

DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-139-146

УДК 616.31-02

МРНТИ 76.29.55

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****М.А. КУРМАНАЛИНА, А.А. ТАГАНИЯЗОВА, Г.К. ИСАЕВА,  
К.И. АЖЕНОВА**

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Курманалина М.А. – <https://orcid.org/0000-0002-6934-3541>Таганиязова А.А. – <https://orcid.org/0000-0003-3271-705X>Исаева Г.К. – <https://orcid.org/0000-0001-9683-2431>Аженова К.И. – <https://orcid.org/0000-0003-1099-6019>

## Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Kurmanalina MA, Taganiyazova AA, Isayeva GK, Azhenova KI. Etiopathogenetic aspects of origin and development recurrent aphthous stomatitis (literature review). West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):139–146. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-139-146

Курманалина МА, Таганиязова АА, Исаева ГК, Аженова КИ. Қайталанатын афтозды стоматиттің пайда болуы мен дамуының этиопатогенетикалық аспектілері (әдебиеттерге шолу). West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):139–146. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-139-146

Курманалина МА, Таганиязова АА, Исаева ГК, Аженова КИ. Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы). West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(3):139–146. DOI: 10.24412/2707-6180-2022-64-139-146

**Etiopathogenetic aspects of origin and development recurrent aphthous stomatitis (literature review)**

M.A.Kurmanalina, A.A.Taganiyazova, G.K.Isayeva, K.I.Azhenova

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) belongs to the group of chronic, inflammatory, ulcerative diseases of the oral mucosa. To date, the etiopathogenesis of this condition remains unclear; however, it is considered multifactorial. The results of ongoing research indicate that an important role in the development of the disease is played by genetically determined disorders of innate and acquired immunity. Factors that modify the immunological response in RAS include food allergies, vitamin and micronutrient deficiencies, hormonal and gastrointestinal disorders (eg, celiac disease, Crohn's disease, ulcerative colitis), certain viral and bacterial infections, mechanical trauma, and stress. Clinically, this condition manifests itself in three forms: small, large and herpetiform aphthae.

In this paper, we have presented the main etiopathogenetic factors of RAS with a special focus on the mechanisms of immune response modification. In addition, we discussed the most important clinical symptoms and types of RAS along with epidemiological data based on current medical literature reports.

**Keywords:** Recurrent aphthous stomatitis, etiopathogenesis, immunology, cytokines, oral pathology

**Қайталанатын афтозды стоматиттің пайда болуы мен дамуының этиопатогенетикалық аспектілері (әдебиеттерге шолу)**

M.A. Курманалина, А.А. Таганиязова, Г.К. Исаева, К.И. Аженова

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Қайталанбалы афтозды стоматит (ҚАС) ауыз қуысының шырышты қабығының созылмалы, қабыну, ойық жаралы аурулары тобына жатады. Бүгінгі күні бұл жағдайдың этиопатогенезі анық емес; дегенмен ол көп факторлы болып саналады. Ағымдағы зерттеулердің нәтижелері аурудың дамуында туа біткен және жүре пайда болған иммунитеттің генетикалық анықталған бұзылыстары маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. ҚАС кезінде иммунологиялық жауапты өзгертетін факторларға тамақ аллергиясы, витаминдер мен микроэлементтердің жетіспеушілігі, гормоналды және асқазан-ішек аурулары (мысалы, целиакия, Крон ауруы, ойық жаралы колит), кейбір вирустық және бактериялық инфекциялар, механикалық жарақаттар және стресс жатады. Клиникалық түрде бұл жағдай үш түрде көрінеді: кіші, үлкен және герпетиформды афталар.

Бұл жұмыста біз иммундық жауаптың модификациясының механизмдеріне ерекше назар аудара отырып, ҚАС негізгі этиопатогенетикалық факторларын ұсындық. Сонымен қатар, біз қазіргі медициналық әдебиеттер есептеріне негізделген эпидемиологиялық деректермен қатар, ҚАС-ның ең маңызды клиникалық белгілері мен түрлерін талқыладық.



