

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-01>

УДК 616.311:616.98:578.834.1

Н. О. Гевкалюк
gevkaljuk@tdmu.edu.ua

СТАН БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ, У АНАМНЕЗІ ЯКИХ ГОСТРА РЕСПІРАТОРНА ХВОРОБА COVID-19

АНОТАЦІЯ. Вхідними воротами для вірусу SARS-CoV є система слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і порожнини рота, що створює першу лінію оборони організму від вторгнення чужорідних агентів.

Мета – вивчення характеру обсеменіння слизової оболонки рота, щільності бактеріального заселення та адсорбційної здатності букального епітелію у постковідний період.

Матеріали та методи. В дослідженні взяло участь 162 пацієнти, які перенесли гостру респіраторну хворобу COVID-19, з числа яких 54 чол. - легку форму, 69 чол. - середньої важкості та 39 чол. - важку форму. Контрольну групу склали 30 здорових пацієнтів. Клініко-лабораторне обстеження проводилось на базі стоматологічного відділення Університетської лікарні м. Тернопіль протягом 2020-2022 років.

Результати. У пацієнтів, в анамнезі яких перенесена легка форма COVID-19, проходить лише кількісне збільшення аутохтонної мікрофлори. Індекс колонізації букального епітелію нижчий ($1,54 \pm 0,09$) ум. од., ніж у пацієнтів групи контролю. У хворих при середньо-важкій формі відбуваються якісні та кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, часто та у великій кількості виділяються патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми. Індекс колонізації знижується до $1,23 \pm 0,01$ ум. од. При важкій формі COVID-19 спостерігаються суттєві зміни в мікроекології СОПР – зменшення індекса колонізації до $0,57$ ум.од. та значимі відхилення в характері мікрофлори, особливістю якої була наявність асоціацій патогенних мікроорганізмів. Значні порушення в мікроекології СОПР, розвиток дисбактеріозу III-IV ступенів є ознаками істотного зниження захисних бар'єрних властивостей СОПР.

Висновки. Інтенсивний ріст патогенних та умовно-патогенних нерезидентних мікроорганізмів супроводжується зростанням «quorum sensing», що стимулює прояв їх патогенних властивостей, знижує бар'єрну функцію слизової оболонки порожнини рота.

Ключові слова: порожнина рота, слизова оболонка, букальний епітелій, природня колонізація, постковідний період

Для цитування: Гевкалюк Н.О. СТАН БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ, У АНАМНЕЗІ ЯКИХ ГОСТРА РЕСПІРАТОРНА ХВОРОБА COVID-19. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:3-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-01>

Інформація про автора
 Наталія Олександрівна Гевкалюк,
 д-р мед. наук, професор, професор
 закладу вищої освіти кафедри дитячої

стоматології,
 національний медичний університет
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ
 України, майдан Волі, 1, Тернопіль

46001, Україна, e-mail:
gevkaljuk@tdmu.edu.ua, ORCID ID:
<http://orcid.org/0000-0002-7718-4616>

Вступ

Проблема COVID-19 має надзвичайно важливе медико-соціальне та економічне значення, тому на сьогоднішній день залишається пріоритетною. Поява нового варіанту важкого гострого респіраторного синдрому, пов'язаного з коронавірусом (SARS-CoV-2) та наступною пандемією глобальної коронавірусної хвороби (COVID-19) справила значний вплив на системи охорони здоров'я у всьому світі. Встановлення карантину та карантинні обмеження на території більшості країн світу,

зокрема в Україні, про які йдеться в Постанові Кабінету Міністрів України [1], стали новим викликом. Попередні спалахи коронавірусів - епідемію CoV (SARS) людство пережило у 2003 році [2], Близькосхідний респіраторний синдром (MERS) - CoV у 2012 році [3]. Сьогодні пандемія коронавірусної хвороби COVID-19 є глобальною кризою охорони здоров'я для світу [4,5].

SARS-CoV-2 – раніше невідомий β-коронавірус, який належить до родини Coronaviridae, є сьомим коронавірусом, що може уражати людей. Потенційно тяжка гостра

респіраторна інфекція характеризується важким гострим респіраторним дистрес-синдромом [6]. Клінічна картина відповідає респіраторній симптоматиці з варіацією тяжкості від легкого захворювання, схожого на гостре респіраторне захворювання, до тяжкої вірусної пневмонії, що призводить до смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому. Ускладнення тяжкого захворювання охоплюють поліорганну недостатність, септичний шок і венозну тромбоемболію, але не обмежені ними. При COVID-19, викликаного дельта-штамом коронавіруса, є характерним діарейний синдром, коли уражається не лише ротоглотка, а й кишечник. На сьогодні встановлено, що в патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому та органної недостатності у пацієнтів із COVID-19 відіграють важливу роль фактори, що сприяють розвитку тромбозу [7]. В першу чергу, це пошкодження ендотеліальних клітин внаслідок прямого проникнення в них віруса, що призводить до мікросудинного запалення, ендотеліального екзоцитозу, а також порушення кровотоку, гіперкоагуляція внаслідок змін циркулюючих протромботичних факторів і підвищеної в'язкості крові [7].

В останні роки опубліковано велику кількість досліджень, зосереджених на захворюваннях серцево-судинної, нервової, ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, в яких показано особливості перебігу пародонтиту при цих захворюваннях [8, 9]. При соматичних захворюваннях порушується мікробіоценоз - один з факторів ризику розвитку хронічного запалення пародонта [9]. У результаті досліджень мікроциркуляції слизової оболонки ротової порожнини (СОПР), здорового пародонта та при пародонтиті за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії були виявлені особливості капілярного кровотоку в залежності від ступеня ураженості тканин пародонта [10]. Автори стверджують, що тканини пародонта стереотипно реагують на дію різних факторів внутрішнього середовища, включаючи й інфекційні захворювання.

