



УДК 316.314.-2

DOI 10.11603/2311-9624.2022.3.13224

© С. С. Божик

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
e-mail: bozhyk\_ss@tdmu.edu.ua

## Характеристика клітинного та видового складу мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у хворих на червоний плоский лишай (огляд літератури)

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:  
15.08.22 р.

**Ключові слова:** червоний плоский лишай; сітка Уікхема; TNF- $\alpha$ ; HLA-комплекс.

### АНОТАЦІЯ

**Резюме.** Червоний плоский лишай є поліетіологічним захворюванням, у патогенезі якого беруть участь імунні, нейроендокринні, інтоксикаційні, метаболічні процеси з ураженням шкіри і слизових оболонок у вигляді специфічних висипань, що розвиваються унаслідок запальних і дистрофічних процесів в уражених тканинах. Крім того, існує підвищений ризик малігнізації окремих клінічних форм, у зв'язку з чим актуальним є пошук критеріїв ранньої діагностики захворювання.

**Мета дослідження** – проаналізувати літературні джерела з характеристикою клітинного складу та видового складу мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у хворих на червоний плоский лишай.

**Матеріали і методи.** Огляд та аналіз наукової та медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, вивчення яких не перевищує 10 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних випробувань.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота є одним із найбільш поширених хронічних кератозів, у патогенезі яких важливе значення має безліч екзогенних і ендогенних факторів у комплексі, однак дані про частоту ураження вельми суперечливі. Домінуючими патоморфологічними процесами при даному захворюванні є запалення й альтерація тканин. Реалізація даних механізмів відбувається при безпосередній участі системи мікроциркуляції незалежно від етіології захворювання. У зв'язку з цим, при цитологічному та бактеріологічному дослідженнях мають місце як загальні ознаки вищевказаних процесів, так і специфічні маркери, діагностична цінність яких має вагомое значення при встановленні діагнозу, і як наслідок, коректно проведеному комплексі лікувальних заходів.

**Висновки.** Велика різноманітність клінічних проявів, відсутність чіткого уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку червоного плоского лишая порожнини рота вимагають персоналізованого, комплексного лікування, заснованого на індивідуальному підході до кожного хворого з урахуванням імовірного етіологічного чинника, клініки та застосованого спектра лабораторних досліджень.

**Вступ.** Питання діагностики і лікування дерматозів із аутоімунним компонентом залишаються найскладнішими для стоматологів і лікарів дотичних спеціальностей. Це зумовлено перш за все тісним анатомо-фізіологічним взаємозв'язком ротової порожнини з різними системами організму. Крім того, ерозії і виразки можуть бути наслідком травми слизової оболонки рота і проявом різних соматичних захворювань, алергічних уражень та пухлинних процесів [1].

Червоний плоский лишай є поліетіологічним захворюванням, у патогенезі якого беруть участь імунні, нейроендокринні, інтоксикаційні, метаболічні порушення, з ураженням шкіри і слизових оболонок у вигляді специфічних висипань, які розвиваються унаслідок запальних і дистрофічних процесів в уражених тканинах. Вважається, що ці чинники запускають гуморальні, психоемоційні, вегетативні та нейроендокринні механізми дезадаптації організму, при цьому залучення до патологічного процесу слизових оболонок є однією із характерних ознак червоного плоского лишая, що відносяться до важливих клінічних діагностичних ознак [2].

Тяжкі форми червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота характеризуються наявністю гострих запальних явищ і затяжного перебігу захворювання протягом багатьох років, що сприяє зниженню якості життя пацієнтів, порушенню харчування. Крім того, при ерозивно-виразковій формі підвищений ризик малігнізації, у зв'язку з чим актуальним є пошук критеріїв ранньої діагностики захворювання [3].

**Мета дослідження** – проаналізувати літературні джерела з характеристикою клітинного складу та видового складу мікрофлори слизової оболонки порожнини рота хворих на червоний плоский лишай.

**Матеріали і методи.** Огляд та аналіз наукової та медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, вивчення яких не перевищує 10 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних випробувань.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота є одним із найбільш поширених хронічних кератозів, у патогенезі яких важливе значення має безліч екзогенних і ендогенних факторів у комплексі, однак дані про частоту ураження вельми суперечливі.

Більшість авторів розглядає його як багатофакторне захворювання.

Для даного дерматозу характерне різноманіття клінічних проявів, що створює певні труднощі в постановці діагнозу. Крім типових форм, існують так звані атипичні клінічні прояви червоного плоского лишая. На практиці часто зустрічається поєднання декількох клінічних форм [2].

