

О.Ф. Рабинович,
д.м.н., зав. отделением заболеваний
слизистой оболочки рта

Е.С. Абрамова,
к.м.н., старший научный сотрудник
отделения заболеваний слизистой
оболочки рта

К.В. Умарова,
к.м.н., научный сотрудник отделения
заболеваний слизистой оболочки рта

И.М. Рабинович,
д.м.н., профессор, зав. отделом
терапевтической стоматологии

ЦНИИСиЧЛХ

Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита

Резюме. Обзор посвящен современному анализу данных отечественной и иностранной литературы в отношении этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита. Приведены сведения преимущественно за последние 5–10 лет. Данный обзор поможет врачам в понимании стратегии комплексного лечения данного заболевания.

Ключевые слова: рецидивирующий афтозный стоматит, этиология

Summary. This review is dedicated to the modern analysis of Russian and foreign literature on aetiology and pathogenesis of recurrent ulcerative stomatitis. Most of data was received in the last 5–10 years. This review will help doctors to understand the integrated treatment plan for this disease.

Key words: recurrent ulcerative stomatitis, aetiology

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ) стоматиты включены в код K12.0 под названием как рецидивирующие афты полости рта — афтозный стоматит, что соответствует в отечественной классификации рецидивирующему афтозному стоматиту.

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является широко распространенным во всем мире заболеванием, сопровождающимся появлением болезненных афт на слизистой оболочке рта. Данные различных исследований распространенности РАС весьма вариабельны (от 5 до 60%) и зависят от изучаемой популяции, факторов окружающей среды и диагностических критериев [23, 33, 52, 60, 67, 69, 75]. Афтозные поражения слизистой оболочки рта встречаются как среди взрослого, так и среди детского населения, чаще у женщин. Длительное течение, периодические обострения, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и ухудшающие качество жизни пациентов в совокупности с многообразием существующих теорий возникновения и механизмов развития заболевания, свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к лечению РАС [36, 66].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на большое разнообразие существующих теорий возникновения и развития РАС, этиопатогенез заболевания до конца не изучен и все еще остается предметом исследования.

Генетическая предрасположенность

Первые сообщения о роли генетической предрасположенности в этиологии РАС появились в работах Ship I.I. в середине 60-х годов, а затем и в совместных работах с Miller M.F., в которых высказывалось предположение о том, что развитие болезни может быть следствием взаимодействия между наследственностью и действием окружающей среды [73]. Согласно результатам исследования, проведенного в Иордании Safadi R.A. [66], 66,4% опрошенных пациентов с РАС имели членов семьи, страдающих афтозными поражениями. К тому же наличие афтозных поражений в полости рта у родителей влияет на риск развития РАС у ребенка [50].

Существует мнение о том, что индивидуальная предрасположенность к РАС может быть обусловлена генетическим полиморфизмом. Особое внимание при изучении данного вопроса уделяется генам, которые кодируют синтез цитокинов, принимающих участие в патогенезе РАС. Guimarães A.L. и соавт. в своих исследованиях выявили взаимосвязь между полиморфизмом генов, приводящих к увеличению экспрессии и синтеза интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), и повышением риска развития РАС [34, 35]. Турецкие исследователи выдвинули предположение о наличии связи полиморфизма VNTR в 3-м интроне гена ИЛ-4 и предрасположенностью к РАС у населения Турции [42].

Работы Albanidou-Farmaki E. указывают на наличие предрасположенности к РАС членов семей с HLA галлотипом [7]. Ученые разных стран отмечали увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-B51, HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-A28, HLA-DRw9 у пациентов

с РАС в различных популяциях [8, 59, 74, 78]. Так, например, исследования, проводимые среди населения Сицилии, показали увеличение частоты встречаемости HLA-DR7 у больных афтозным стоматитом [29]. Некоторые исследователи наблюдали у пациентов с РАС высокую частоту встречаемости антигенов HLA-A33, HLA-B35 и HLA-B81, особенно среди пациентов с малыми афтами [82].

Аллергия

Иммунологические аспекты механизма развития афтозного стоматита позволяют сделать предположение об аллергической природе возникновения заболевания. В литературе встречается разнообразная информация об аллергенах, таких как бактерии, вирусы, пищевые продукты, лекарственные препараты, способных вызвать ответную реакцию клеточного и гуморального иммунитета, приводящую в конечном итоге к поражению эпителия слизистой оболочки рта (СОР).

