students depending on their anxiety level. — *Eur J Dent*. — 2020; 14 (4): 605—612. [PMID: 32688407](#)
52. Mkhoyan G., Velichko E., Bait Said O., Serebrov D. Academic stress in oral diseases of students. *Journal of International Dental & Medical Research*. 2021; 14 (2): 790—796.
53. Abeykoon J.P., Wu X., et al. Salicylates enhance CRM1 inhibitor antitumor activity by induction of S-phase arrest and impairment of DNA-damage repair. — *Blood*. — 2021; 137 (4): 513—523. [PMID: 33507295](#)
54. Кравченко Р.В., Ржеуский С.Э. Анализ рынка стоматологических мягких лекарственных средств. — *Вестник фармации*. — 2020; 1 (87): 37—42. [eLibrary ID: 42625750](#)
55. Байбеков И.М., Рахманов Х.Ш., Ирханов М.М. Антимикробный и противовоспалительный эффект лазерного излучения и Холисала при их комплексном использовании в лечении протезных стоматитов. — *Лазерная медицина*. — 2020; 2—3: 29—36. [eLibrary ID: 44628834](#)
41. Koutsoviti M., Siamidi A., Pavlou P., Vlachou M. Recent advances in the excipients used for modified ocular drug delivery. *Materials (Basel)*. 2021; 14 (15): 4290. [PMID: 34361483](#)
42. Daull P., Guenin S., Hamon de Almeida V., Garrigue J.S. Anti-inflammatory activity of CKC-containing cationic emulsion eye drop vehicles. *Mol Vis*. 2018; 24: 459—470. [PMID: 30078983](#)
43. Daull P., Raymond E., Feraille L., Garrigue J.S. Safety and tolerability of overdosed artificial tears by abraded rabbit corneas. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018; 34 (10): 670—676. [PMID: 30312113](#)
44. Labetoulle M., Benitez-Del-Castillo J.M., Barabino S., Herrero Vanrell R., Daull P., Garrigue J.S., Rolando M. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (5): 2434. [PMID: 35269576](#)
45. Yudina N., Iakovleva-Malykh M., Kostiuk S. Systemic administration of antibacterial drugs in the treatment of periodontal diseases, patterns and resistance of bacteria. *Sovremennaya stomatologiya (Belarus)*. 2019; 1 (74): 55—59 (In Russ.). [eLibrary ID: 37252996](#)
46. Elovicova T., Gaysina E., Prihodkin A. Use of antibacterial drugs for the treatment of aggressive periodontitis. *Actual Problems in Dentistry*. 2019; 1: 10—15 (In Russ.). [eLibrary ID: 37602573](#)
47. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. *Anaerobe*. 2019; 55: 40—53. [PMID: 30316817](#)
48. Maksimova O.P. The role of the drug "Cholisal" in complex treatment of periodontal disease and oral mucosa. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2018; 2 (86): 46—49 (In Russ.). [eLibrary ID: 35154629](#)
49. Kirtaeva A.V. Study of histamine contents in the structure of gingiva under the conditions of the alcoholic intoxication. *Ural Medical Journal*. 2018; 7 (162): 26—29 (In Russ.). [eLibrary ID: 36367340](#)
50. Wróblewska K.B., Plewa S., Dereziński P., Muszalska-Kolos I. Choline salicylate analysis: Chemical stability and degradation product identification. *Molecules*. 2019; 25 (1): E51. [PMID: 31877863](#)
51. Said O.B., Razumova S., Velichko E., Tikhonova S., Barakat H. Evaluation of the changes of salivary pH among dental students depending on their anxiety level. *Eur J Dent*. 2020; 14 (4): 605—612. [PMID: 32688407](#)
52. Mkhoyan G., Velichko E., Bait Said O., Serebrov D. Academic stress in oral diseases of students. *Journal of International Dental & Medical Research*. 2021; 14 (2): 790—796.
53. Abeykoon J.P., Wu X., et al. Salicylates enhance CRM1 inhibitor antitumor activity by induction of S-phase arrest and impairment of DNA-damage repair. *Blood*. 2021; 137 (4): 513—523. [PMID: 33507295](#)
54. Krauchanka R.V., Rzhеuski S.E. Dental soft medicines market analysis. *Bulletin of Pharmacy of Belarus*. 2020; 1 (87): 37—42 (In Russ.). [eLibrary ID: 42625750](#)
55. Baybekov I.M., Rakhmanov Kh.Sh., Irkhanov M.M. Antimicrobial and anti-inflammatory effects of laser irradiation and Cholisal in the treatment of prosthetic stomatitis. *Laser Medicine*. 2020; 2—3: 29—36 (In Russ.). [eLibrary ID: 44628834](#)