У зв'язку з погіршенням екологічної ситуації та зростанням антигенного навантаження на організм людини, що призводить не тільки до функціональних, а й структурних порушень, привертають до себе особливу увагу зміни, що відбуваються в імунній системі при червоному плоскому лишай [4].

З огляду на гендерно-вікові особливості червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота, багато авторів розглядає дану патологію у взаємозв'язку з клімактеричним періодом і менопаузою, процесами уповільнення оновлення клітинної популяції епітеліоцитів. Доведено, що рецептори естрогенів знаходяться на плазмолемах клітин базального шару епітелію, ендотеліальних клітин, фібробластів. Порушення обміну естрогенів знижує регенеративну здатність фібробластів слизової оболонки порожнини рота, пригнічуючи синтез ДНК, а також погіршує регенеративну здатність ендотеліальних клітин і дрібних судин, що сприяє розвитку і тривалому перебігу запальних процесів у слизовій оболонці порожнини рота. Також доведена здатність естрогенів знижувати швидкість кровотоку, що створює передумови для осідання формених елементів, зокрема гранулоцитів, на епітелії дрібних судин. Наслідком цього є порушення мікроциркуляції, підвищення судинної проникності [5].

Домінуючими патоморфологічними процесами при даному захворюванні є альтерація тканин. Реалізація механізмів запалення відбувається при безпосередній участі системи мікроциркуляції незалежно від етіології захворювання.

На етапі клінічних досліджень знаходиться гіпотеза щодо індивідуально-типологічних особливостей тканинного кровотоку як генетично зумовленого фактора, який сприяє виникненню ураження або специфіки його перебігу в багатьох пацієнтів, що може слугувати вагомим аргументом на користь необхідності проведення ретельного обстеження локаль-

ного стану мікроциркуляції і її розладів у тканинах порожнини рота.

При дослідженні імунометаболічних показників у крові в пацієнтів із типовою формою червоного плоского лишая встановлено підвищення загальної кількості лейкоцитів, еозинофілів, ШОЕ, CD8<sup>+</sup> -лімфоцитів, концентрації IgG, IgM, циркулюючих імунотоксинів, показника індукованої хемолітичної активності, зниження кількості загальних Т-лімфоцитів, хелперної субпопуляції клітин, рівнів IgA і лізоциму.

У вмісті ясенних кишень виявлено підвищення кількості поліморфноядерних і мононуклеарних лейкоцитів, зруйнованих клітин і їх ядер, зниження відсоткового вмісту епітеліальних клітин [6].

Істотна роль в етіопатогенезі червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота відведена епітеліоцитам: після активації вони продукують прозапальні цитокіни в значно більшій кількості, ніж мононуклеарні клітини, що інфільтрують уражені тканини.

Діагностичне значення визначення цитокінів значно зростає при їх дослідженні безпосередньо у вогнищі запального процесу. З цією метою застосовується їх визначення безпосередньо в змішаній слині. Вміст цитокінів у ротовій рідині не корелює з їх рівнем в крові, що ще раз доводить автономність місцевого імунітету порожнини рота. Вони регулюють міжклітинні й міжсистемні взаємозв'язки, визначають виживаність клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дій імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах і у відповідь на патологічні впливи [7].

Таким чином, слизову оболонку порожнини рота можна розглядати як «імунотоксичний орган», і завдяки вмісту в змішаній слині показників імунного захисту, таких, як імуноглобуліни, інтерлейкіни, оцінювати стан слизової оболонки, що має свою генетичну детермінованість у кожної людини.

За результатами дослідження цитокінів та імуноглобулінів у слині виявлено підвищення концентрації прозапального TNF- $\alpha$ , IgG, IgA і sIgA, на фоні зниженого рівня протизапального цитокіну IL-4. Більш виражені зміни виявлені при ексудативно-гіперемічній і, особливо, при ерозивно-виразковій формах

червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота [8–10].