Аллергия на пищевые продукты и медикаменты

К пищевым аллергенам относят молоко, шоколад, некоторые орехи, сыр, пищевые красители, ароматизаторы и консерванты [80, 84]. Vesu I. и соавт. отметили взаимосвязь между высоким уровнем сывороточных антител типа IgA, IgG и IgE к протеинам молока и клиническими проявлениями афтозного стоматита [14].

В литературе описаны случаи возникновения афтозных поражений полости рта, вызванных приемом лекарственных препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и бета-блокаторы. В этих случаях афты обычно проходили после отмены препаратов [39, 65, 76].

Роль бактерий и вирусов

Предполагается участие бактерий и вирусов в патогенезе РАС. Однако результаты исследований области данного вопроса неоднозначны и противоречивы. Некоторые исследователи выявили нарушение микробиоценоза слизистой полости рта у пациентов с РАС [1, 4].

Существует мнение о взаимосвязи между патогенным действием L-гемолитического стрептококка и иммунологическими механизмами развития РАС, проявляющимися реакцией гиперчувствительности замедленного действия с поражением клеток эпителия СОР.

В 1963 г. Varile и его коллеги выделили *Streptococcus oralis* (известного как *S. sanguis 2A*) из афтозных поражений [12]. Donatsky O. отмечал повышение уровня антител против *Streptococcus sanguis 2A* и *Streptococcus pyogenes M5* у пациентов с РАС [26]. В других своих исследованиях он также пытался обосновать гипотезу о перекрестной реакции между стрептококковым антигеном и клетками эпителия СОР, развивающейся при афтозном стоматите [25]. Уже в более поздних работах некоторые ученые обнаружили, что микроорганизмы, колонизирующие СОР, в том числе и стрептококки, инициируют иммунный ответ организма на пептид 95–105 микробного белка теплового шока 65-kDa HSP,

тем самым стимулируют многочисленные клетки Лангерганса СОР и активируют перекрестную иммунную реакцию на гомологичный пептид 116–130 митохондриального белка теплового шока 60-kDa HSP эпителия [37]. Таким образом, участие патогенной микробной флоры полости рта, в том числе и некоторых видов стрептококков, в этиопатогенезе РАС не исключается.

Ghodratnama F. определял наличие антител к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу варицелла-зостер (ВВЗ) и вирусу простого герпеса 6-го типа (ВПГ-6) в трех различных группах пациентов: с афтозным стоматитом, плоским лишаем и контрольной [31, 32]. Результаты исследования показали, что антитела класса IgM к ВПГ-6 определялись у 95% пациентов с РАС, 71% больных плоским лишаем и у 53% здоровых людей контрольной группы.

Дефицит витаминов и микроэлементов

Также имеются сведения о нарушении баланса некоторых витаминов и микроэлементов у пациентов, страдающих РАС. У некоторых отмечался дефицит железа, фолиевой кислоты и витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂) [58, 63]. По данным Barnadas M.A., в группе пациентов с афтозным стоматитом дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ встречался почти в два раза чаще (26,2% случаев), чем в контрольной группе (13,7%) [13]. Khan N.F. и соавт. отметили сочетание дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ с одновременным снижением уровня гемоглобина, гематокрита и ферритина у 13% больных РАС [44].

Системные заболевания

ЖКТ

На протяжении нескольких десятков лет в зарубежной литературе появлялись работы, посвященные поиску взаимосвязи между *Helicobacter pylori* и афтозным стоматитом [6, 15, 21, 27, 28, 48, 49, 68, 72, 81].

В 2013 г. группа турецких ученых обследовала 46 пациентов с афтозным стоматитом на предмет наличия *H. pylori* [79]. Также определяли уровень витамина В₁₂ в крови. Результаты свидетельствуют, что *H. pylori* был выявлен у 65% больных, которые впоследствии получали соответствующую антибактериальную терапию. В группе пациентов, прошедших эффективную антибактериальную терапию, наблюдалось повышение уровня содержания витамина В₁₂ в крови и уменьшение количества афтозных поражений в полости рта.

Эндокринные нарушения

Данные литературы содержат неоднозначную информацию о влиянии женских половых гормонов на развитие и течение афтозного стоматита. Некоторые авторы предполагали наличие связи между обострениями заболевания, наблюдаемыми у некоторых женщин, и лютеиновой фазой менструального цикла [16, 24, 71].