В літературі ми знайшли відомості, які присвячені не стільки стоматологічній захворюваності пацієнтів у постковідний

період, скільки запобіганню ризикам, на які наражаються стоматологи під час виконання стоматологічних маніпуляцій [11, 12, 13, 14, 15]. Швидка і точна діагностика Covid-19 має вирішальне значення для контролю спалаху інфекції, тому мазки із носоглотки та ротоглотки є рекомендованими для діагностичного тестування на Covid-19. SARS-CoV можна виявити в слині при високих титрах, тому слина має величезний потенціал як діагностична рідина і демонструє перевагу над іншими біологічними рідинами, оскільки її метод збору не вимагає інвазивної процедури, економічний і об'єктивний тест для моніторингу системного здоров'я [16]. Сьогодні необхідні додаткові дослідження для розробки успішних стратегій профілактики, особливо для стоматологів, які виконують аерозольні процедури [17, 18]. Оцінки NHS England показують, що 44,5 % курсів лікування дорослих включають процедури препарування, полірування, скейлінгу, які несуть потенційну загрозу медичному персоналу [19].

Що стосується стоматологічних захворювань, то останнім часом з'явилися одиничні публікації, присвячені захворюванням тканин пародонта в постковідний період. Так, проведені Vaima G та співавт. [20] епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти з пародонтитом частіше мають більш важкий перебіг COVID-19. Marouf N. [21] та співавт. виявили сильний зв'язок між пародонтитом і тяжкістю інфекції COVID-19 у 568 пацієнтів. Tamimi F. та співавт. [22] припускають, що цей зв'язок можна пояснити прямою роллю пародонтиту в загостренні легневих інфекцій і непрямим впливом пародонтиту на ініціювання системного запалення та підготовку імунної системи до посилення відповіді на важку інфекцію COVID-19. Mishra S. та ін. [23] показали, що існує зв'язок між пародонтитом і важкою формою COVID-19 - ймовірність розвитку важкої форми COVID-19 була в 2,81 раза вищою у пацієнтів з пародонтитом. Крім того, в літературі описані можливі відтерміновані ускладнення - так званий «постковідний синдром».

Shamsoddin E. [24] припустив, що для з'ясування зв'язку між пародонтитом і COVID-19 знадобляться більш суворі методологія,

неупереджений підхід і дослідження в більш широкому масштабі.

Відомо, що первинна вірусна інфекція часто призводить до активації ендогенної умовно-патогенної флори, в тому числі, й ротової порожнини, причиною чого є порушення бар'єрної функції епітелію СОПР, зниження місцевого імунітету, суперінфікування бактеріальними та вірусними агентами. Враховуючи те, що вхідними воротами для вірусу SARS-CoV є система слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і порожнини рота, зокрема, доцільно визначити роль стоматолога в реалізації інтегрованого підходу до діагностики та лікування таких пацієнтів як на етапі розпапу захворювання, так і реконвалесценції.

Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота входить у першу лінію оборони організму від вторгнення чужорідних агентів. Гострі респіраторні вірусні інфекції призводять до порушення імунної функції СОПР, яка забезпечується її колонізацією нормальними для даного екологічного локусу мікроорганізмами. Встановлено, що на стан мікроекології порожнини рота в цілому впливають характер мікроекології окремих біотопів порожнини рота, здатність до адгезії та колонізації мікроорганізмів, якість гігієнічного догляду за порожниною рота, наявність чи відсутність вірусних інфекційних уражень [25]. Враховуючи сказане вище, ми провели дане дослідження.

Мета дослідження – вивчення характеру обсеменіння слизової оболонки порожнини рота, щільності бактеріального заселення та адсорбційної здатності букального епітелію у постковідний період пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Розробка та застосування нових методів діагностики, профілактики та лікування захворювань зубів та парадонта у осіб різного віку» (№ держреєстрації 0120 U104149).

Дизайн дослідження було одобрено етичним комітетом ТНМУ, що підтверджено

протоколом комісії з біоетики (протокол засідання № 21 від 08.01.2020 р). Пацієнтам, включеним у дослідження, пояснювалась мета дослідження, після чого пацієнти підписували інформовану згоду. В дослідженні взяло участь 162 пацієнти, за даними анамнезу яких була перенесена гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2 різного ступеня важкості. Пацієнти проходили клініко-лабораторне обстеження на базі стоматологічного відділення Університетської лікарні м. Тернопіль протягом 2020-2022 років.

Із числа обстежених 54 чол. перенесли легку форму перебігу захворювання, 69 чол. - середньої важкості та 39 чол. - важку форму COVID-19. Контрольну групу складало 30 здорових пацієнтів. Слід зазначити, що в анамнезі частини пацієнтів зафіксовано ряд предумов, що сприяли розвитку постковідного синдрому, зокрема, й стоматологічні захворювання, які в постковідний період мали тенденцію до загострення.