Таким чином, у хворих із типовими формами червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота, більшою мірою при ексудативно-гіперемічній і ерозивно-виразковій, виявлено розвиток вираженої запальної реакції. Це підтверджується системно – лейкоцитозом, еозинофілією, підвищенням ШОЕ, рівня цитотоксичної субпопуляції лімфоцитів, концентрації IgG, IgM, циркулюючих імунотоксинів, локально – підвищенням кількості поліморфноядерних і мононуклеарних клітин, їх зруйнованих фрагментів, прозапального TNF- $\alpha$  і всіх відомих імуноглобулінів. Разом з тим, спостерігається дисбаланс у показниках імунного статусу з ознаками розвитку вторинного імунodefіциту та порушенням процесів регенерації – зниження в крові кількості загальних лімфоцитів і їх хелперної субпопуляції, концентрації IgA, локально – зниження вмісту епітеліальних клітин і протизапального цитокіну IL-4 [11, 12].

Достовірно відомо, що імунні порушення знаходяться під контролем генетичних механізмів, а імунгенетика на сьогодні – важливий і актуальний напрямок в імунології.

Основною структурою, що здійснює генетичне регулювання над імунною відповіддю, є головний комплекс гістосумісності – МНС (Major Histocompatibility Complex). Перші продукти генів головного комплексу гістосумісності людини були названі HLA (Human Leukocyte Antigens).

У результаті досліджень вдалося виявити закономірність розвитку ліхеноїдно-тканинної реакції при червоному плоскому лишаї, в основі якої лежать порушення імунітету, які характеризуються, головним чином, як гіперчутливість уповільненого типу.

Отримано дані про спадкову схильність до червоного плоского лишая. Гени, що відповідають за вираження імунної відповіді, пов'язані з головним комплексом гістосумісності, при цьому антигени можуть бути використані в якості генетичних показників схильності до захворювань [13].

У зв'язку з сучасними змінами екології та зростанням антигенного навантаження на організм, відбуваються його функціональні й структурні зміни, тому особливості HLA-антигенів у пацієнтів із червоним плоским лишаєм становлять значний інтерес. В останні роки залишається актуальним інтенсивне

вивчення проблеми «HLA і хвороби», був виявлений достовірний зв'язок між антигенами HLA-комплексу і розвитком захворювань, у тому числі, що належать до інфекційних. Дослідним шляхом встановлено велику групу хвороб, які в тою чи іншою мірою пов'язані з окремими антигенами і гаплотипами.

На думку авторів, у хворих при поширених формах червоного плоского лишая частіше визначаються антигени HLA-A3, B5, B8, B35, а при ерозивно-виразковій і варикозній формах – HLA-B8 і B5 [13].

Отримані результати дозволяють припустити наявність асоціативного зв'язку червоного плоского лишая з антигенами HLA-комплексу. Присутність в фенотипі індивіда антигену HLA-B35, а також поєднань HLA-A2-B5, HLA-A2-B35, HLA-A3-B35, HLA-A3-A19 і HLA-B12-B35 можна розцінювати як фактори, що провокують розвиток клінічної картини червоного плоского лишая [14].

Вважається, що тригерами червоного плоского лишая є віруси (вірус гепатиту С, вірус герпесу людини 1, 3, 6, 7 типів), вакцинації (гепатит В), бактерії (*Helicobacter pylori*), стоматологічні матеріали (амальгама, ртуть, мідь, золото), ліки (каптоприл, еналаприл, лабеталол, метилдопа, пропранолол, хлорохін, гідрохлорохін, хінакрін, хлоротіазид, гідрохлоротіазид, солі золота, пеніциламін, хінідин), аутоімунні захворювання.

Аналіз літературних даних дозволяє констатувати достовірне зниження абсолютної кількості CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), абсолютної і відносної кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), відносної кількості CD4<sup>+</sup>-клітин ( $p < 0,05$ ), відсотки фагоцитуючих нейтрофілів ( $p < 0,001$ ) в групі хворих. Відмічено підвищення значень наступних показників: показника НСТ-тесту ( $p < 0,05$ ) і IgM ( $p < 0,001$ ) в сироватці крові [15, 16].

Вищенаведене свідчить про дисфункцію імунітету, що проявляються в напруженій роботі окремих компонентів імунної системи і в недостатності деяких її параметрів. Сукупність цих показників характеризує розвиток запального процесу в пацієнтів із червоним плоским лишаєм.

Пацієнти потребують систематичного імунологічного моніторингу, що дозволить запобігти хронізації патологічного процесу і більш якісно провести реабілітаційні заходи.

За результатами наукових робіт останніх років, у процесі дослідження букального епі-

телію у пацієнтів із червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота і губ виявлено зміни кількості клітин з ядерними аномаліями. У ділянці ураження кількість клітин з аномаліями більша, порівняно з тими ділянками букального епітелію, які виходять за межі даної зони [17].