Стресс

Изучению роли стрессовых состояний, таких как тревога, депрессия, в развитии РАС посвящены некоторые

исследования [43, 85]. Ученые из Греции и Индии отметили значительное повышение уровня тревоги, а также концентрации кортизола в крови и слюне пациентов с РАС [10, 53].

Местная травма

Предрасполагающим фактором возникновения афтозных поражений в полости рта является местная травма [64, 83]. Широко известен тот факт, что у пациентов с афтозным стоматитом в анамнезе любое механическое повреждение СОР, будь то прикусывание, травмирование едой, зубной щеткой, стоматологические манипуляции и т.д., может спровоцировать появление новых афтозных элементов.

ПАТОГЕНЕЗ

В течение последних 30 лет велись работы, посвященные иммунологическим аспектам механизма развития заболевания, а именно роли Т- и В-клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе афтозного стоматита. Было установлено, что афтозные поражения развиваются вследствие иммунологической реакции, направленной на поражение клеток эпителия слизистой оболочки. Пусковые факторы инициируют каскад провоспалительных цитокинов, направленных на поражения определенных отделов СОР.

Одним из важнейших факторов, играющих роль в развитии иммунного ответа и определяющих его тип, являются цитокины [17, 56, 70]. Вырабатываемые различными типами клеток они выполняют целый ряд функций. Основными клетками, продуцирующими цитокины, являются Т-лимфоциты и макрофаги. Так, Th1-клетки, отвечающие за клеточный тип иммунного ответа и участвующие в реакции гиперчувствительности замедленного типа, продуцируют ИЛ-2, ИЛ-12, интерферон- γ , ФНО- α . В свою очередь Th2-клетки, принимающие участие в гуморальном иммунитете посредством стимуляции выработки антител В-лимфоцитами, продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13.

Различные исследования указывают на доминирование Th1-типа иммунного ответа в патогенезе РАС, что подтверждается увеличением в крови больных числа Th1-клеток и повышением уровня секретируемых ими цитокинов [9, 22, 46].

По механизму действия цитокины подразделяют на провоспалительные, такие как ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон- γ , ФНО- α , и противовоспалительные, к которым относятся ИЛ-4, ИЛ-10. Некоторые отечественные и зарубежные авторы в своих работах показали, что уровень провоспалительных цитокинов в очагах поражения и в сыворотке крови у пациентов с РАС увеличивается, а противовоспалительных — снижается [2, 20]. Кроме того, у пациентов с РАС наблюдали снижение экспрессии белка теплового шока HSP27, способного ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к усилению воспалительной реакции [51].

Роль ФНО- α в развитии РАС была описана в 2000 г. Natah и соавт., которые в сравнительном анализе определили, что в биоптатах слизистой оболочки рта с афтами находилось значительно большее количество клеток, содержащих ФНО- α , нежели в материалах, взятых из участков с поражениями, вызванными механической травмой [54]. Являясь важным воспалительным цитокином, ФНО- α обладает хемотаксическим эффектом в отношении нейтрофилов и вызывает развитие острой воспалительной реакции, а также стимулирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), что приводит к целенаправленному поражению эпителиальных клеток (мишеней) цитотоксическими Т-клетками.

Существует предположение о том, что $\gamma\delta$ Т-лимфоциты играют особую роль в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксической реакции, направленной против эпителия слизистой оболочки рта [38, 55, 62]. Представляя собой гетеротипную популяцию Т-лимфоцитов, доминирующих в слизистых оболочках, $\gamma\delta$ Т-клетки продуцируют большое количество воспалительных цитокинов, а также имеют способность идентифицировать широкий спектр антигенов, проявляя цитотоксичность в отношении ряда клеток-мишеней [3]. Многими исследователями было обнаружено повышение уровня содержания $\gamma\delta$ Т-клетки в периферической крови больных РАС [41].

Также ряд исследований указывает на то, что при афтозном стоматите происходит нарушение соотношения субпопуляций Т-клеток. Различные данные свидетельствуют об увеличении CD8+ Т-лимфоцитов со снижением CD4+/CD8+-показателя, а также о нарушении соотношения CD4+/CD25+ (high) Т-регуляторных клеток [2, 47].

Таким образом, можно сделать вывод о развитии Т-клеточно-опосредованной цитотоксической реакции при РАС.