Стан бар'єрної функції СОПР оцінювали шляхом визначення природньої колонізації. Для дослідження щільності бактеріального заселення СОПР із визначенням адсорбційної здатності епітелію проводили бактеріологічне дослідження мазків із слизової порожнини рота, взяті у хворих. Відомо, що одним із чутливих індикаторів здоров'я є стан нормальної мікрофлори епітелію слизової оболонки порожнини рота. Вивчення природньої колонізації букального епітелію проводили за методикою Маянського А.Н. (1999). Робили завис букальних епітеліоцитів, отриманих при зіскобі із слизової оболонки пластмасовою ложечкою, у фізіологічному розчині, наносили тонким шаром на предметне скло, висушували на повітрі та після фіксації сумішшю Никифорова забарвлювали азуром А. Продивлялись (зб.630) 50 клітин, диференціюючи їх в балах за числом адгезованих бактерій: 0 балів – 0-30, 1 бал – 30-60, 2 бали – 60-100; 3 бали – 100-300, 4 бали – понад 300 бактерій. На основі цих

даних підраховували індекс колонізації букального епітелію (ІКБЕ) за формулою:

$$(0 n_0+1 n_1+2 n_2+3 n_3+4 n_4):50,$$

де n – число епітеліальних клітин з різним ступенем (0-4) колонізації.

Значення ІКБЕ більш 1,0 ум.од. рахували нормальними; 0,5 –1,0 ум.од. – зниженими; менше 0,5 ум.од. – значно зниженими.

Для виявлення взаємозв'язку між важкістю перенесеного захворювання та видовим і кількісним складом мікрофлори проводили бактеріологічне дослідження мазків із слизової оболонки щік і перехідних складок. Матеріал для дослідження мікрофлори порожнини рота брали сухим тампоном. Тампони поміщали в стерильні пробірки і доставляли в лабораторію в максимально короткий термін (1-2 год.). Матеріал засівали на м'ясопептонний, жовчно-соловий і кров'яний агар, середовище Ендо і Сабуро, розлиті в чашках Петрі. Посіви витримували протягом 2-5 діб при температурі 37⁰ С в аеробних та анаеробних умовах (в стаціонарному анаеростаті із закисом азоту), після чого визначали наявність та характер росту мікроорганізмів. Ідентифікацію культур проводили за морфо-функціональними і біохімічними показниками згідно загально прийнятих методик. При оцінці результатів дослідження враховували якісний та кількісний склад мікрофлори, що містилась в клінічному зразку.

Результати дослідження та їх обговорення

При огляді порожнини рота у всіх обстежених слизова оболонка, як правило, набрякла, гіперемована, іноді з ціанотичним відтінком, пастозна. Язик сухий, покритий біло-сірим нальотом, спостерігалась десквамація епітелію ниткоподібних сосочків язика. Червона кайма губ була сухою, відмічалась гіпосалівація, при цьому слина в'язка. З анамнезу захворювання пацієнтів встановлено, що в протоколи лікування гострої респіраторної інфекції COVID-19 було включено антибактеріальні препарати, системні глюкокортикоїди та підтримуюча киснева терапія. Очевидно, саме побічні ефекти медикаментозних препаратів могли негативно впливати на буферну здатність слини, тим самим сприяючи зростанню потенційно патогенних мікроорганізмів.

Оскільки патогенна мікрофлора порожнини рота є найбільш впливовим керованим місцевим фактором ризику розвитку хвороб слизової оболонки порожнини рота і пародонта, ми провели бактеріологічне дослідження та визначення щільності заселення букального епітелію.

У пацієнтів, в анамнезі яких перенесена легка форма COVID-19, проходить лише кількісне збільшення аутохтонної мікрофлори. Як і в пацієнтів групи контролю, виділялись в основному негемолітичні та α -гемолітичні стрептококи, коагулазо- і лецитиназонегативні стафілококи. Поодинокий ріст на поживних середовищах, засіяних матеріалом із поверхні СОПР цих пацієнтів, золотистого стафілокока, грибів *Candida* і кишкової палички є скоріше винятком і ознакою того, що ці мікроорганізми на поверхні СОПР є представниками нерезидентної мікрофлори. Підрахований нами індекс колонізації букального епітелію в пацієнтів із перенесеним легким COVID-19 був нижчим (1,54 \pm 0,09) ум. од., ніж аналогічний показник пацієнтів групи контролю (1,69 \pm 0,03) ум. од.

У хворих, в анамнезі яких перенесена середньо-важка форма COVID-19, відбуваються якісні та кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, які проявляються у збільшенні кількості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів - золотистого стафілокока, кишкової палички, грибів роду *Candida*, β -гемолітичного стрептокока. Так, у цієї групи хворих аутохтонна мікрофлора висівалась у 71,01 % випадків. Зате порівняно часто та у великій кількості виділялись патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми - золотистий стафілокок (у 14,49 % випадків), кишечна паличка (у 8,69 % випадків), гриби *Candida* (у 10,14 % випадків), і β -гемолітичний стрептокок (у 7,25 % випадків). Аутохтонні мікроорганізми виділялись тільки в 23,19 % випадків, як правило в асоціації з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами – золотистим стафілококом, β -гемолітичним стрептококом чи грибами *Candida*. У 73,91 % випадків аутохтонна мікрофлора була відсутня: в досліджуваному матеріалі виділялась названі патогенні та умовно патогенні мікроорганізми у великій кількості. Пригнічення росту мікроорганізмів –

представників аутохтонної мікрофлори, поява та інтенсивний ріст патогенних і умовно-патогенних нерезидентних мікроорганізмів є проявом дисбіотичного зсуву – дисбактеріозу I-II ступеня. Визначення ІКБЕ у хворих із перенесеною середньо-важкою формою COVID-19 показало зниження показника до $1,23 \pm 0,01$ ум. од.