Зміна кількості клітин із патологіями, зумовленими деструкцією ядра як в осередку ураження, так і за його межами свідчить про генералізованість захворювання, що викликає ядерні аберації у клітинах усєї ротової порожнини.

Показники ознак каріолізису і каріорексису в клітинах тканин у ділянці ураження червоним плоским лишаєм мають абсолютну діагностичну цінність: чутливість і специфічність тестів становить 100 %, що виключає отримання і помилково негативних, і хибно-позитивних результатів.

Додатковим підтвердженням діагнозу може слугувати визначення частоти виявлення перинуклеарних вакуолей і каріопікнозу. Чутливість представлених тестів становить 90 % при 100 % специфічності. Це означає, що можливість гіпердіагностики знижується, а ймовірність отримання хибно-негативних результатів виключається. Проведені дослідження свідчать про збільшення кількості клітин з аномальними мікроядрами у пацієнтів із червоним плоским лишаєм слизової оболонки порожнини рота [7, 18].

Існує ряд робіт, присвячених вивченню зв'язків між патологічними процесами і частотою виявлення клітин з аномальними ядрами в букальному епітелії людини, так як він є своєрідним «дзеркалом» стану всього організму [19].

Деякі вчені вказують на можливість використання параметра «число клітин із генетичними аномаліями» в якості маркера малігнізації при ранній діагностиці онкологічних захворювань, а також при виявленні онкогенних факторів [20].

Більш високі значення частоти виявлення клітин із мікроядрами в ділянці ураження свідчать про наростання в ньому генетичної нестабільності, що може сприяти малігнізації цих клітин. Даний факт відзначає ряд авторів при дослідженні передракових станів. Наприклад, червоний плоский лишай є передвісником карциноми порожнини рота [21, 22].

Мікроядерний тест букальних епітеліоцитів, будучи доступним малоінвазивним для за-



бору зразків, не вимагаючи високотехнологічного обладнання, може стати в нагоді при ранній діагностиці червоного плоского лишая.

У науковій літературі останніх років обговорюється питання етіологічної значущості мікрофлори порожнини рота при захворюваннях слизової оболонки. Актуальною на сьогодні є роль умовно-патогенних мікроорганізмів у колонізації різних екологічних ніш порожнини рота і факторів їх персистенції, що зумовлюють затяжний і ускладнений перебіг, низьку ефективність терапії червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота [23, 24].

Частота вторинного інфікування вогнищ ураження значною мірою зумовлена особливостями будови і функцій слизової оболонки порожнини рота, постійним контактом із зовнішнім середовищем, наявністю мікрофлори, різноманітністю жувального навантаження, перманентним травмуванням поверхні епітеліального шару. Найпоширеніше обтяження червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота хронічним генералізованим пародонтитом, складність проведення індивідуальної гігієни порожнини рота при наявності ерозій та виразок також є причинами мікробного обсіменіння осередків ураження. Доведено, що у таких хворих знижена активність лізоциму, порушений окиснювально-відновний потенціал слини.

Не викликає сумнівів той факт, що при червоному плоскому лишайі проявляється зниження домінування й екологічної значимості основних симбіонтів слизової оболонки порожнини рота, а також збільшується частота виявлення транзитної мікрофлори. Більшість дослідників сходиться на думці, що основними етіологічно значимими мікроорганізмами слизової оболонки порожнини рота хворих на червоний плоский лишай є гриби роду *Candida*, *S. aureus* і умовно-патогенні ентеробактерії. Перераховані вище мікроорганізми колонізують у стійких асоціаціях у 88 % хворих [25].

Високий ступінь мікробної контамінації вогнищ ураження на слизовій оболонці порожнини рота, особливо при ерозивно-виразковій, ексудативно-гіперемічній і бульозній формах червоного плоского лишая, передбачає включення в комплекс лікувальних заходів фармакотерапевтичних засобів, що мають антибактеріальну активність щодо висіяних видів мікроорганізмів [26].

