

Перспективы применения цетилпиридиния хлорида в современной медицинской практике (обзор литературы)

Ножкина Н. Н.

старший преподаватель, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет

Абдукадырова А. Р.

студентка, фармацевтический факультет

Ножкина Е. А.

студентка, фармацевтический факультет

Дворская О. Н.

д.фарм.н., доцент, заведующий, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Дворская Оксана Николаевна; **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В настоящее время активно ведутся поиски антисептических средств, в том числе в связи с распространением вируса SARS-CoV-2. Одним из перспективных антисептиков является цетилпиридиния хлорид (ЦПХ). Проведенный публикационный анализ базы данных Pubmed дает общие представления о применении ЦПХ в современной медицинской практике в качестве антибактериального, противогрибкового и противовирусного агента в составе различных лекарственных средств и продуктов для стоматологии.

Ключевые слова: антисептики, цетилпиридиния хлорид, антимикробная активность, противовирусное действие

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-56-64

Для цитирования: Ножкина Н. Н., Абдукадырова А. Р., Ножкина Е. А., Дворская О. Н. Перспективы применения цетилпиридиния хлорида в современной медицинской практике (обзор литературы). *Медицина* 2022; 10(2): 56-64.

Введение

Одной из проблем общественного здравоохранения является поиск и изучение активных соединений, обладающих антисептическими свойствами. Термин антисептики (в переводе с греческого: *anti* – против; *septicus* – гнилостный) применяют к группе лекарственных средств, которые могут устранять патогенные микроорганизмы местно на поверхности тела или в его полостях, а также в желудочно-кишечном тракте или мочевыводящих путях. Антисептики должны иметь широкий спектр антибактериального, противогрибкового и противовирусного действия, эффективно уничтожать резистентных возбудителей инфекционных заболеваний [2].

В литературных источниках описано достаточно большое количество антисептических средств, веществ как неорганического, так и органического строения. Одна из перспективных групп антисептиков представлена поверхностно-активными веществами (ПАВ). Мировое производство ПАВ составляет до 3 кг на душу населения в год, их используют как моющие и чистящие вещества, в медицине их применяют в качестве дезинфицирующих и антисептических средств.

Одна из групп катионных ПАВ представлена четвертичными аммониевыми соединениями, которые показывают высокую эффективность в антимикробной терапии.

Характеристики и применение препарата

ЦПХ впервые описан еще в 1939 году, представляет собой четвертичное аммониевое соединение, растворимое в воде, не окисляет и не вызывает коррозии, а также обладает высокой катионной активностью при нейтральном значении pH. Его гидрофильно-липофильный баланс составляет 15-16. Проявляет противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, проявляет противогрибковую активность, эффективен в отношении некоторых вирусов [1].

ЦПХ – моногидрат-1-гексодецилпиридиния хлорид – гетероароматическая соль аммония, состоит из пиридинового цикла и 16-углеродной алкильной цепи. Дифильное строение молекулы ЦПХ обуславливает его поверхностную активность, а также и его антимикробные свойства. Методом микроэлектрофореза показано, что молекулы ЦПХ адсорбируются на клеточной мембране микроорганизма, связываются с компонентами цитоплазматической мембраны, уменьшают ее заряд, что приводит к нарушению ее проницаемости, что в итоге приводит к гибели микроорганизма [3].

В качестве антисептика ЦПХ в форме таблеток для рассасывания и пастилок достаточно давно применяют в ЛОР-практике при симптоматическом лечении простудных заболеваний. Также ЦПХ назначают в качестве антисептика в стоматологической практике и в детской практике в виде геля, спрея, таблеток или пастилок с фруктовым вкусом при лечении и профилактике ЛОР-заболеваний.