При перенесеній важкій формі COVID-19 проходять суттєві зміни в мікроекології СОПР – зменшення ІКБЕ до 0,57 ум.од. та значимі відхилення в характері мікрофлори, особливістю якої була наявність асоціацій патогенних мікроорганізмів. Найчастіше виділявся золотистий стафілокок (56,41 %), дещо рідше – гриби *Candida* (46,15 %) і β -гемолітичний стрептокок (30,77 %). Частота виявлення в ротовій порожнині кишкової палички суттєво не відрізнялась від частоти її виявлення від хворих із перенесеною середньо-важкою формою COVID-19. У 79,49 % випадків аутохтонна мікрофлора була відсутня: в досліджуваному матеріалі виділялась названі патогенні та умовно патогенні мікроорганізми у великій кількості. Характерною особливістю мікрофлори, виділеної з поверхні СОПР при перенесеній важкій формі COVID-19 є також наявність асоціацій патогенних мікроорганізмів – золотистого стафілокока з β -гемолітичним стрептококом (у 10,26 % випадків), золотистого стафілокока чи β -гемолітичного стрептокока з грибами *Candida* (у 17,95 % досліджуваних проб). Отже, нами виявлені ознаки дисбактеріозу II-III, а при наявності асоціації патогенних мікроорганізмів з грибами *Candida* - IV ступенів.

При перенесеній важкій формі COVID-19 відбуваються суттєві відхилення в мікробіоценозі ротової порожнини. Значні порушення в мікроекології СОПР, розвиток дисбактеріозу III-IV є ознаками істотного зниження захисних бар'єрних властивостей СОПР. Інтенсивний ріст патогенних та умовно-патогенних нерезидентних мікроорганізмів та зниження кількості аутохтонної мікрофлори є несприятливою прогностичною ознакою перебігу захворювання. Збільшення кількості умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів супроводжується зростанням «quorum sensing», що стимулює прояв їх

патогенних властивостей та спричиняє ураження слизової оболонки порожнини рота.

Отже, в результаті вивчення колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, у анамнезі яких COVID-19, виявлено істотні зміни, внаслідок чого порушується бар'єрна функція епітелію СОПР. Так, нами встановлено, що в постковідний період розвиток дисбактеріозу I-III ступенів є ознаками істотного зниження захисних бар'єрних властивостей СОПР. Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що такі процеси можуть бути спричинені взаємо обумовлюючим впливом гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, а також результатом медикаментозного лікування, що, очевидно, призводить до дисбіотичних порушень, сприяючи виникненню та обтяженню стоматологічних захворювань.

За час пандемії COVID-19 було проведено велику кількість клінічних досліджень, значна частина з яких присвячена постковідному синдрому [26, 27, 28]. В 2021 році глобальний систематичний огляд, проведений дослідниками Стенфордського університету, повідомив, що широкий спектр симптомів зберігається у понад 70 % пацієнтів із COVID-19 через кілька місяців після одужання від початкової фази захворювання. Постковідний синдром може впливати майже на будь-яку систему органів із наслідками, в тому числі призводячи до змін в стані здоров'я порожнини рота [29]. Є повідомлення про те, що основні важкі симптоми COVID-19 обумовлені імунним ураженням, а не тільки впливом самого вірусного навантаження. Активація вірусом системи протеолізу та пошкодження клітин ендотелію капілярів призводить до підвищеної проникливості судин, крововиливів і додаткового пошкодження тканин.

Більшість вірусів, будучи інфекційними агентами чи антигенами, можуть викликати захворювання органів ротової порожнини. Встановлено, що захворювання органів порожнини рота визначаються індукованими зовнішніми факторами, в тому числі інфекційними, та системними внутрішніми факторами, в першу чергу реактивністю організму, станом імунної системи. Слизова оболонка порожнини рота внаслідок свого

топографічного положення першою піддається постійному антигенному навантаженню та забезпечує місцевий імунітет ротової порожнини, зокрема за рахунок вмісту численних захисних факторів у змішаній слині [30]. В дослідженні Langalia A. та співавт. [31] вказується, що на ранній фазі зараження SARS-CoV-2 слина також мала позитивний результат, отже може служити джерелом передачі інфекції. Роль слини розглядають не лише у передачі збудника COVID 19, а й ролі її в діагностиці захворювання та як біомаркера. Автори показали, що слина може бути надійним і фінансово доступним варіантом як для тестування вірусних титрів, так і для маркування біоаналітів завдяки її сприятливій специфічності та результатам чутливості, про які повідомляється в більшості досліджень.

Azzi та співавт. [32] запропонували використовувати для виявлення SARS-CoV-2 змішану слину як діагностичний зразок, що має численні переваги. Слина виробляється слинними залозами, які знаходяться поза дихальними шляхами, аналізувати її можна за допомогою стандартних або експрес-тестів молекулярної біології. Багатообіцяюча роль слини в діагностиці інфекції SARS-CoV-2 підкреслюється появою нових технологій, заснованих на аналізі латерального потоку, який виявляє присутність вірусу шляхом ідентифікації спайкового білка в слині протягом кількох хвилин. Описуються також неінвазивні аналізи на основі спектроскопії раманівського розсіювання для швидкого та чутливого виявлення патогенів - РНК-вірусів у слині з використанням аналітичного інструмента на основі графічного інтерфейсу користувача «RNA Virus Detector» [33]. Ця концептуальна основа для виявлення РНК-вірусів у слині може стати основою для широкого застосування.

Langford та співавт. [28], які вивчали поширеність бактеріальної інфекції серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, встановили, що бактеріальні ко-патогени зазвичай виявляються при вірусних респіраторних інфекціях і є важливими причинами захворюваності та смертності. При важких випадках захворювання, як правило, спостерігається зниження кількості лімфоцитів, підвищення кількості лейкоцитів і

співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, а також нижчий відсоток моноцитів, еозинофілів і базофілів. Більшість важких випадків продемонстрували підвищений рівень біомаркерів, пов'язаних з інфекцією, та запальних цитокінів [34]. Langalia A. та співавт. [35] було досліджено порівняння методів збору зразків, таких як мазки з носоглотки та ротоглотки, зі слиною та діагностичні властивості слини, роль рецепторів АПФ 2, здатність до утворення антитіл та противірусні властивості.