Курманалина М.А.  
e-mail: kma9999@bk.ru

Received/  
Келін түсті/  
Поступила:  
10.08.2022

Accepted/  
Басылымға қабылданды/  
Принята к публикации:  
23.09.2022

ISSN 2707-6180 (Print)  
© 2021 The Authors  
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov  
Medical University

**Негізгі сөздер:** қайталанбалы афтозды стоматит, этиопатогенез, иммунология, цитокиндер, ауыз қуысының патологиясы

**Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы)**

М.А. Курманалина, А.А. Таганиязова, Г.К. Исаева, К.И. Аженова  
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова,  
Актобе, Казахстан

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) относится к группе хронических, воспалительных, язвенных заболеваний слизистой оболочки полости рта. До настоящего времени этиопатогенез этого состояния остается неясным, однако он считается многофакторным. Результаты проводимых в настоящее время исследований свидетельствуют о том, что важную роль в развитии заболевания играют генетически обусловленные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета. К факторам, модифицирующим иммунологический ответ при РАС, относятся: пищевая аллергия, дефицит витаминов и микроэлементов, гормональные и желудочно-кишечные расстройства (например, целиакия, болезнь Крона, язвенный колит), некоторые вирусные и бактериальные инфекции, механические травмы и стресс. Клинически это состояние проявляется в трех формах: малые, большие и герпетиформные афты.

В данной работе мы представили основные этиопатогенетические факторы РАС с особым акцентом на механизмы модификации иммунного ответа. Кроме того, мы обсудили важнейшие клинические симптомы и типы РАС вместе с эпидемиологическими данными, основанными на текущих отчетах медицинской литературы.

**Ключевые слова:** рецидивирующий афтозный стоматит, этиопатогенез, иммунология, цитокины, патологии полости рта

**Введение**

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) относится к группе хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР). Распространенность РАС в общей популяции колеблется от 5 до 25 %. В РК У 68,4% больных выявлено хроническое рецидивирующее течение хронического рецидивирующего афтозного стоматита с типичным болевым и парестетическим симптомами [1-5].

Наиболее характерным признаком заболевания является рецидивирующее появление одиночных или множественных болезненных эрозий и язв, появляющихся преимущественно на неприкрепленных участках слизистой оболочки рта, губ, щек и языка. Иногда поражения можно наблюдать на сильно кератинизированной слизистой оболочке неба и десен. Высыпания окружены характерным эритематозным ореолом и покрыты фиброзным налетом [6].

Принимая во внимание клинические особенности, можно выделить три основных типа рецидивирующих афт [7-10]:

- Малые афты (афты Микулича; MiRAS),
- Большие афты (афты Сеттона; MaRAS)
- Герпетиформные афты и (HeRAS).

Сравнение наиболее важных клинических признаков РАС, согласно их классификации, представлено в таблице 1.

Рецидивирующие афты, появляющиеся одновременно на слизистой оболочке полости рта и половых органах, являются одним из симптомов синдрома Бехчета, системного воспалительного заболевания с поздозрением на аутоиммунный фон [11-13].

Второе десятилетие жизни считается пиковым периодом возникновения РАС с первым эпизодом в детстве или на более поздних этапах жизни. Механизм развития того или иного типа РАС в зависимости от возраста больных до настоящего времени не ясен.

Хотя РАС обычно является распространенным заболеванием слизистой оболочки полости рта, герпетиформный тип наблюдается редко, что затрудняет сравнение встречаемости типов, так как большинство сообщений относятся к афтам Микулича и афтам Сеттона. Определенно показан более глубокий анализ в этом вопросе.

Как правило, тяжесть и частота эпизодов варьируются индивидуально, однако с возрастом она обычно уменьшается. [14, 15]. Меньшая частота РАС у пожилых людей по сравнению с молодыми пациентами может частично быть результатом возрастных изменений врожденных и адаптивных компонентов иммунной системы, описываемых как иммуносенесценция (старение иммунитета) и «воспалительное старение» [16, 17].

У пожилых людей хемотаксическая и фагоцитарная способность нейтрофилов снижается и происходит уменьшение доли обновленных Т-лимфоцитов по сравнению с их аналогами памяти [18, 19]. Помимо изменений в типах популяций, иммунные клетки также демонстрируют измененную продукцию цитокинов и реактивность, снижение пролиферативных ответов, дефекты передачи сигнала и снижение распознавания антигена [20, 21]. Распространенность аутоиммунных заболеваний у пожилых пациентов относительно низка также из-за возрастного увеличения периферических CD4 + CD25high FOXP3 + Т-регуляторных

таблица 1.

Тип афты	Размер (Ø мм)	Тип количества поражений	Глубина	Шрам	Продолжительность (дни)	Частота рецидивов (количество раз в год)	Частота распространения по сравнению с другими типами РАН (%)	Локализация
Афты Микулича	5–10	<10	Поверхностно	Нет	10–14	1–4	75–90	Неороговевающая СОПР. Часто: губы, щечные области, края языка
Афты Сеттона	>10	1–3	Глубоко	Да	>14	10–12	10–15	Ороговевающая и неороговевающая СОПР. Часто: мягкое небо
Герпетиформные афты	>10	>10	Поверхностно	Нет	10–14	10–12	5–10	Неороговевающая СОПР. Часто: дно полости рта, вентральная поверхность языка.