В литературе встречаются весьма противоречивые сведения о роли NK (Natural killer)-клеток в патогенезе РАС. Некоторые исследования пациентов с РАС выявляли повышение активности NK-клеток в период обострения заболевания и снижение в период ремиссии [77]. Другие же, напротив, не наблюдали никаких количественных и функциональных изменений NK-клеток в периферической крови у пациентов данной группы [61].

Существует гипотеза, предполагающая участие Toll-подобных рецепторов (TLR) в механизме развития иммунопатологических заболеваний, в том числе и РАС [5, 18]. TLRs относятся к сигнальным специфическим наследственно закодированным рецепторам, распознающим патоген-ассоциированные микробные структуры. Данный тип рецепторов экспрессируется на клетках, осуществляющих первую линию защиты, таких как нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки слизистых. Активация клеток после взаимодействия патоген-ассоциированных молекулярных структур с TLRs приводит к последовательным этапам развития воспалительной

реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета [40].

Некоторые из авторов в своих работах наблюдали нарушение экспрессии мРНК генов TLR в тканевых образцах и мононуклеарах периферической крови больных РАС, тем самым выдвигая предположение о TLR-опосредованном механизме развития РАС [30].

Повышение уровня IgA, IgG, IgM и IgE в сыворотке крови было зарегистрировано в некоторых группах пациентов с РАС. Однако были и такие исследования, которые не выявили значительных различий в уровне содержания IgM и IgG в крови у пациентов с РАС и контрольной группой [11]. Последние данные отечественных исследователей свидетельствуют

об иммунокомплексном разрушении кератиноцитов при РАС, что подтверждается положительной реакцией на IgA, IgG, IgM и C3d-фрагмента комплемента в зоне гидропических изменений и некроза кератиноцитов. Распределение IgG и IgM в области дна афты в составе фибринозного эксудата, а также локализация C3d-фрагмента комплемента в расширенных капиллярах подслизистой основы говорит об иммунокомплексном разрушении стенок сосудов при РАС [2].

Таким образом, дальнейшие исследования аспектов в этиологии и патогенезе данного заболевания помогут разработать новые эффективные методы и средства комплексной терапии РАС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Барер Г.М., Ионов В.В. Состояние микробиоценоза слизистой полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. — *Cathedra*. — 2007; 4: 24—7.
2. Вахрушина Е.В. Клинико-лабораторное обоснование иммунокорректирующей терапии больных с рецидивирующим афтозным стоматитом: дис. ... к.м.н. — М., 2012. 177 с.
3. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. — *Медицинская иммунология*. — 2009; 2—3; 115—30.
4. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Иванова Е.В., Сабанцева Е.Г., Ефимова О.И. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. — *Стоматология*. — 2002; 5: 48.
5. Сорокина Е.В. Toll-подобные рецепторы и первичное распознавание патогена при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии. — *Иммунология, аллергология, инфектология*. — 2012; 2: 6—15.
6. Adler I., Muiño A., Aguas S., Harada L., Diaz M., Lence A., Labrozzi M., Muiño J.M., Elsner B., Avagnina A., Denninghoff V. Helicobacter pylori and oral pathology: Relationship with the gastric infection. — *World J Gastroenterol*. — 2014; 20 (29): 9922—9935.
7. Albanidou-Farmaki E., Deligiannidis A., Markopoulos A.K., Katsares V., Farmakis K., Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? — *Int J Immunogenet*. — 2008; 35 (6): 427—32.
8. Albanidou-Farmaki E., Kayavis I.G., Polymenidis Z., Papanayotou P. HLA-A,B,C, and DR antigens in recurrent oral ulcers. — *Ann Dent*. — 1988; 47 (1): 5—8, 15.
9. Albanidou-Farmaki E., Markopoulos A.K., Kalogerakou F., Antoniadis D.Z. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. — *Tohoku J Exp Med*. — 2007; 212 (2): 101—5.
10. Albanidou-Farmaki E., Pouloupoulos A.K., Epivatianos A., Farmakis K., Karamouzis M., Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. — *Tohoku J Exp Med*. — 2008; 214 (4): 291—6.
11. Bagg J., Williams B.D., Amos N., Dagalys P., Walker D.M. Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration. — *J Oral Pathol*. — 1987; 16 (2): 53—6.
12. Barile M.F., Graykowski E.A., Driscoll E.J. et al. L form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. — 1963; 16: 1395—1402.
13. Barnadas M.A., Remacha A., Condomines J., de Moragas J.M. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. — *Med Clin (Barc)*. — 1997; 109 (3): 85—7.
14. Besu I., Jankovic L., Konic-Ristic A., Raskovic S., Besu V., Djuric M., Cakic S., Magdu I.U., Juranic Z. The role of specific cow's milk proteins in the etiology of recurrent aphthous ulcers. — *J Oral Pathol Med*. — 2013; 42 (1): 82—8.
15. Birek C., Grandhi R., McNeill K., Singer D., Ficarra G., Bowden G. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. — *J Oral Pathol Med*. — 1999; 28: 197—203.
16. Boggess K.A., Williamson H.O., Homm R.J. Influence of the menstrual cycle on systemic diseases. — *Obstet Gynecol Clin North Am*. — 1990; 17 (2): 321—42.
17. Borra R.C., Andrade P.M., Silva I.D., Morgun A., Weckx L.L., Smirnova A.S., Franco M. The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. — *J Oral Pathol Med*. — 2004; 33 (3): 140—6.
18. Borra R.C., de Mesquita Barros F., de Andrade Lotufo M., Villanova F.E., Andrade P.M. Toll-like receptor activity in recurrent aphthous ulceration. — *J Oral Pathol Med*. — 2009; 38 (3): 289—98.
19. Buño I.J., Huff J.C., Weston W.L., Cook D.T., Brice S.L. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. — *Arch Dermatol*. — 1998; 134 (7): 827—31.
20. Cheng J., Malahias T., Brar P., Minaya M.T., Green P.H. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. — *J Clin Gastroenterol*. — 2010; 44 (3): 191—4.
21. Dalghous A.M., Freysdottir J., Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. — *Scand J Rheumatol*. — 2006; 35 (6): 472—5.
22. Davatchi F., Tehrani-Banihashemi A., Jamshidi A.R., Chams-Davatchi C., Gholami J., Moradi M. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. — *Arch Iran Med*. — 2008; 11: 207—9.
23. Dolby A.E. Recurrent Mikulicz's oral aphthae. Their relationship to the menstrual cycle. — *Br Dent J*. — 1968; 124 (8): 359—60.