Результати вивчення ступеня бактеріальної контамінації різних біотопів слизової оболонки порожнини рота свідчать про більш виражену колонізацію осередків ураження червоного плоского лишая представниками кокової флори: *Streptococcus salivarius* і *Streptococcus mutans*; при цьому не виявлено залежності між частотою висівання зазначених представників мікрофлори і частотою виявлення яскраво виражених ознак вторинного інфікування вогнищ ураження. Вогнища типової форми червоного плоского лишая (сітка Уікхема) є найменш контамінованими бактеріальною флорою, що зумовлено часто адекватним гігієнічним доглядом за порожниною рота. Частота висівання *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus mutans* і *Actinomyces* spp. вище в осередках ураження у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

Частота виявлення пародонтопатогенної мікрофлори безпосередньо залежить не стільки від наявності або відсутності генералізованого пародонтиту, як від ступеня важкості й активності патологічного процесу. За результатами наукової літератури виявлено залежність: чим глибші пародонтальні кишень (більше 5 мм), тим вищою є ймовірність того, що на вогнищі ураження ерозивно-виразкової форми червоного плоского лишая будуть визначатися пародонтопатогенні мікроорганізми. Стадія перебігу генералізованого пародонтиту також має велике значення щодо обсіменіння осередків ураження червоного плоского лишая пародонтопатогенною мікрофлорою. Так, близько у 90 % пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, обтяженого пародонтитом, який на момент обстеження був у стадії загострення, на поверхні вогнища ураження визначаються пародонтопатогенні мікроорганізми. При червоному плоскому лишайі, обтяженому генералізованим пародонтитом у стадії ремісії, пародонтопатогенна мікрофлора супроводжувала вогнище ураження близько у 50 % пацієнтів [27].

Відзначається також вторинне інфікування вогнищ ураження червоном плоским лишаєм *S. Salivaris*, *S. sanguis*, *S. milleri*, *S. mutans*, *Lactobacillus* sp., *Actinomyces* sp., *Fusobacterium* sp., *Capnocytophaga*, *Treponema* sp., *B. Melaninogenicus*, *B. Gingivalis*, *A. Actinomycetenicomitans*, *Veillonellae*.

*Candida albicans* у пацієнтів із червоним плоским лишаям, обтяженим генералізованим пародонтитом, складає в середньому 80 %. У пацієнтів без генералізованого пародонтиту як обтяжуючого фактора, *Candida albicans* виявляється у 50 % випадків.

Частота виявлення *Candida albicans* в осередках ураження червоного плоского лишая корелює з активністю перебігу захворювання. Значимість контамінації *Candida albicans* визначається не стільки ступенем обсіменіння осередків ураження, скільки такими патогенними властивостями *Candida albicans*, як рівень адгезії і активність формування трубок проростання. При загостренні генералізованого пародонтиту ступінь висівання *Candida albicans* зростає, у неї посилюються адгезійні властивості, зростає швидкість росту. Перманентне виділення «малих доз» екзо- й ендодерментів і продуктів розпаду клітинної стінки пародонтопатогенних мікроорганізмів призводить до стимуляції росту й активності *Candida albicans*, а також посилення її патогенних властивостей [25].

Таким чином, у пацієнтів, обтяжених пародонтальними вогнищами інфекції, відзначається високий ступінь мікробної контамінації вогнищ ураження червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота; при цьому ключову роль відіграє активність запально-деструктивного процесу.

**Висновки.** Підсумовуючи, можна зробити висновок, що червоний плоский лишай – це запальне імунозалежне лімфоактивне захворювання, опосередковане клітинною реакцією на антигени певної структури, генетично зумовлене порушеннями епідермального (епітеліального) бар'єра і синергізму вродженого й набутого імунітету, виникає під впливом різноманітних провокуючих чинників, як екзо- (включаючи інфекційний), так і ендодермальних. Існування великої кількості клінічних форм захворювання, поєднання їх у одного і того ж хворого, часте поєднання із соматичними захворюваннями, відображають єдиний патологічний процес, його силу, поширеність, втягнення інших органів і систем, участь захисних механізмів і представляє не що інше, як його фази, етапи в рамках клітинно-опосередкованої лімфоактивності шкіри та слизової оболонки до антигенів екзо- або ендодермального характеру.

Таким чином, велика різноманітність клінічних проявів, складні етіопатогенетичні механізми розвитку червоного плоского лишая порожнини рота, вимагають персоніфікованого, комплексного етіопатогенетичного лікування, заснованого на індивідуальному підході до кожного хворого з урахуванням етіології, клініки та застосованого спектра лабораторних досліджень.

©S. S. Bozhyk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

## Characterization of the cellular and species composition of the microflora of the oral mucosa of patients with lichen planus (literature review)

**Summary.** Lichen planus is a polyetiological disease, the pathogenesis of which involves immune, neuroendocrine, intoxication, metabolic processes with damage to the skin and mucous membranes in the form of specific rashes that develop as a result of inflammatory and dystrophic processes in the affected tissues. In addition, there is an increased risk of malignancy of certain clinical forms, which is why the search for criteria for early diagnosis of the disease is urgent.