клеток [22]. В этот процесс может быть вовлечена и в развитии РАС.

Помимо возрастных различий в распространенности, данное состояние встречается в три раза чаще у белой расы, чем у афроамериканцев [23]. Кроме того, некурящие субъекты более склонны к развитию РАС по сравнению с курильщиками и потребителями бездымного табака [24]. Многие эпидемиологические исследования подтвердили более высокую заболеваемость РАС у людей с высоким социально-экономическим статусом [25]. Кроме того, женщины, по-видимому, подвержены более высокому риску развития заболевания по сравнению с мужчинами [23].

Этиопатогенез РАС до настоящего времени остается до конца неизученным. К потенциальным триггерным факторам относятся: генетическая предрасположенность, вирусные и бактериальные инфекции, пищевая аллергия, дефицит витаминов и микроэлементов, системные заболевания (например, целиакия, болезнь Крона, язвенный колит, СПИД), повышенный окислительный стресс, гормональные нарушения, механические травмы и тревожность. Недавно было предложено также атопическое происхождение состояния [26-30].

У генетически предрасположенных пациентов действие определенных триггерных факторов инициирует каскад провоспалительных цитокинов, направленных против отдельных участков слизистой оболочки полости рта. При микроскопическом исследовании области афты обнаруживается массивная лейкоцитарная инфильтрация, которая варьирует в зависимости от длительности и тяжести заболевания.

Генетическая предрасположенность.

Первые сообщения о роли генетической предрасположенности в развитии РАС относятся к середине 1960-х годов XX века. Роль генетических факторов в этиопатогенезе рецидивирующих афт была подтверждена в дальнейших исследованиях родственников и близнецов с РАС, где положительный семейный анамнез заболевания отмечался в 24-46 % случаев. Заболевание у родителей существенно влияет на риск развития РАС и течение заболевания у их детей — у пациентов с положительным семейным анамнезом по РАС отмечаются более частые рецидивы и более тяжелое течение заболевания по сравнению с лицами с отрицательным семейным анамнезом по РАС [23, 24].

Бактериальные и вирусные инфекции.

Среди потенциальных факторов, способных модифицировать иммунологический ответ и вызывать рецидивирующие афты у предрасположенных лиц, некоторые авторы называют бактериальные (*Helicobacter pylori*, *Streptococcus oralis*) и вирусные (вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, аденовирусы) антигены.

Однако результаты исследований неоднозначны и противоречивы. Повышенный уровень антител против некоторых штаммов стрептококков в сыворотке крови у пациентов с РАС, зарегистрированный в 1960-х годах, не был подтвержден в более поздних исследо-

ваниях, как и в случае с антителами против *H. pylori* [28, 31, 32].

Рао и др. (2019) доказали благотворное влияние эрадикацию *H. pylori* у пациентов с РАС. Однако основной механизм скорее связан с повышением уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке после эрадикации, чем с прямым действием бактерий. Попытки выделения ДНК вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, ветряной оспы и вируса Эпштейна-Барр из биологического материала, полученного из афты и мононуклеарных клеток периферической крови, оказались успешными лишь в единичном случае РАС, что также не подтверждает прямой роли вирусов в этиопатогенезе состояния. Исследователи пришли к выводу, что ни клеточно-опосредованная гиперчувствительность к стрептококковым или вирусным антигенам, ни перекрестная реактивность между слизистыми ротовой полости и стрептококковыми антигенами, вероятно, не играют роли в патогенезе РАС [33, 34].

Пищевая аллергия и дефицит микроэлементов.

У некоторых пациентов с РАС выявлен дефицит гематинов (железо, фолиевая кислота, витамин  $B_{12}$ ), однако их модифицирующее влияние на течение иммунного ответа при РАС, по-видимому, ограничено. В исследованиях авторов добавление недостающих микроэлементов модифицировало течение болезни лишь у небольшого процента больных. Напротив, Lalla et al. (2012) наблюдали положительные эффекты перорального приема витамина  $B_{12}$  у пациентов с РАС независимо от начальных уровней этого микроэлемента в сыворотке крови. Также были опубликованы некоторые сообщения о роли дефицита цинка при РАС. До сих пор эта теория не получила однозначного подтверждения, а результаты исследований противоречивы [35-40].