24. **Donatsky O.** An immunofluorescence study on the cross-reaction between strep. 2a and human oral mucosa. — *Scand J Dent Res.* — 1975; 83 (2): 111—9.
25. **Donatsky O.** Comparison of cellular and humoral immunity against streptococcal and adult human oral mucosa antigens in relation to exacerbation or recurrent aphthous stomatitis. — *Acta Pathol Microbiol Scand C.* — 1976; 84 (4): 270—82.
26. **Ferguson M.M., Wray D., Carmichael H.A., Russell R.I., Lee F.D.** Coeliac disease associated with recurrent aphthae. — *Gut.* — 1980; 21 (3): 223—6.
27. **Fritscher A.M., Cherubini K., Chies J., Dias A.C.** Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. — *J Oral Pathol Med.* — 2004; 33 (3): 129—32.
28. **Gallina G., Cumbo V., Messina P., Caruso C.** HLA-A, B, C, DR, MT, and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1985; 59 (4): 364—70.
29. **Gallo C., Barros F., Sugaya N., Nunes F., Borra R.** Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration. — *J Oral Pathol Med.* — 2012; 41 (1): 80—5.
30. **Ghodratnama F., Riggio M.P., Wray D.** Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. — *J Oral Pathol Med.* — 1997; 26: 192—197.
31. **Ghodratnama F., Wray D., Bagg J.** Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. — *J Oral Pathol Med.* — 1999; 28 (1): 12—5.
32. **Górska R.** An epidemiological study of oral recurrent aphthous stomatitis (RAS) in children, adolescents and adults, aged 13—24. — *Przeg Epid.* — 1997; 51 (3): 339—47.
33. **Guimarães A.L., Correia-Silva J.de F., Sá A.R., Victória J.M., Diniz M.G., Costa F.de O., Gomez R.S.** Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. — *Arch Oral Biol.* — 2007; 52 (3): 268—72.
34. **Guimarães A.L., de Sá A.R., Victória J.M., Correia-Silva J.F., Pessoa P.S., Diniz M.G., Gomez R.S.** Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. — *Oral Dis.* — 2006; 12 (6): 580—3.
35. **Hapa A., Aksoy B., Polat M., Aslan U., Atakan N.** Does recurrent aphthous stomatitis affect quality of life? A prospective study with 128 patients evaluating different treatment modalities. — *J Dermatolog Treat.* — 2011; 22 (4): 215—20.
36. **Hasan A., Childerstone A., Pervin K., Shinnick T., Mizushima Y., Van der Zee R., Vaughan R., Lehner T.** Recognition of a unique peptide epitope of the mycobacterial and human heat shock protein 65—60 antigen by T-cells of patients with recurrent oral ulcers. — *Clin Exp Immunol.* — 1995; 99 (3): 392—7.
37. **Hasan A., Fortune F., Wilson A. et al.** Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. — *Lancet.* — 1996; 347: 789—94.
38. **Healy C.M., Thornhill M.H.** An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. — *J Oral Pathol Med.* — 1995; 24 (1): 46—8.
39. **Hietanen J., Häyrynen-Immonen R., Al-Samadi A., Trokovic N., Koskenpato K., Konttinen Y.T.** Recurrent aphthous ulcers — a Toll-like receptor-mediated disease? — *J Oral Pathol Med.* — 2012; 41 (2): 158—64.
40. **Jurge S., Kuffer R., Scully C., Porter S.R.** Recurrent aphthous stomatitis. — *Oral Dis.* — 2006; 12 (1): 1—12.