В постковідний період у багатьох пацієнтів розвивається виражений астеничний синдром, який значно погіршує їхню якість життя й істотно знижує працездатність. Найчастішою причиною цього є масивне медикаментозне навантаження під час лікування COVID-19, тривалий і виснажливий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітними розладами, супутні захворювання. За останній рік було проведено багато клінічних випробувань або досліджень, які підтверджують або спростовують ефективність певних протизапальних препаратів у лікуванні COVID-19, включаючи глюкокортикоїди, антагоністи ІЛ-6, інгібітори ІЛ-1, інгібітори кінази, нестероїдні протизапальні засоби та інші [36]. Останні дослідження показали, що лікарські препарати, які застосовуються для лікування хворих на COVID, посилюють регуляцію рецептора ангіотензинперетворюючого фермента типу 2 (АПФ-2), який вірус SARS-CoV-2 використовує для входу в клітини хазяїна [37]. Нещодавно АПФ-2 був ідентифікований як рецептор SARS-CoV-2, який дозволяє потрапляти коронавірусам (SARS-CoV-2 та SARS-CoV) у клітини людини та забезпечує критичний зв'язок між імунітетом і запаленням [36, 38].

Для лікування гіпертермії при вірусних інфекціях, в тому числі й при COVID-19, використовують нестероїдні протизапальні засоби (39). В огляді NSAID [40] наводяться дані про те, що, хоч протизапальна дія НПЗП зменшує гострі симптоми, проте дані препарати можуть або не впливати, або погіршувати довгострокові результати лікування. Експериментальні дані свідчать про те, що нестероїдні протизапальні засоби

порушують внутрішні функції нейтрофілів, їх залучення до вогнища запалення та зникнення запальних процесів після гострого бактеріального зараження. В дослідженні Voirit G. та співавт. [41] висловлена тимчасова імунологічна гіпотеза, яка підтверджує зв'язок між прийомом нестероїдних протизапальних засобів і ускладненим перебігом COVID-19, хоч механізм його досі залишаються невизначеними. Щодо застосування азитроміцину - антибіотика широкого спектра дії з групи макролідів, разом із гідроксихлорохіном при COVID-19, то на сьогодні існує недостатньо доказів їх ефективності, або ж докази суперечливі [41]. Не виключено, що азитроміцин, який має високу активність проти численних мікроорганізмів, може призводити до дисбіотичних порушень, зокрема й в порожнині рота.

Важливим для моніторингу COVID-19 та інших можливих вірусно-бактеріальних станів може стати відстеження динамічних змін антитіл проти SARS-CoV-2. Li K. та співавт. [42] повідомляють, що відсутність достатньої кількості антитіл проти SARS-CoV-2 може зробити пацієнтів сприйнятливими до повторного зараження, а також призвести до зниження загальної опірності організму, так як імунна система пацієнтів є відносно слабкою. У дослідженні Sohn Y та співавт. [43] показано, що наявність життєздатного вірусу в помірно симптоматичних пацієнтів на пізній стадії захворювання, що робить їх сприйнятливими до інших збудників вірусно-бактеріальної природи. Hossain M. M. та співавт. [44]

наголошують на необхідності визнати складну природу тривалого COVID-19, «довгого хвоста» захворювань, пов'язаних із COVID-19.

Довгострокові наслідки коронавірусної хвороби, відомої як «тривалий COVID», стали сьогодні глобальною проблемою охорони здоров'я. Подальші дослідження постковідного синдрому допоможуть краще зрозуміти природу взаємодії вірусу та хазяїна в патогенезі COVID-19, і скеровувати зусилля на оцінку виявлених порушень та їх лікування. Проведені дослідження свідчать про необхідність міждисциплінарних підходів і дій для усунення негативних наслідків у здоров'ї, пов'язаних із тривалим перебігом COVID і постковідним синдромом.

Висновок

Оцінка стану бар'єрної функції слизової порожнини рота пацієнтів дозволить клініцисту розглянути порушення в колонізаційній резистентності слизової оболонки порожнини рота постковідного синдрому як фактора, що взаємо обумовлює перебіг поєднаної патології. Отримані результати диктують необхідність розробки та впровадження в клінічну практику алгоритму обстеження стоматологічного хворого із постковідним синдромом. Відновлення та підтримання функціонування нормальної мікрофлори СОПР сприятиме нормалізації показників місцевого та загального імунітету.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть направлені на вивчення стану місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів, в анамнезі яких гостра респіраторна хвороба COVID-19.

Список літератури

1. Постанова Кабінет Міністрів України від 20 травня 2020 р. № 392 «Про встановлення карантину з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та етапів послаблення протиепідемічних заходів». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/392-2020-%D0%BF#Text>
2. Lau SK, Woo PC, Huang KY, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Natl Acad Sci, 2005;102(39):14040-5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
3. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a new coronavirus from a person with

- pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
4. Perlman S. Another decade, another coronavirus. N. Engl. J. Med. 2020;382(8):760-2. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
5. Hui DS, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infect Dis Clin. 2019;33(4):869-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
6. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