По мнению некоторых исследователей, воздействие некоторых пищевых ингредиентов, например, шоколада, глютена, коровьего молока, консервантов, орехов и пищевых красителей, также может вызывать провоспалительный каскад при РАС [38].

Системные заболевания и гормональный дисбаланс.

По результатам многих исследований, рецидивирующие афты чаще возникают у пациентов с желудочно-кишечными расстройствами, в основном из группы хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) и целиакии. Эта корреляция может быть частично обусловлена недостатком пищи и микроэлементов — характерным осложнением для этой группы заболеваний. Совпадение афт с воспалительными заболеваниями кишечника и глютеновой болезнью также может быть связано с аутоиммунными реакциями, предположительно лежащими в основе всех упомянутых состояний. Афты также часто обнаруживались у ВИЧ-инфицированных [26, 27, 39]. В некоторых сообщениях упоминается также корреляция между уровнями половых гормонов в сыворотке крови и течением РАС. Обострения этого состояния наблюдались в основном в лютеиновую

фазу менструального цикла и во время менопаузы, в то время как ремиссии, по-видимому, часто возникают во время беременности и у женщин, принимающих противозачаточные средства [41].

Механические травмы.

У многих пациентов с предрасположенностью к РАС поражения появляются на слизистой оболочке полости рта вскоре после механического раздражения этой области, однако механизм этой реакции остается не до конца понятным. Предполагается роль эластазы нейтрофилов в процессе посттравматического формирования афтозной язвы. С другой стороны, основываясь на эпидемиологических наблюдениях, большинство исследователей указывают на более низкую заболеваемость РАС у курильщиков по сравнению с некурящими субъектами с корреляцией с продолжительностью и тяжестью привычки. Это можно объяснить более высоким уровнем кератинизации слизистой оболочки полости рта в ответ на курение, что делает ее менее склонной к травмам и раздражению. Никотин и его метаболиты также могут снижать уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6) и повышать уровень противовоспалительного IL-10. Кроме того, бездымные табачные изделия, по-видимому, снижают риск развития РАС [3, 14, 42].

Стресс.

Другим описанным фактором, потенциально связанным с обострениями РАС, является стресс. По мнению некоторых авторов, он скорее провоцирует начало эпизода, чем влияет на его продолжительность. Психогенные эффекты изменяют иммунный ответ и при других состояниях с подозрением на аутоиммунный фон, таких как красный плоский лишай и хронические воспалительные заболевания кишечника [4, 7, 8].

Механизмы иммунного ответа при РАС.

Одним из важных факторов, которые могут индуцировать и определять тип иммунного ответа в организме человека, являются цитокины. Цитокины Th1-типа, к которым относятся: IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , определяют предрасположенность к аутоиммунизации, индуцируют ответ клеточного типа и стимулируют секрецию IgG. Цитокины Th2-типа, в том числе: IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, проявляют противовоспалительные свойства, стимулируют гуморальный иммунный ответ и секрецию IgE [9, 10, 43].

Сильному противовоспалительному эффекту способствует также другой цитокин, называемый трансформирующим фактором роста (TGF)- $\beta$ , секретруемый, главным образом, T-регуляторными лимфоцитами. Было обнаружено, что афтозная язва развивается в ответ на усиленную иммунологическую реакцию на определенные участки слизистой оболочки полости рта. Эта реакция возникает в результате неправильно иницированного каскада цитокинов, которые активируют определенные иммунные процессы.

Выявлено, что у больных РАС функция иммунной системы нарушается в ответ на какой-то еще не установленный триггерный фактор, к которому могут

относиться вирусные и бактериальные антигены Или стресс. Во многих сообщениях также подчеркивалась роль аутоиммунизации в развитии заболевания. У больных РАС могут нарушаться оба типа иммунного ответа: естественный и приобретенный (гуморальный и клеточный), что, в том числе, проявляется реактивацией и гиперреактивностью нейтрофилов, повышением концентрации ингредиентов комплемента, увеличением количества NK-клетки и В-лимфоциты, нарушение соотношения CD4 + /CD8 + и увеличение количества CD25 + и T-клеточных рецепторов (TCR)  $\gamma\delta$ -клеток в периферической крови. Поэтому для выяснения механизма иммунологического ответа при РАС необходимо было определить цитокиновый профиль у больных, страдающих этим заболеванием. Предполагается, что иммунный ответ типа Th1 играет решающую роль в развитии РАС.