**The aim of the study** – to analyze literary sources with the characteristics of the cellular composition and species composition of the microflora of the oral mucosa of patients with lichen planus.

**Materials and Methods.** The review and analysis of scientific and medical literature based on the Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI databases, the study of which does not exceed 10 years, including literature reviews and the results of clinical trials.

**Results and Discussion.** Lichen planus of the mucous membrane of the oral cavity is one of the most common chronic keratoses, in the pathogenesis of which many exogenous and endogenous factors play an important role in the complex, however, data on the frequency of lesions are very contradictory. Dominant pathomorphological processes in this disease are inflammation and tissue alteration. Implementation of these mechanisms takes place with the direct participation of the microcirculation system, regardless of the etiology of the disease. In this regard, during cytological and bacteriological studies, there are both general signs of the above-mentioned processes and specific markers, the diagnostic value of which is of great importance when establishing a diagnosis, and as a result, a correctly carried out complex of medical measures.

**Conclusions.** The wide variety of clinical manifestations, the lack of a clear understanding of the etiopathogenetic mechanisms of the development of lichen planus of the oral cavity, requires a personalized, complex treatment based on an individual approach to each patient, taking into account the probable etiological factor, the clinic and the applied spectrum of laboratory studies.

**Key words:** lichen planus; Wickham's mesh; TNF- $\alpha$ ; HLA-complex.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Overestimated risk of transformation in oral lichen planus / X. Cai, J. Zhang, H. Zhang [et al.] // *Oral oncology*. – 2022. – Vol. 133. – P. 106025. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.106025.
2. Epidemiological situation of pre-cancer diseases of the oral mucous in Ukraine / Y. G. Kolenko, T. O. Timokhina, O. V. Lynovytska [et al.] // *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. – 2022. – Vol. 75 (6). – P. 1453–1458.
3. Lichenoid drug eruption caused by adalimumab: a case report and literature review / A. Inoue, Y. Sawada, T. Yamaguchi [et al.] // *European Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 27 (1). – P. 69–70.
4. Duplaine A. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe corticosteroid-dependent or corticosteroid-resistant nail lichen planus: A Case Series of 5 Patients / A. Duplaine, O. Cogrel // *Skin appendage disorders*. – 2022. – Vol. 8 (5). – P. 427–430.
5. A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1% oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1 % and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus / P. Chauhan, D. De, S. Handa [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2018. – Vol. 31 (1). – P. 1–6. e12563. DOI: 0.1111/dth.12563.
6. Immunohistochemical correlation of mast cells and angiogenesis in oral lichen planus / A. Girdhar, M. Kamboj, A. Narwal [et al.] // *Archives of oral biology*. – 2022. – Vol. 142. – P. 105509. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105509.
7. Group 1 and 3 innate lymphoid cells are increased in oral lichen planus and oral lichenoid lesions / L. Pan, M. Feng, J. Chen [et al.] // *Oral diseases*. – 2022. DOI: 10.1111/odi.14384.
8. Serum and salivary cytokines in patients with oral lichen planus treated with Photobiomodulation / C. S. Abboud, E. Brandão, K. Cunha [et al.] // *Oral diseases*. – 2022. DOI: 10.1111/odi.14084. Advance online publication.
9. Electrospun patch delivery of anti-TNF $\alpha$  F(ab) for the treatment of inflammatory oral mucosal disease / J. G. Edmans, B. Ollington, H. E., Colley [et al.] // *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. – 2022. – Vol. 350. – P. 146–157.
10. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus / Z. D. Zhu, X. M. Ren, M. M. Zhou [et al.] // *Journal of dental sciences*. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 100–105.
11. PCR-based evaluation of human papillomavirus genotypes in oral lichen planus / A. K. Vijayan, A. Muthukrishnan, A. M. Nair [et al.] // *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. – 2022. – Vol. 14 (1). – P. 449–453.
12. Wang R. Differential genotypes of TNF- $\alpha$  and IL-10 for immunological diagnosis in discoid lupus erythematosus and oral lichen planus: A narrative review / R. Wang, X. Zhang, S. Wang // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967281.
13. Oral Lichen Planus - Related Connection with HLA-System Antigens / M. Popovska, A. Atanasovska-Stojanovska, S. Todoroska [et al.] // *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*. – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 65–77.
14. The prevalence of contact hypersensitivity in patients with oral lichen planus / M. Olejnik, D. Jenerowicz, Z. Adamski, M. Czarnecka-Operacz, B. Dorocka-Bobkowska // *Postepy dermatologii i alergologii*. – 2022. – Vol. 39 (4). – P. 668–674.
15. Goel S. Effects of mycophenolate mofetil, methotrexate and pimecrolimus on cdk4 and p16 in erosive oral lichen planus / S. Goel, N. Khurana // *Indian journal of dermatology*. – 2021. – Vol. 66 (5). – P. 490–495.
16. Peripheral and local human papillomavirus 16-specific CD8<sup>+</sup> T-cell expansions characterize erosive oral lichen planus / M. Viguier, H. Bachelez, B. Poirier [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2015. – Vol. 135 (2). – P. 418–424.
17. Efficacy of steroidal vs nonsteroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study / A. R. Singh, A. Rai, M. Aftab [et al.] // *The Journal of Laryngology and Otology*. – 2017. – Vol. 131 (1). – P. 69–76.
18. Pradeau M. Mucosal lichen planus-a diagnostic and therapeutic challenge / M. Pradeau, K. Ghoreschi, K. Meier // *Dermatologie (Heidelberg, Germany)*. – 2022. – Vol. 73 (9). – P. 670–681.

19. Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide, and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial / M. Siponen, L. Huuskonen, S. Kallio-Pulkkinen [et al.] // *Oral Diseases*. – 2017. – Vol. 23 (5). – P. 660–668.
20. Comparison of biomarker expression in oral lichen planus and oral lichenoid lesions / M. Radwan-Oczko, A. Lis-Nawara, A. Haloń, J. Bar // *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. – 2022. DOI: 10.17219/acem/152429.
21. Significance of immunohistochemistry biomarkers in prediction of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review / A. A. Al-Jamaei, R. V. Subramanyam, M. N. Helder [et al.] // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2022. – Vol. 27 (5). – P. 480–488.
22. Коломієць С. В. Рекомендації щодо тактики при виявленні потенційно злоякісних уражень у порожнині рота / С. В. Коломієць, К. О. Удальцова, В. І. Шинкевич // *Український стоматологічний альманах*. – 2018. – №. 1. – С. 75–78.
23. Correlation between oral lichen planus and viral infections other than HCV: a systematic review / A. Lucchese, D. Di Stasio, A. Romano [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11 (18). – P. 5487. DOI: 10.3390/jcm11185487.
24. Mitchell K. Systematic review of lichen planus pigmentosus in children / K. Mitchell, N. Silverberg // *Journal of drugs in dermatology: JDD*. – 2022. – Vol. 21 (8). – P. 850–853.
25. Rodriguez-Archilla A. Candida species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis / A. Rodriguez-Archilla, S. Fernandez-Torralbo // *International journal of health sciences*. – 2022. – Vol. 16 (4). – P. 58–63.
26. Bakhtiar R. Effectiveness of oral methotrexate therapy versus systemic corticosteroid therapy in treatment of generalised lichen planus / R. Bakhtiar, S. M. Noor, M. M. Paracha // *Journal of the college of Physicians and Surgeons Pakistan*. – 2018. – Vol. 28 (7). – P. 505–508.
27. Palaniappan P. Erosive oral lichen planus / P. Palaniappan, K. P. Baalann // *The Pan African medical journal*. – 2021. – Vol. 40. – P. 73. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.73.26013. eCollection 2021.