Согласно имеющимся научным данным, ЦПХ является одним из наиболее часто используемых антисептиков в стоматологической практике. Он входит в состав широкого спектра безрецептурных препаратов по уходу за полостью рта, таких как жидкости для ополаскивания рта, зубные пасты, стоматологические гели, пленки и другие.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что применение 0,05% или 0,075% ополаскивателей на основе ЦПХ губительно воздействуют на содержащую патогенные микроорганизмы биопленку. ЦПХ прочно связывается с

экзополисахаридами матрикса биопленки, вследствие чего происходит разрушение матрикса, уменьшается число бактерий зубного налета, устраняется наддесневой налет, что приводит к улучшению здоровья десен [8,17,20].

В стоматологической практике ЦПХ также применяется и в составе пломбировочных материалов. Исследование группы авторов [14], которое было выполнено путем добавления ПАВов – бензалкония хлорида и ЦПХ в два стеклоиономерных цемента показало, что высвобождение действующих веществ, которое оценивали по хлорид-иону, является линейным к увеличению концентрации растворов исследуемых веществ. Добавление противомикробных препаратов приводит к улучшению характеристик герметиков корневых каналов.

Наое Т. с соавторами предложили кондиционер, содержащий ЦПХ в сочетании с монтмориллонитом. В условиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что разработанный кондиционер обладает не только антимикробными свойствами в отношении *C. albicans* и *S. aureus*, но и теми же механическими свойствами и биосовместимостью, что и схожие кондиционеры. Эксперименты на животных показали, что воспалительные реакции на слизистой оболочке полости рта при этом не наблюдались [13].

Также было проведено исследование влияния ЦПХ и цинка хлорида на рост бактериальных штаммов, которые, как известно, участвуют в развитии периимплантного заболевания и галитоза. Исследование указывает на возможность синергетического эффекта ЦПХ и цинка хлорида и совместного их применения в лечении заболеваний полости рта [9].

Внутриканальные лекарственные средства вводятся в корневые каналы с целью ограничения повторного роста бактерий и обеспечения непрерывной дезинфекции. Так проведенные исследования показывают, что добавление низких концентраций ЦПХ к стеклоиономерным цементам приводит к высокой антибиотической активности относительно флуконазол-резистентной *Candida dubliniensis* без потери первоначальных микромеханических и гипоаллергенных свойств цементов. Учитывая спрос на биоматериалы с антибактериальной активностью, этот новый биоматериал потенциально может улучшить классический иономерный цемент, применяемый во многих областях стоматологии [6].

ЦПХ, добавляемый в зубные цементы, а также используемый в качестве ирригационного раствора, показал эффективность против ванкомицин-резистентных энтерококков, в частности, *Enterococcus faecalis*. В сравнении, повторное воздействие хлогексидина приводило к развитию резистентности, в то время как ЦПХ не вызывал такой реакции. Другим преимуществом эндодонтического применения ЦПХ перед хлогексидином является его ингибирующее действие на связывание липополисахарида с рецептором, участвующим в продукции воспалительных цитокинов [7].

В течение последнего десятилетия возрос интерес к использованию основ-носителей и агентов с пролонгированным высвобождением. В исследованиях Funk B. с соавт. [7] в условиях *in vitro* показаны антибактериальные и антибиопленочные эффекты наполнителей с пролонгированным высвобождением ЦПХ относительно *Enterococcus faecalis*. В сложных корневых каналах биопленки могут сохраняться в местах, которые не поддаются механическому воздействию и орошению. Длительная антибактериальная эффективность ЦПХ имеет основополагающее значение для клинического применения, поскольку поддержание чистоты и дезинфекции корневого канала после первоначального лечения до следующего визита является одной из основных задач эндодонтической терапии. По результатам исследования однократные дозы были способны ингибировать рост исследуемых микроорганизмов и образование биопленки в течение 7 недель. ЦПХ-наполнитель разрушил 50% зрелых 3-дневных биопленок *E. faecalis* всего за 2 часа, а 7-дневных биопленок менее чем за 24 часа. В течение следующих месяцев концентрации ЦПХ увеличивались и поддерживались за счет непрерывного высвобождения [7].