Najafi et al. (2018) обнаружили повышенное количество T-лимфоцитов, способных продуцировать провоспалительные цитокины (IL-2, IL-12 и IFN- $\gamma$ ), и сниженное количество IL-10-продуцирующих клеток в периферической крови больных РАС по сравнению с здоровый контроль [44].

Помимо сниженной экспрессии противовоспалительных цитокинов, в слизистой оболочке полости рта пациентов с РАС наблюдалось значительное снижение экспрессии белка теплового шока [27]. Белки теплового шока проявляют свойство ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов и участвуют в ингибировании дифференцировки моноцитов в дендритные клетки. Следовательно, снижение концентрации этой белковой фракции может усугубить воспаление. Повышенные уровни белка теплового шока наблюдались у курильщиков табака, что может частично объяснить феномен более низкой заболеваемости афтами у курильщиков по сравнению с некурящими [45].

Роль TNF- $\alpha$ , другого провоспалительного цитокина, в развитии афты была подтверждена в исследовании Birkl et al. (2019), которые сравнили количество TNF- $\alpha$ -содержащих клеток в слизистой оболочке полости рта, пораженной афтами, и в механически поврежденных биоптатах слизистой оболочки полости рта. Клетки, богатые TNF- $\alpha$ , значительно чаще встречались в биологическом материале, полученном от больных РАС, что свидетельствует о роли тестируемого цитокина в активации и рекрутировании лимфоцитов в процессе заболевания [46].

Предыдущие наблюдения подтвердили повышенную концентрацию клеток этого типа у пациентов с ревматоидным артритом, туберкулезом и глютеновой болезнью. Результаты Novav et al. (2020) показало, что локальное повышение числа клеток TCR  $\gamma\delta$  также было обнаружено в слизистой оболочке полости рта у пациентов с САС. Однако биологическая роль этих клеток в процессе образования и заживления афтозной язвы до сих пор остается неясной. Аналогичные выводы были сделаны Lopalco et al. (2017), которые наблюдали повышенную концентрацию  $\gamma\delta$ -клеток TCR в периферической крови больных с синдромом

Бехчета и СПА [47, 48].

Частое появление афты было также описано у пациентов с ВИЧ, у которых было нарушено соотношение лимфоцитов CD4 и CD8. Пониженное соотношение CD4:CD8 было также обнаружено у пациентов с РАС, не пораженных ВИЧ, однако результаты исследований в этом вопросе противоречивы [49].

Неоднозначные выводы об иммунологических процессах при РАС были сделаны и в исследованиях, проведенных с использованием иммунофлуоресцентных методов. *Wilhelmsen et al.* (2008) не выявили отложений иммунных комплексов в препаратах слизистой оболочки полости рта, полученных от пациентов с РАС. Такие отложения характерны для некоторых аутоиммунно-опосредованных везикуло-буллезных заболеваний, таких как вульгарная пузырчатка и пемфигоид. Таким образом, отсутствие иммунных комплексов при РАС может стать важным дифференциальным маркером между РАС и везикуло-буллезными заболеваниями [50]. Некоторые другие авторы, однако,

наблюдали отложения IgG, IgM и IgA в эпителиальном шиповидном слое при РАН и синдроме Бехчета [51].

### Выводы

Результаты представленных исследований подтверждают решающую роль иммунологических нарушений в этиопатогенезе РАС. Выводы генетических исследований обосновывают тезис о том, что гиперреактивность иммунной системы в ответ на некоторые триггерные факторы у пациентов с РАС по крайней мере частично связана с генетической предрасположенностью — определенные полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины, указывают на более высокую предрасположенность к РАС.

Поскольку этиопатогенез состояния четко не установлен, лечение в основном симптоматическое и малоэффективное. Выявление непосредственных этиопатогенетических факторов при РАС может в будущем помочь прогнозировать риск возникновения заболевания и разработать эффективное этиотропное лечение.