7. Ciceri F, Beretta L., Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *J. Austral. Acad. Critical Care Med.*, 2020, N 22(2):95-7. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/>
8. Гударян АА, Машенко ІС, Шандыба СІ. Генерализованный пародонтит у больных сахарным диабетом 2 типа. Lambert Academic Publishing. Днепр. 2020. 157 с. Режим доступа: <https://repo.dma.dp.ua/4061/2/МОНОГРАФИЯ%20Гударян.pdf>
9. Бойченко ОМ. Стан мікроциркуляції та регіонарної гемодинаміки тканин пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті у хворих на ішемічну хворобу серця // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;15-4(52):5-11. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_4_2
10. Онищенко ВС, Овчаренко ОМ, Дорошенко ОМ, та ін. Особливості показників мікроциркуляції клінічно здорових тканин пародонта та при пародонтитах різного ступеня тяжкості за даними ЛДФ. Мат. конф. «УЗД неотложных состояний». Судак, 2007. Режим доступа: <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zjizdiv/sudak-2007-uzd-neotlozhnykh-sostojanii/osoblivosti-pokaznikov-mikrocirkuljaciji-klinichno-zdorovikh-tkanin-parodonta-ta-pri-parodontitakh-riznogo-stupenja-tjazhkosti-za-danimi-ldf/>
11. The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Rapid Review of Aerosol Generating Procedures in Dentistry. Published 2020-2021. Available: <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/covid-19-practice-recovery/rapid-review-of-agps/>
12. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
13. Swaminathan Y, Thomas T, Muralidharan J. The efficacy of preprocedural mouth rinse of 0.2percent chlorhexidine and commercially available herbal mouth rinse containing salvadora persica in reducing the bacterial load in saliva and aerosol produced during scaling. *Asian J Pharm Clin Res.* 2014;7:71-4. Available: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/798>
14. Nibali L, Ide M, Ng D, Buontempo Z, Clayton Y, Asimakopoulou K. The perceived impact of Covid-19 on periodontal practice in the United Kingdom: A questionnaire study. *J Dent.* 2020;102:103481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103481>
15. Tolly W. Protecting our Health Our response in Wales to the first phase of COVID-19 Chief Medical Officer for Wales SPECIAL REPORT. The standard surgical procedure for dental treatment of patients other than COVID-19 is in Wales. Available: <https://www.gov.wales/sites/default/files/publications/2021-01/chief-medical-officer-for-wales-special-report.pdf>
16. Sadun AS, Taiyeb-Ali TB, Fathilah AR, Himratul-Aznita WH, Saub R. Effectiveness of Pre-Procedural Rinsing with Essential Oils-Based Mouthrinse to Reduce Aerosol Contamination of Periodontitis Patients. *Sains Malaysiana.* 2020;49:139-43. DOI: <https://doi.org/10.17576/jsm-2020-4901-17>
17. Santosh TS, Parmar R, Anand H, Srikanth K. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. 2020;17;12(4):e7708. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.7708>
18. Johnson IG, Jones RJ, Gallagher JE, Wade WG, Al-Yaseen W, Robertson M, McGregor S, et al. Dental periodontal procedures: a systematic review of contamination (splatter, droplets and aerosol) in relation to COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00070-9>
19. Takefuji Y. COVID and perio. *Br Dent J* 234, 197 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5585-3>
20. Baima G, Marruganti C, Sanz M, Aimetti M, Romandini M. Periodontitis and COVID-19: biological mechanisms and meta-analyses of epidemiological evidence. *J Dent Res* 2022; 101: 1430-1440. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345221104725>
21. Marouf N, Cai W, Said K N, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021;48:483-491. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
22. Tamimi F, Altigani S, Sanz M. Periodontitis and coronavirus disease 2019. *Periodontol* 2000 2022; 89: 207-214. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12434>
23. Mishra S, Gupta V, Rahman W, Gazala M P, Anil S. Association between periodontitis and COVID-19 based on severity scores of HRCT chest scans. *Dent J Basel.* 2022; DOI: <https://doi.org/10.3390/dj1006010>
24. Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the severity of COVID-19? *Evid Based Dent* 2021; 22: 66-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0179-x>
25. Савичук НО, Трубка ІА, Россоха ЗІ, Киряченко СІ. Колонізаційна резистентність порожнини рота. *Укр.мед.часопис*, 2018;3(125):V-VI. Режим доступа: <https://www.umj.com.ua/article/39590/kolonizacijna-rezistentnist-porozhnini-rota>
26. Living with COVID-19: A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called long COVID). National Institute for Health Research. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>. Accessed Nov. 10, 2020.
27. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Accessed Oct. 20, 2021.
28. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
29. Stanford University Global Systematic Review (2021). Режим доступа: <https://med.stanford.edu/covid19/research.html>
30. Гевкалюк НО, Сидлярчук НІ, Пинда МЯ, Пудяк ВЕ, Крупей ВЯ. Состояние неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта при

- гриппозном стоматите у детей в концепции общности MALT-системы. Georgian Medical News, 2018;7-8 (280-281):34-40.
31. Langalia A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. J Family Med Prim Care, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1567_21
32. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d' Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic salivary tests for SARS-CoV-2. J Dent Res, 2021;100(2):115-123. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520969670>
33. Desai S, Mishra SV, Joshi A, Sarkar D, Hole A, Mishra R, Dutt S, Chilakapati MK, Gupta S, Dutt A. Raman spectroscopy-based detection of RNA viruses n saliva: A preliminary report. J Biophotonics. 2020;13(10):e202000189. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000189>
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis, 2020;28;71(15):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
35. Langalia A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. J Family Med Prim Care, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1567_21
36. Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y, Zeng X, Zhang S. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. Clin Immunol, 2022;239:109022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109022>
37. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ. et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Circ. Res, 2020;8. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
38. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. Hypertension. 2020;25. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
39. Zastosuvannya likiv pry COVID-19. Spetsproekt Derzhavnoho ekspertnoho tsentru MOZ. [The use of drugs in COVID-19. Special project of the State Expert Center of the Ministry of Health]. Retrieved from <http://covid19.dec.gov.ua>
40. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE Evidence review. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>
41. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. J Clin Med, 2019;8(6):786. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8060786>
42. Li K, Huang B, Wu M et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. Nat Commun. 2020;11:6044. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>
43. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, Hyun JH, Baek YJ, Cho Y, Kim JH, Ahn JY, Choi JY, Yeom JS. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. J Clin Med. 2020;9(9):2924. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092924>
44. Hossain MM, Das J, Rahman F, Nesa F, Hossain P, Islam AMK, Tasnim S, Faizah F, Mazumder H, Purohit N, Ramirez G. Living with "long COVID": A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. PLoS One. 2023;18(2):e0281884. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281884>