Также проведены исследования по разработке и исследованию антимикробных свойств модифицированной акриловой смолы с ЦПХ. Система с медленным высвобождением, включенная в акриловую смолу холодного отверждения, может преодолеть проблему ее низкой субстанциальности и подавить рост бактерий зубного налета. Наибольшее высвобождение антисептика наблюдалось на седьмой день с последующим уменьшением, антимикробная активность ЦПХ была прямо пропорциональна увеличению его концентрации [19].

Самостоятельное использование ополаскивателя для полости рта на основе ЦПХ, также может влиять не только на стоматологический статус, но и на общее состояние здоровья пациента. Jeffcoat и др. обнаружили, что беременные женщины с заболеваниями пародонта, полоскавшие рот дважды в день ополаскивателем, содержащим 0,07% ЦПХ, имели более низкую частоту преждевременных родов, по сравнению с контрольной группой пациентов, которым было предписано полоскать рот водой. У испытуемых, использовавших ополаскиватель, родились дети со значительно более высоким гестационным возрастом и массой тела по сравнению с контрольной группой [8].

Исследования последних лет показывают, что ЦПХ обладает избирательным прямым и опосредованным действием на вирусные патогены: прямое действие ЦПХ связано с проникновением его молекул через капсидную оболочку вируса; а не прямое воздействие ЦПХ обусловлено активацией синтеза альфа-интерферона, что приводит к стимуляции местного иммунитета.

Исследования, проведенные Alvarez D. et al. в 2020 году установили, что короткое, 10-минутное воздействие раствора ЦПХ на полость рта блокирует репликацию вируса простого герпеса человека в эпителиальных клетках и фибробластах десен [4].

Ранее было показано, что в условиях *in vitro* и *in vivo* ЦПХ обладает противовирусной активностью против вирусов гриппа с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC50) 5-20 мкг/мл посредством прямой атаки на вирусную оболочку, нарушая при этом ее целостность и морфологию [15].

В исследованиях Seo H.W. et al. [16] было показано, что ЦПХ ингибирует сборку капсида и приводит к снижению биогенеза вируса гепатита В, специфически взаимодействует с димерным вирусным нуклеокапсидным белком и по сравнению с другими ингибиторами обеспечивает значительно лучшее снижение количества частиц вируса гепатита В. Таким образом, ЦПХ является эффективным фармакологическим агентом, который может потенциально применяться при лечении гепатита В.

Результаты исследований последних лет, проведенные в условиях *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что ЦПХ может быть эффективен против оболочечных вирусов, таких как респираторно-синцитиальный вирус или коронавирусы. Проведенное Mukherjee P.K. et al. скрининговое клиническое исследование, показало, что пероральное местное введение ЦПХ было эффективным при снижении тяжести и продолжительности лечения инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, инфицированных такими вирусами, как грипп, коронавирус или риновирус [12].

ЦПХ инактивирует вирус благодаря своему лизосомотропному действию и разрушению капсида. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали деградацию липидного бислоя оболочки различных штаммов вируса гриппа, обработанных 0,005% раствором ЦПХ. В проведенном клиническом исследовании было отмечено, что группа испытуемых, которые использовали 0,1% раствор ЦПХ в течение 75 дней в форме спрея для полости рта, имела более низкую частоту вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Таким образом, предполагается, что ЦПХ может оказывать профилактическое воздействие на инфицирование, в частности, вирусом гриппа, аденовирусом, риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и коронавирусом. ЦПХ в концентрации 0,05-0,1% был рекомендован для использования в качестве ополаскивателя для пациентов перед пероральным лечением для снижения вирусной нагрузки SARS-CoV-2.