### Список литературы:

- Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):24–31.
- Tecco S, Sciarra S, Pantaleo G, Nota A, Visone A, Germani S, Gherlone EF. The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):1–9.
- Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017;10(3):26.
- Cui RZ, Bruce AJ, Rogers III RS. 2016 Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in dermatology*. 2016;34(4):475–481.
- Искакова МК, Заркумова АЕ, Нурмухамбетова ГК. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018;(1):188–192. *Iskakova MK, Zarkumova AE, Nurmuhambetova GK. Udelnyi ves zaboolevani slizистой obolochki polosti rta sredi chasto vstrechaiushisya stomatologicheskikh zaboolevaniy. Vestnik Kazahskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2018;(1):188–192. (In Russian)
- Акынбекова СБ. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы). *Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева*. 2017;(6):129–134. *Akynbekova SB. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze hronicheskogo residiviruiushogo aftoznogo stomatita (obzor literatury). Vestnik KGMA im. IK Ahunbaeva*. 2017;(6):129–134. (In Russian)
- Sridhar T, Elumalai M, Karthika B. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2015;6(1):17–22.
- Chen H, Sui Q, Chen Y, Ge L, Lin M. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. *British Dental Journal*. 2015;218(4):E8–E8.
- Birkel D, Quiros M, García-Hernández V, Zhou DW, Brazil JC, Hilgarth R, ... Nusrat A. TNF $\alpha$  promotes mucosal wound repair through enhanced platelet activating factor receptor signaling in the epithelium. *Mucosal immunology*. 2019;12(4):909–918.
- Queiroz SIML, Silva MVAD, Medeiros AMCD, Oliveira PTD, Gurgel BCDV, Silveira ÉJDD. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93:341–346.
- Скакодуб АА, Геппе НА, Адмакин ОИ, Лыскина ГА. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит при болезни Бехчета у детей. Клиническое наблюдение. *Доктор. Ру*. 2017; (15(144)):26–30. *Skakodub AA, Geppe NA, Admakin OI, Lyskina GA. Hronicheski residiviruiushi aftoznyi stomatit pri bolezni Behcheta u detei. Klinicheskoe nabludenie. Doktor. Ru*. 2017; (15(144)):26–30. (In Russian)
- Бондаренко ЕА, Черкесова ЕГ, Шилова ЛН, Болотова СЛ. Болезнь Бехчета (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020;(31):34–37. *Bondarenko EA, Cherkesova EG, Shilova LN, Bolotova SL. Bolezn Behcheta (klinicheski sluchai). Meditsinski alfavit*. 2020;(31):34–37. (In Russian)
- Скакодуб АА, Адмакин ОИ, Геппе НА. Тактика врача-стоматолога при поражении слизистой оболочки полости рта у детей с болезнью Бехчета. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2021;20(4):288–295. *Skakodub AA, Admakin OI, Geppe NA. Taktika vracha-stomatologa pri porazhenii slizистой obolochki polosti rta u detei s boleznyu Behcheta. Stomatologia detskogo vozrasta i profilaktika*. 2021;20(4):288–295. (In Russian)
- Tecco S, Sciarra S, Pantaleo G, Nota A, Visone A, Germani S, ... Gherlone EF. The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):1–9.
- Patil S, Doni B, Maheshwari S. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in a geriatric Indian population. *Canadian Geriatrics Journal*. 2015;18(1):11.
- Ray D, Yung R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical Immunology*. 2018;196:59–63.
- Furman D, Campisi J, Verdini E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, ... Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*. 2019;25(12): 1822–1832.
- Preshaw PM, Henne K, Taylor JJ, Valentine RA, Conrads G. Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44:153–177.
- Ширинский ВС, Ширинский ИВ. Полиморбидность, старение