41. **Kalkan G., Yigit S., Karakus N., Baş Y., Seçkin H.Y.** Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients. — *Gene.* — 2013; 527 (1): 207—10.
42. **Keenan A.V., Spivakovksy S.** Stress associated with onset of recurrent aphthous stomatitis. — *Evid Based Dent.* — 2013; 14 (1): 25.
43. **Khan N.F., Saeed M., Chaudhary S., Khan N.F.** Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. — *J Coll Physicians Surg Pak.* — 2013; 23 (2): 124—7.
44. **Lewkowicz N., Lewkowicz P., Banasik M., Kurnatowska A., Tchórzewski H.** Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4 (+)CD25 (+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. — *Immunol Lett.* — 2005; 99 (1): 57—62.
45. **Lewkowicz N., Lewkowicz P., Dzitko K., Kur B., Tarowski M., Kurnatowska A., Tchórzewski H.** Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. — *J Oral Pathol Med.* — 2008; 37 (8): 454—61.
46. **Majorana A., Sapelli P.L., Malagoli A., Meini A., Pillan M.N., Duse M., Ugazio A.G.** Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. The clinical and immunogenetic aspects. — *Minerva Stomatol.* — 1992; 41 (1—2): 33—40.
47. **Mansour-Ghanaei F., Asmar M., Bagherzadeh A.H., Ekbataninezhad S.** *Helicobacter pylori* infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. — *Med Sci Monit.* — 2005; 11 (12): 576—9.
48. **Miller M.F., Garfunkel A.A., Ram C.A., Ship I.I.** The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1980; 49 (5): 409—12.
49. **Miyamoto N.T. Jr., Borra R.C., Abreu M., Weckx L.L., Franco M.** Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37 (8): 462—7.
50. **Mumcu G., Cimilli H., Sur H. et al.** Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. — *Oral Dis.* — 2005; 11: 81—7.
51. **Nadendla L.K., Meduri V., Paramkusam G., Pachava K.R.** Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. — *Indian J Endocrinol Metab.* — 2015; 19 (1): 56—9.
52. **Natah S.S., Häyrynen-Immonen R., Hietanen J., Malmström M., Konttinen Y.T.** Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). — *J Oral Pathol Med.* — 2000; 29 (1): 19—25.
53. **Natah S.S., Häyrynen-Immonen R., Hietanen J., Patinen P., Malmström M., Savilahti E., Konttinen Y.T.** Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). — *Int J Oral Maxillofac Surg.* — 2000; 29 (5): 375—80.
54. **Natah S.S., Konttinen Y.T., Enattah N.S., Ashammakhi N., Sharkey K.A., Häyrynen-Immonen R.** Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. — *Int J Oral Maxillofac Surg.* — 2004; 33 (3): 221—34.
55. **Nolan A., McIntosh W.B., Allam B.F., Lamey P.J.** Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. — *J Oral Pathol Med.* — 1991; 20 (8): 389—91.
56. **Ozdemir M., Acar H., Deniz F. et al.** HLA-B*51 in patients with recurrent aphthous stomatitis. — *Acta Derm Venerol.* — 2009; 89: 202—3.
57. **Patil S., Reddy S.N., Maheshwari S., Khandelwal S., Shruthi D., Doni B.** Prevalence of recurrent aphthous ulceration in the Indian Population. — *J Clin Exp Dent.* — 2014; 6 (1): 36—40.
58. **Pedersen A., Pedersen B.K.** Natural killer cell function and number of peripheral blood are not altered in recurrent