8 января 2020 года Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний новый коронавирус был официально объявлен возбудителем коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19). Термин COVID-19 включает респираторные состояния, которые варьируют от простуды до тяжелой пневмонии с респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком и полиорганной недостаточностью. Вирус SARS-CoV-2 является положительным одноцепочечным РНК-вирусом. На его сферической поверхности расположены шипообразные белки, придающие коронообразный вид. Капсид обеспечивает специфичность к вирусу, а внутреннее ядро обеспечивает инфицирование и содержит белки, связанные с жизненным циклом вируса (сборка, формирование оболочки и патогенез). Липидный бислой с гликопротеинами помогает вирусу идентифицировать клетку-хозяина и сливается с ее мембраной, пепломеры помогают в

связывании вируса с хозяином [11]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является клеточным рецептором для SARS-CoV-2, поэтому АПФ2-экспрессирующие клетки могут действовать как клетки-мишени и восприимчивы к инфекции. Распределение рецепторов АПФ2 в разных частях тела может указывать на возможные пути инфекции. Мембрана, связанная с АПФ2, обнаруживается в клетках различных тканей, включая ткани слизистой оболочки, десны, неороговевающий плоский эпителий и эпителиальные клетки языка и слюнных желез. Снижение оральной вирусной нагрузки может привести к снижению риска передачи вируса через капли слюны или аэрозоли и, следовательно, способствовать борьбе с пандемией. Существует достаточно доказательств *in vitro* в поддержку использования антисептиков для потенциального снижения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и других коронавирусов [11,18].

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании сравнивалась вирулицидная способность антисептиков, в том числе содержащих ЦПХ. Применение последнего было эффективно в инаktivации вирусной инфекции со снижением вирусной нагрузки на 99,9-99,99% даже при времени контакта 30 с. Вирусная нагрузка в слюне достоверно снижалась и этот эффект сохранялся в течение 6 часов [11].

Shen et al. [5] в 2019 идентифицировали 56 соединений, проявляющих противовирусную активность в отношении генно-инженерного человеческого CoV-OC43 (HCoV-OC43). ЦПХ проявлял противовирусную активность в отношении тяжелой формы CoV (MERS-CoV) и HCoV-NL63 со значением EC_{50} менее 5 мкм, что соответствует значению соединения, которое считалось эффективным. ЦПХ был оценен как девятый по значимости среди исследуемых соединений.

Ополаскиватели для полости рта, содержащие ЦПХ, рекомендованы Ассоциациями стоматологов Италии и Испании для применения перед стоматологическими процедурами для обеспечения минимальных стандартов безопасности и минимизации риска передачи SARS-CoV-2.

Несмотря на то, что ЦПХ включен в широкий спектр безрецептурных препаратов, проблема возникновения резистентности ЦПХ в отношении микроорганизмов еще недостаточно исследована [10].

Заключение

В настоящее время ведутся поиски активных антисептических средств. Одним из перспективных антисептиков является цетилпиридиния хлорид. Проведенный публикационный анализ базы данных Pubmed и РИНЦ дает общие представления о применении ЦПХ в современной медицинской практике в качестве антибактериального, противогрибкового и противовирусного агента в составе различных лекарственных средств.