- иммунной системы и системное вялотекущее воспаление-вызов современной медицине. Медицинская иммунология. 2020;22(4):609–624.
- Şirinski VS, Şirinski İV. Polimorbidnost, starenie imunnoi sistemy i sistemnoe vyalotekushee vospalenie-vyzov sovremennoi medisine. *Meditsinskaja imunologija*. 2020;22(4):609–624. (In Russian)
20. Артеменков АА. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека. Медицинская иммунология. 2021;23(5):1005–1016.
- Artemenkov AA. *Vozrast-zavisimaja disregulacija immunogo otveta u cheloveka*. *Meditsinskaja imunologija*. 2021;23(5):1005–1016. (In Russian)
21. Лхасаранова ИБ, Пинелис ЮИ. Специфические и неспецифические факторы защиты полости рта в норме и при хроническом генерализованном пародонтите. Забайкальский медицинский вестник. 2018;(1):152–163.
- Lhasaranova İB, Pinelis İUİ. *Spesificheskie i nespesificheskie faktory zaşıty polosti rta v norme i pri hronicheskom generalizovannom parodontite*. *Zabaikalski meditsinski vestnik*. 2018;(1):152–163. (In Russian)
22. Churov AV, Mamashov KY, Novitskaia AV. Homeostasis and the functional roles of CD4+ Treg cells in aging. *Immunology Letters*. 2020;226:83–89.
23. da Silva KD de O, da Rosa WL, Sarkis-Onofre R, Aitken-Saavedra JP, Demarco FF, Correa, MB, & Tarquinio SB. Prevalence of oral mucosal lesions in population-based studies: A systematic review of the methodological aspects. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2019;47(5):431–440.
24. Rivera C, Muñoz A, Puentes C, Aguayo E. Risk factors for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Int J Morphol*. 2021;39(4):1102–8.
25. Kadir AKMS, Islam AHMM, Ruhan M, Mowla A, Nipun JN, Phil M. Recurrent aphthous stomatitis: An overview. *Int J Oral Health Dentistry*. 2020;4:6–11.
26. Сагимбаева ТБ, Танкибаева ЖГ. Дисбиотические изменения полости рта у больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом. Астана медициналық журналы. 2020;106(4):238–242.
- Sagimbaeva TB, Tankibaeva JG. *Disbioticheskie izmeneniya polosti rta u bolnyh s hronicheskim residiviruiuşim aftoznym stomatitom*. *Astana meditsinalyq jurnaly*. 2020;106(4):238–242. (In Russian)
27. Гаус ОВ, Ахмедов ВА, Коршунов АС. Афтозный стоматит как дебют болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(9(169)):97–100.
- Gaus OV, Ahmedov VA, Korşunov AS. *Aftoznyi stomatit kak debüt bolezni Krona*. *Ekspierimentálnaia i klinicheskaia gastroenterologija*. 2019;(9(169)):97–100. (In Russian)
28. Варванина СЭ, Косюга СЮ. Особенности лечения рецидивирующего афтозного стоматита тяжелой степени тяжести у пациента с высокой степенью обсемененности желудка Helicobacter pylori. Современные проблемы науки и образования. 2015;(2-1):107–107.
- Varvanina SE, Kosüga SÜ. *Osobenosti lechenia residiviruiuşego aftoznogo stomatita täjeloi stepeni täjesti u pasienta s vysokoi stepenü obsemenennosti jeludka Nelicobacter pylori*. *Sovremennnye problemy nauki i obrazovania*. 2015;(2-1):107–107. (In Russian)
29. Скакодубал АА, Геппе НА, Адмакин ОИ, Мамедов АА, Шпитонкова ОВ. Анализ этиопатогенетических и клинических особенностей течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(4):76–82.
- Skakodubal AA, Geppe NA, Admakın Oİ, Mamedov AA, Şpitionkova OV. *Analiz etiopatogeneticheskih i klinicheskikh osobenostei techenia hronicheskogo residiviruiuşego aftoznogo stomatita u detei s revmaticheskimi zabolevaniami*. *Rosiski vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(4):76–82. (In Russian)
30. Oliveira MJ, Coimbra F, Mesquita P, Carvalho J, Pereira-Lopes O. Characterization of recurrent aphthous stomatitis in a young population. *Rev port estomatol med dent cir maxilofac*. 2018;59(1):10–17.
31. Косюга СЮ, Варванина СЭ, Кленина ВЮ, Воинова СО. Повышение эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита среднетяжелой степени тяжести, ассоциированного с Helicobacter pylori. Современные проблемы науки и образования. 2018;(6):145–145.
- Kosüga SÜ, Varvanina SE, Klenina VÜ, Voinova SO. *Povyşenie effektivnosti lechenia residiviruiuşego aftoznogo stomatita srednetäjeloi stepeni täjesti, asosirovannogo s Nelicobacter pylori*. *Sovremennnye problemy nauki i obrazovania*. 2018;(6):145–145. (In Russian)
32. Ding YJ, Yan TL, Hu XL, Liu JH, Yu CH, Li YM, Wang QY. Association of salivary Helicobacter pylori infection with oral diseases: a cross-sectional study in a Chinese population. *International Journal of Medical Sciences*. 2015;12(9):742.
33. Rao LN, Ramanna VK, Avalahalli MG. The Effect of Gastric Helicobacter pylori Eradication on the Clinical Course of Recurrent Aphthous Stomatitis—A Systematic Review. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2019;3554–3560.
34. Косюга СЮ, Варванина СЭ, Кленина ВЮ, Воинова СО. Повышение эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита, ассоциированного с несовместимостью ролори, у подростков и учащейся молодежи. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2019;21(1):60–63.
- Kosüga SÜ, Varvanina SE, Klenina VÜ, Voinova SO. *Povyşenie effektivnosti lechenia residiviruiuşego aftoznogo stomatita, asosirovannogo s neisovastek pylori, u podrostkov i uçaşejşia molodeži*. *Mediko-farmasevticheski jurnal «Püls»*. 2019;21(1):60–63. (In Russian)
35. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, Baccaglini L. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *The Journal of the American Dental Association*. 2012;143(4):370–376.
36. Shabbir R, Malik A, Yasmin R, Zaman A, Iqbal Y, Gul A, Rahim A. Significance of iron deficiency in recurrent aphthous stomatitis. *Pakistan Oral & Dental Journal*. 2021;41(1):
37. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, Wang YP, Chang JYF, Wu YC, Chiang CP. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2015;44(4):300–305.
38. Chiang CP, Chang JYF, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis—Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118(9):1279–1289.
39. Аксамит ЛА, Рунова ГС, Лузина ВВ, Цветкова МА, Бабанина АА. Ассоциативная связь рецидивирующего афтозного стоматита с дефицитом в крови железа, витамина В12 или фолиевой кислоты: клинический случай. Клиническая стоматология. 2022;25(2):34–37.
- Aksamit LA, Runova GS, Luzina VV, Svetkova MA, Babanina AA. *Asosiativnaia svüz residiviruiuşego aftoznogo stomatita s defisitom v krvi jeleza, vitamina B12 ili folievoi kisloty: klinicheski sluchai*. *Klinicheskaia stomatologija*. 2022;25(2):34–37.
40. Робакидзе НС. Современные представления о патогенезе сочетанных заболеваний полости рта и желудочно-кишечного тракта. Институт стоматологии. 2020;(4):64–65. (In Russian)
- Robakidze NS. *Sovremennnye predstavlenia o patogeneze sochetannyh zabolevani polosti rta i jeludochno-kişechnogo trakta*. *İnstitut stomatologii*. 2020;(4):64–65. (In Russian)
41. Махмудова АА. Изменения слизистой оболочки при эндокринных заболеваниях. Инновации. Наука. Образование. 2021;(27):1575–1579.
- Mahmudova AA. *İzmeneniya slizistoi obolochki pri endokrinnih zabolevaniyah*. *İnnovasiı. Nauka. Obrazovanie*. 2021;(27):1575–1579. (In Russian)
42. Петрова АП, Павлова АО, Мирошниченко ЮД, Сергеев АА. Влияние вейпа и табачных сигарет на слизистую оболочку полости рта. Международный студенческий научный вестник. 2018;(1):35–35.
- Petrova AP, Pavlova AO, Miroşnichenko İUD, Sergeev AA. *Vlianie veipa i tabachnyh sigaret na slizistuiu obolochku polosti rta*. *Mejdunarodnyi studencheski nauchnyi vestnik*. 2018;(1):35–35. (In Russian)
43. Успенская ОА. Исследование иммунологических показателей ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего

- щего афтозного стоматита. Российский стоматологический журнал. 2015;19(3):20–22.
- Uspenskaia OA. Issledovanie imunologicheskikh pokazatelei rotovoi jidkosti pri lechenii hronicheskogo residiviruiushogo aftoznogo stomatita. Rosiski stomatologicheski jurnal. 2015;19(3):20–22. (In Russian)*
44. Najafi S, Mohammadzadeh M, Rajabi F, Zare Bidoki A, Yousefi H, Farhadi E, Rezaei N. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *Immunological Investigations*. 2018;47(7):680–688.
45. Ruan HH, Li GY, Duan N, Jiang HL, Fu YF, Song Y, ... Wang WM. Frequencies of abnormal humoral and cellular immune component levels in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulceration. *Journal of dental sciences*. 2018;13(2):124–130.
46. Birkel D, Quiros M, García-Hernández V, Zhou DW, Brazil JC, Hilgarth R, ... Nusrat A. TNF $\alpha$  promotes mucosal wound repair through enhanced platelet activating factor receptor signaling in the epithelium. *Mucosal immunology*. 2019;12(4):909–918.
47. Hovav AH, Wilharm A, Barel O, Prinz I. Development and function of  $\gamma\delta$ T cells in the oral mucosa. *Journal of Dental Research*. 2020;99(5):498–505.
48. Lopalco G, Lucherini OM, Lopalco A, Venerito V, Fabiani C, Frediani B, ... Iannone F. Cytokine signatures in mucocutaneous and ocular behcet's disease. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:200.
49. Tanaka Y, Fukumoto S, Sugawara S. Mechanisms underlying the induction of regulatory T cells by sublingual immunotherapy. *Journal of oral biosciences*. 2019;61(2):73–77.
50. Wilhelmsen NSW, Weber R, Miziara ID. The role of immunofluorescence in the physiopathology and differential diagnosis of recurrent aphthous stomatitis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2008;74:331–336.
51. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniowski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Microbiology*. 2015;7(1):27150.