- aphthous ulceration. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1993; 76 (5): 616—9.
- 59. Pedersen A., Ryder L.P.** Gamma delta T-cell fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration. — *Clin Immunol Immunopathol.* — 1994; 72 (1): 98—104.
- 60. Piskin S., Sayan C., Durukan N., Senol M.** Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. — *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2002; 16 (1): 66—7.
- 61. Polan'ska B., Niemczuk M., Augustyniak D. et al.** Plasma neutrophil elastase in children with recurrent aphthous stomatitis. — *Centr Eur J Immunol.* — 2006; 31: 15—17.
- 62. Pradalier A., Dry J., Baron J.F.** Aphthoid stomatitis induced by labetalol. — *Therapie.* — 1982; 37 (6): 695—7.
- 63. Rajan B., Ahmed J., Shenoy N., Denny C., Ongole R., Binnal A.** Assessment of quality of life in patients with chronic oral mucosal diseases: a questionnaire-based study. — *Perm J.* — 2014; 18 (1): 123—7.
- 64. Reichart P.A.** Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. — *Community Dent Oral Epidemiol.* — 2000; 28: 390—8.
- 65. Riggio M.P., Lennon A., Wray D.** Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. — *J Oral Pathol Med.* — 2000; 29 (10): 507—13.
- 66. Safadi R.A.** Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. — *BMC Oral Health.* — 2009; 9: 31—36.
- 67. Scully C., Porter S.R.** Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. — *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 2008; 46: 198—206.
- 68. Segal A.L., Katcher A.H., Brightman V.J., Miller M.F.** Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. — *J Dent Res.* — 1974; 53 (4): 797—803.
- 69. Shimoyama T., Horie N., Kato T., Kaneko T., Komiya K.** Helicobacter pylori in oral ulcerations. — *J Oral Sci.* — 2000; 42: 225—229.
- 70. Ship I.I.** Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. — *J Dent Res.* — 1965; 44 (5): 837—44.
- 71. Shohat-Zabarski R., Kalderon S., Klein T., Weinberger A.** Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1992; 74 (4): 455—8.
- 72. Shulman J.D.** Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. — *Int J Paediatr Dent.* — 2005; 15 (2): 89—97.
- 73. Siegel M.A., Balciunas B.A.** Medication can induce severe ulcerations. — *J Am Dent Assoc.* — 1991; 122 (9): 75—7.
- 74. Sun A., Chu C.T., Wu Y.C., Yuan J.H.** Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent aphthous ulcers. — *Clin Immunol Immunopathol.* — 1991; 60 (1): 83—92.
- 75. Sun A., Hsieh R.P., Chu C.T., Wu Y.C.** Strong association of HLA-DRw9 in Chinese patients with recurrent oral ulcers. — *J Am Acad Dermatol.* — 1991; 24 (2 Pt 1): 195—8.
- 76. Taş D.A., Yakar T., Sakalli H., Serin E.** Impact of Helicobacter pylori on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. — *J Oral Pathol Med.* — 2013; 42 (1): 89—94.
- 77. Thomas H.C., Ferguson A., McLennan J.G., Mason D.K.** Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases. — *J Clin Pathol.* — 1973; 26 (5): 371—4.
- 78. Victória J.M., Kalapothakis E., Silva Jde F., Gomez R.S.** Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis. — *J Oral Pathol Med.* — 2003; 32 (4): 219—23.
- 79. Wilhelmsen N.S., Weber R., Monteiro F., Kalil J., Miz-iara I.D.** Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. — *Braz J Otorhinolaryngol.* — 2009; 75 (3): 426—31.
- 80. Wray D., Graykowski E.A., Notkins A.L.** Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. — *Br Med J (Clin Res Ed).* — 1981; 283 (6306): 1569—70.
- 81. Wray D., Vlagopoulos T.P., Siraganian R.P.** Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1982; 54 (4): 388—95.
- 82. Zadik Y., Levin L., Shmuly T., Sandler V., Tarrasch R.** Recurrent aphthous stomatitis: stress, trait anger and anxiety of patients. — *J Calif Dent Assoc.* — 2012; 40 (11): 879—83.