Отримано: 17.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

N. A. Gevkaliuk
gevkalyuk@tdmu.edu.ua

THE STATE OF THE BARRIER FUNCTION OF THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE OF COVID-19

ABSTRACT. The entrance gate for the SARS-CoV virus is the system of mucous membranes of the upper respiratory tract and oral cavity, which creates the first line of defense of the body against the invasion of foreign agents.

Objective to the study is the nature of insemmination of the oral mucosa, the density of bacterial population and the adsorption capacity of the buccal epithelium in the post-covid period.

Materials and methods. 162 patients who suffered acute respiratory disease of COVID-19 took part in the study, including 54 people. - light form, 69 people. - of medium difficulty and 39 persons. - heavy form. The control group consisted of 30 healthy patients. The clinical and laboratory examination was conducted on the basis of the dental department of the University Hospital of Ternopil during 2020-2022.

The results. In patients with a history of a mild form of COVID-19, there is only a quantitative increase in the autochthonous microflora. The colonization index of the buccal epithelium is lower (1.54 ± 0.09) um. units, than in patients of the control group. In patients with a medium-severe form, there are qualitative and quantitative

changes in the microflora of the oral cavity, pathogenic and opportunistic microorganisms are often released in large quantities. The colonization index decreases to 1.23 ± 0.01 um. With a severe form of COVID-19, significant changes in the microecology of the mucous membrane are observed - a decrease in the colonization index to 0.57 units. and significant deviations in the character of the microflora, a feature of which was the presence of associations of pathogenic microorganisms. Significant disturbances in the microecology of the mucous membrane of the oral cavity, the development of grade III-IV dysbacteriosis are signs of a significant decrease in the protective barrier properties of the mucous membrane.

Conclusions. The intensive growth of pathogenic and conditionally pathogenic non-resident microorganisms is accompanied by the growth of "quorum sensing", which stimulates the manifestation of their pathogenic properties and reduces the barrier function of the mucous membrane of the oral cavity. The obtained results of the assessment of the state of the barrier function of the oral mucosa, the detected violations in the colonization resistance of the oral mucosa of the post-covid syndrome dictate the need to develop and implement in clinical practice an algorithm for the examination of a dental patient with post-covid syndrome.

Key words: oral cavity, mucous membrane, buccal epithelium, natural colonization, postcovid period

For citation: Gevkaliuk NA. THE STATE OF THE BARRIER FUNCTION OF THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE OF COVID-19. Actual problems of modern medicine. 2023;11:3-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-01> (in Ukrainian)

Information about author

Nataliia Alexandrivna Gevkaliuk, MD, PhD, Professor, Professor Department of Paediatric Dentistry, Ivan Horbachevsky

Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine, 1 Maydan Voli, Ternopil, 46001, Ukraine, e-mail: gevkalyuk@tdmu.edu.ua.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-4616>