Литература

1. Видаль. Справочник лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/204> (дата обращения 04.03.2022)
2. Голуб В.А. Асептика и антисептика. Волгоград: ВолГМУ, 2019. 85 с.
3. Лысак В.В. Микробиология. Минск: БГУ, 2007. 426 с.
4. Alvarez D.M., Duarte L.F., Corrales N., Smith P.C., González P.A. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Research*. 2020; 179: 104818, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104818
5. Carrouel F., Gonçalves L.S., Conte M.P., Campus G., Fisher J, et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *J Dent Res*. 2021; 100(2): 124-132. doi: 10.1177/0022034520967933
6. Ehrhardt A., Mandelli J.Z., Bérnago V., Lopes W., Donato R.K., Zanette R.A., Fuentefria A.M. Glass ionomer cement modified by a imidazolium salt: adding antifungal properties to a biomaterial. *Braz J Microbiol*. 2021; 52(3): 1347-1352, doi: 10.1007/s42770-021-00511-5
7. Funk B., Kirmayer D., Sahar-Heft S., Gati I., Friedman M., Steinberg D. Efficacy and potential use of novel sustained release fillers as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis* biofilm in vitro. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 190, doi: 10.1186/s12903-019-0879-1
8. Haraszthy V.I., Sreenivasan P.K. Microbiological and clinical effects of an oral hygiene regimen. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017; 8: 85-89, doi: 10.1016/j.conctc.2017.08.010
9. Kang J.H., Jang Y.J., Kim D.J., Park J.W. Antimicrobial effectiveness of cetylpyridinium chloride and zinc chloride-containing mouthrinses on bacteria of halitosis and peri-implant disease. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30(6): 1341-7, doi: 10.11607/jomi.3824
10. Mao X., Auer D.L. Buchalla W., Hiller K.A., Maisch T., Hellwig E., et al. 20. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(8): e00576-20, doi: 10.1128/AAC.00576-20
11. Mateos-Moreno M.V., Mira A., Ausina-Márquez V., Ferrer M.D. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. *J Hosp Infect*. 2021; 113: 30-43. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.004
12. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K., Arters K., Adkins I., Ghannoum M.A., Salata R.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 74, doi: 10.1186/s12879-016-2177-8
13. Naoe T., Hasebe A., Horiuchi R., Makita Y., Okazaki Y., Yasuda K., et al. Development of tissue conditioner containing cetylpyridinium chloride montmorillonite as new antimicrobial agent: Pilot study on antimicrobial activity and biocompatibility. *J Prosthodont Res*. 2020; 64 (4):436-443, doi: 10.1016/j.jpor.2019.12.002
14. Paunovska M.L., Coleman N.J., Stevanovic M.M., Dimkov A.G., Gabric D., Gjorgievska E.S. Effects of Addition of Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds into Root Canal Sealers. *Eur J Dent*. 2019;13(2): 243-247, doi: 10.1055/s-0039-1688524
15. Popkin D.L., Zilka S., Dimaano M., Fujioka H., Rackley C., Salata R., et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. 2017; 2(2): 252-269, doi: 10.20411/pai.v2i2.200
16. Seo H.W., Seo J.P., Cho Y., Ko E. et al. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Research*. 2019; 263: 102-111, doi: 10.1016/j.virusres.2019.01.004

17. Teng F., He T., Huang S., Bo C.P., Li Z., Chang J.L., Liu J.Q., Charbonneau D., et al. Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. *Int J Oral Sci.* 2016; 8(3): 182-90, doi: 10.1038/ijos.2016.18
18. Vergara-Buenaventura A., Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58(8): 924-927, doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.016
19. Verma T., Sharma P., Kumar P., Tyagi K., Bhatnagar S., Raza M. Evaluation of antimicrobial property of modified acrylic resin-containing cetylpyridinium chloride. *J Orthod Sci.* 2020; 9(1):1, doi: 10.4103/jos.JOS_6_19
20. Xiang J., Li H., Pan B., Chang J., He Y., He T., Strand R., Shi Y., Dong W. Penetration and bactericidal efficacy of two oral care products in an oral biofilm model. *Am J Dent.* 2018; 31(1): 53-60.

Prospects for the Use of Cetylpyridinium Chloride in Modern Medical Practice (Literature Review)

Nozhkina N. N.

Senior Lecturer, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy

Abdukadyrova A. R.

Student, Faculty of Pharmacy

Nozhina E. A.

Student, Faculty of Pharmacy

Dvorskaya O. N.

Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Corresponding Author: Dvorskaya Oksana; e-mail: dvoksnik@gmail.com

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Currently, the search for antiseptic agents is being actively conducted, including in connection with the spread of the SARS-CoV-2 virus. One of the promising antiseptics is cetylpyridinium chloride (CPC). The published analysis of the Pubmed database provides a general idea of the use of CPC in modern medical practice as an antibacterial, antifungal and antiviral agent in the composition of various medicines and products for dentistry.