References

- Postanova Kabinet Ministriv Ukrainy vid 20 travnia 2020 r. № 392 «Pro vstanovlennia karantynu z metoiu zapobihannia poshyrenniu na terytorii Ukrainy hostroi respiratornoi khvoroby COVID-19, sprychynenoi koronavirusom SARS-CoV-2, ta etapiv poslablennia protyepidemiichnykh zakhodiv». [in Ukrainian]. Available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/392-2020-%D0%BF#Text..>
- Lau SK, Woo PC, Huang KY, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Natl Acad Sci. 2005;102(39):14040-5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
- Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a new coronavirus from a person with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- Perlman S. Another decade, another coronavirus. N. Engl. J. Med. 2020;382(8):760-2. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Hui DS, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infect Dis Clin. 2019;33(4):869-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. J. Austral. Acad. Critical Care Med., 2020;22(2):95-7. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/>
- Hudarian AA, Mashchenko YS, Shandyba SY. Heneralizovannii parodontyt u bolnykh sakharnym dyabetom 2 typu. Lambert Academic Publishing. Dnepr. 2020;157 s. [in Ukrainian]. Available: <https://repo.dma.dp.ua/4061/2/МОНОГРАФІЯ%20Гударьян.pdf>
- Boichenko OM. Stan mikrotsyrkuliatsii ta rehionarnoi hemodynamiky tkanyn parodonta pry khronichnomu heneralizovanomu parodontyti u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia. Aktualni problemy suchasnoi medytyny. 2015;15-4(52):5-11. [in Ukrainian]. Available: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_4_2
- Onyshchenko VS, Ovcharenko OM, Doroshenko OM, ta in. Osoblyvosti pokaznykiv mikrotsyrkuliatsii klinichno zdorovykh tkanyn parodonta ta pry parodontytakh riznoho stupenia tiazhkosti za danymi LDF //Mat. konf. «UZD neotlozhnykh sostoiyaniy», Sudak, 2007. [in Ukrainian]. Available: <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zijdiv/sudak-2007-uzd-neotlozhnykh-sostojanii/osoblyvosti-pokaznykiv-mikrocirkuljacii-klinichno-zdorovykh-tkanin-parodonta-ta-pri-parodontitakh-riznoho-stupenja-tiazhkosti-za-danimi-ldf/>
- The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Rapid Review of Aerosol Generating Procedures in Dentistry. Published 2020-2021. Available: <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/covid-19-practice-recovery/rapid-review-of-agps/>
- WHO-convended Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convended-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
- Swaminathan Y., Thomas T., Muralidharan J. The efficacy of preprocedural mouth rinse of 0.2percent chlorhexidine and commercially available herbal mouth rinse containing salvadora persica in reducing the bacterial load in saliva and aerosol produced during scaling. Asian J Pharm Clin Res. 2014;7:71-4. Available: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/798>
- Nibali L, Ide M, Ng D, Buontempo Z, Clayton Y, Asimakopoulou K. The perceived impact of Covid-19 on periodontal practice in the United Kingdom: A questionnaire study. J Dent. 2020;102:103481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103481>
- Tolly W. Protecting our Health Our response in Wales to the first phase of COVID-19 Chief Medical Officer for Wales SPECIAL REPORT. The standard surgical procedure for dental treatment of patients other than COVID-19 is in Wales. Available: <https://www.gov.wales/sites/default/files/publications/2021-01/chief-medical-officer-for-wales-special-report.pdf>
- Sadun AS, Taiyeb-Ali TB, Fathilah AR, Himratul-Aznita WH, Saub R. Effectiveness of Pre-Precedural Rinsing with Essential Oils-Based Mouthrinse to Reduce Aerosol Contamination of Periodontitis Patients. Sains Malaysiana. 2020;49:139-43. DOI: <https://doi.org/10.17576/jsm-2020-4901-17>
- Santosh TS, Parmar R, Anand H, Srikanth K. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. 2020;17;12(4):e7708. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.7708>
- Johnson IG, Jones RJ, Gallagher JE., Wade WG, Al-Yaseen W, Robertson M, McGregor S, et al. Dental periodontal procedures: a systematic review of contamination (splatter, droplets and aerosol) in relation to COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00070-9>
- Takefuji Y. COVID and perio. Br Dent J. 2023;234:197. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5585-3>
- Baima G, Marruganti C, Sanz M, Aimetti M, Romandini M. Periodontitis and COVID-19: biological mechanisms and meta-analyses of epidemiological evidence. J Dent Res 2022;101:1430-1440. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345221104725>
- Marouf N, Cai W, Said K N, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. J Clin Periodontol 2021;48:483-491. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>

22. Tamimi F, Altigani S, Sanz M. Periodontitis and coronavirus disease 2019. *Periodontol* 2000. 2022;89:207-214. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12434>
23. Mishra S, Gupta V, Rahman W, Gazala MP, Anil S. Association between periodontitis and COVID-19 based on severity scores of HRCT chest scans. *Dent J Basel* 2022; DOI: <https://doi.org/10.3390/dj1006010>
24. Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the severity of COVID-19? *Evid Based Dent* 2021; 22: 66-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0179-x>
25. Savychuk NO, Trubka IA, Rossokha ZI, Kyriachenko SP. Kolonizatsiina rezystentnist porozhnyny rota. *Ukr.med.chasopys*. 2018;3(125):V-VI. [in Ukrainian]. Available: <https://www.umj.com.ua/article/39590/kolonizacijna-rezistentnist-porozhnini-rota>
26. Living with COVID-19: A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called long COVID). National Institute for Health Research. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>. Accessed Nov. 10, 2020.
27. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Accessed Oct. 20, 2021.
28. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
29. Stanford University Global Systematic Review (2021). Режим доступу: <https://med.stanford.edu/covid19/research.html>
30. Hevkaliuk NO, Sydliaruk NY, Pynda Mfa, Pudiak VE, Krupei Vla. Sostoianye nespetsyfycheskoi rezystentnosti slyzystoi obolochky polosty rta pry hryppoznom stomatyte u detei v kontseptsyyi obshchnosti MALT-systemy. *Georgian Medical News*, 2018;7-8 (280-281):34-40.
31. Langua A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. *J Family Med Prim Care*, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1567_21
32. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic salivary tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res*, 2021;100(2):115-123. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520969670>
33. Desai S, Mishra SV, Joshi A, Sarkar D, Hole A, Mishra R, Dutt S, Chilakapati MK, Gupta S, Dutt A. Raman spectroscopy-based detection of RNA viruses n saliva: A preliminary report. *J Biophotonics*. 2020;13(10):e202000189. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000189>
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020;28(71(15):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
35. Langua A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. *J Family Med Prim Care*, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1567_21
36. Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y, Zeng X, Zhang S. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. *Clin Immunol*, 2022;239:109022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109022>
37. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res*, 2020;8. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
38. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;25. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
39. Zastosuvannya likiv pry COVID-19. Spetsproekt Derzhavnoho ekspertnoho tsentru MOZ. [The use of drugs in COVID-19. Special project of the State Expert Center of the Ministry of Health]. Retrieved from <http://covid19.dec.gov.ua>
40. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE Evidence review. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>
41. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*, 2019;8(6):786. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8060786>
42. Li K, Huang B, Wu M et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11:6044. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>
43. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, Hyun JH, Baek YJ, Cho Y, Kim JH, Ahn JY, Choi JY, Yeom JS. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med*. 2020;9(9):2924. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092924>
44. Hossain MM, Das J, Rahman F, Nesa F, Hossain P, Islam AMK, Tasnim S, Faizah F, Mazumder H, Purohit N, Ramirez G. Living with "long COVID": A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281884. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281884>

Received: 17.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.**Конфлікт інтересів:** відсутній.