Keywords: antiseptics, cetylpyridinium chloride, antimicrobial activity, antiviral effect

References

1. Vidal. Directory of medicines. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/204> Accessed: 04.03.2022.
2. Golub V.A. Aseptika i antiseptika. [Aseptics and antiseptics.] Volgograd: VolgSMU, 2019. (In Russ.)
3. Lysak V.V. Mikrobiologiya. [Microbiology.] Minsk: BGU, 2007. (In Russ.)
4. Alvarez D.M., Duarte L.F., Corrales N., Smith P.C., González P.A. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Research.* 2020; 179 :104818, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104818
5. Carrouel F., Gonçalves L.S., Conte M.P., Campus G., Fisher J, et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *J Dent Res.* 2021;100(2):124-132, doi: 10.1177/0022034520967933

6. Ehrhardt A., Mandelli J.Z., Bérghamo V., Lopes W., Donato R.K., Zanette R.A., Fuentefria A.M. Glass ionomer cement modified by a imidazolium salt: adding antifungal properties to a biomaterial. *Braz J Microbiol.* 2021; 52(3):1347-1352, doi: 10.1007/s42770-021-00511-5
7. Funk B., Kirmayer D., Sahar-Heft S., Gati I., Friedman M., Steinberg D. Efficacy and potential use of novel sustained release fillers as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis* biofilm in vitro. *BMC Oral Health* 2019;19(1):190, doi: 10.1186/s12903-019-0879-1
8. Haraszthy V.I., Sreenivasan P.K. Microbiological and clinical effects of an oral hygiene regimen. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017; 8: 85-89, doi: 10.1016/j.conctc.2017.08.010
9. Kang J.H., Jang Y.J., Kim D.J., Park J.W. Antimicrobial effectiveness of cetylpyridinium chloride and zinc chloride-containing mouthrinses on bacteria of halitosis and peri-implant disease. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30(6):1341-7, doi: 10.11607/jomi.3824.
10. Mao X., Auer D.L. Buchalla W., Hiller K.A., Maisch T., Hellwig E., et al. 20. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(8): e00576-20, doi: 10.1128/AAC.00576-20
11. Mateos-Moreno M.V., Mira A., Ausina-Márquez V., Ferrer M.D. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. *J Hosp Infect.* 2021; 113: 30-43, doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.004
12. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K., Arters K., Adkins I., Ghannoum M.A., Salata R.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 74, doi: 10.1186/s12879-016-2177-8
13. Naoe T., Hasebe A., Horiuchi R., Makita Y., Okazaki Y. Yasuda K., et al. Development of tissue conditioner containing cetylpyridinium chloride montmorillonite as new antimicrobial agent: Pilot study on antimicrobial activity and biocompatibility. *J Prosthodont Res.* 2020; 64 (4):436-443, doi: 10.1016/j.jpor.2019.12.002
14. Paunovska M.L., Coleman N.J., Stevanovic M.M., Dimkov A.G., Gabric D., Gjorgjevska E.S. Effects of Addition of Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds into Root Canal Sealers. *Eur J Dent.* 2019; 13(2): 243-247, doi: 10.1055/s-0039-1688524
15. Popkin D.L., Zilka S., Dimaano M., Fujioka H., Rackley C., Salata R., et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun.* 2017; 2(2): 252-269, doi: 10.20411/pai.v2i2.200
16. Seo H.W., Seo J.P., Cho Y., Ko E. et al. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Research.* 2019; 263: 102-111, doi: 10.1016/j.virusres.2019.01.004
17. Teng F., He T., Huang S., Bo C.P., Li Z., Chang J.L., Liu J.Q., Charbonneau D., et al. Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. *Int J Oral Sci.* 2016;8(3):182-90, doi: 10.1038/ijos.2016.18
18. Vergara-Buenaventura A., Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58(8): 924-927, doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.016
19. Verma T., Sharma P., Kumar P., Tyagi K., Bhatnagar S., Raza M.. Evaluation of antimicrobial property of modified acrylic resin-containing cetylpyridinium chloride. *J Orthod Sci.* 2020; 9(1):1, doi: 10.4103/jos.JOS_6_19
20. Xiang J., Li H., Pan B., Chang J., He Y., He T., Strand R., Shi Y., Dong W. Penetration and bactericidal efficacy of two oral care products in an oral biofilm model. *Am J Dent.* 2018; 31(1): 53-60.