## REFERENCES

1. Cai, X., Zhang, J., Zhang, H., & Li, T. (2022). Overestimated risk of transformation in oral lichen planus. *Oral Oncology*, 133, 106025. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.106025.
2. Kolenko, Y.G., Timokhina, T.O., Lynovytska, O.V., Mialkivskiy, K.O., & Khrol, N. S. (2022). Epidemiological situation of pre-cancer diseases of the oral mucous in Ukraine. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 75(6), 1453-1458.
3. Inoue, A., Sawada, Y., Yamaguchi, T., Ohmori S., Omoto, D., Haruyama S., Yoshioka, M., Okada, E., & Nakamura, M. (2017). Lichenoid drug eruption caused by adalimumab: a case report and literature review. *European Journal of Dermatology*, 27 (1), 69-70.
4. Duplaine, A., & Cogrel, O. (2022). Mycophenolate mofetil in the treatment of severe corticosteroid-dependent or corticosteroid-resistant nail lichen planus: A Case Series of 5 Patients. *Skin Appendage Disorders*, 8(5), 427-430.
5. Chauhan, P., De, D., Handa S., Narang, T., & Saikia, U.N. (2018). A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1 % oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1 % and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus. *Dermatologic Therapy*, 31(1), 1-6. e12563. DOI: 10.1111/dth.12563.
6. Girdhar, A., Kamboj, M., Narwal, A., Devi, A., Anand, R., & Gupta, A. (2022). Immunohistochemical correlation of mast cells and angiogenesis in oral lichen planus. *Archives of Oral Biology*, 142, 105509. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105509.
7. Pan, L., Feng, M., Chen, J., Deng, S., Han, X., Wang, Y., & Tang, G. (2022). Group 1 and 3 innate lymphoid cells are increased in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Oral Diseases*. DOI: 10.1111/odi.14384.
8. Abboud, C.S., Brandão, E., Cunha, K., de Sousa Brito, K., Gallo, C. B., Molon, A.C., Horliana, A., Franco, A., Thongprasom, K., & Rodrigues, M. (2021). Serum and salivary cytokines in patients with oral lichen planus treated with Photobiomodulation. *Oral Diseases*. DOI: 10.1111/odi.14084. Advance online publication.
9. Edmans, J.G., Ollington, B., Colley, H.E., Santocildes-Romero, M.E., Siim Madsen, L., Hatton, P.V., Spain, S.G., & Murdoch, C. (2022). Electrospun patch delivery of anti-TNFα F(ab) for the treatment of inflammatory oral mucosal disease. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 350, 146-157.
10. Zhu, Z.D., Ren, X.M., Zhou, M.M., Chen, Q.M., Hua, H., & Li, C.L. (2022). Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *Journal of Dental Sciences*, 17(1), 100-105.
11. Vijayan, A.K., Muthukrishnan, A., Nair, A.M., Fathima, S., Nair, P.V., & Roshan, J. (2022). PCR-based evaluation of human papillomavirus genotypes in oral lichen planus. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 14 (1), 449-453.
12. Wang, R., Zhang, X., & Wang, S. (2022). Differential genotypes of TNF-α and IL-10 for immunological diagnosis in discoid lupus erythematosus and oral lichen planus: A narrative review. *Frontiers in Immunology*, 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967281.
13. Popovska, M., Atanasovska-Stojanovska, A., Todoroska, S., Radojkova-Nikolovska, V., Bedhxi, L.Z., Spasovska-Gjorgovska, A., Spasovski, S., & Ivanovska-Stojanoska, M. (2020). Oral Lichen Planus - Related Connection with HLA-System Antigens. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*, 41(1), 65-77.
14. Olejnik, M., Jenerowicz, D., Adamski, Z., Czarnecka-Operacz, M., & Dorocka-Bobkowska, B. (2022). The



- prevalence of contact hypersensitivity in patients with oral lichen planus. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 39 (4), 668-674.
15. Goel, S., & Khurana, N. (2021). Effects of mycophenolate mofetil, methotrexate and pimecrolimus on cdk4 and p16 in erosive oral lichen planus. *Indian Journal of Dermatology*, 66 (5), 490-495.
16. Viguier, M., Bachelez, H., Poirier, B., Kagan, J., Battistella, M., Aubin, F., Touzé, A., Carmagnat, M., Francès, C., Gougeon, M.L., & Fazilleau, N. (2015). Peripheral and local human papillomavirus 16-specific CD8+ T-cell expansions characterize erosive oral lichen planus. *The Journal of Investigative Dermatology*, 135(2), 418-424.
17. Singh, A.R., Rai, A., Aftab, M., Jain, S., & Singh, M. (2017). Efficacy of steroidal vs nonsteroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *The Journal of Laryngology and Otology*, 131 (1), 69-76.
18. Pradeau, M., Ghoreschi, K., & Meier, K. (2022). Mucosal lichen planus—a diagnostic and therapeutic challenge. *Dermatologie (Heidelberg, Germany)*, 73 (9), 670-681.
19. Siponen, M., Huuskonen, L., Kallio-Pulkkinen, S., Nieminen, P., & Salo, T. (2017). Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide, and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial. *Oral Diseases*, 23 (5), 660-668.
20. Radwan-Oczko, M., Lis-Nawara, A., Hałoń, A., & Bar, J. (2022). Comparison of biomarker expression in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. DOI: 10.17219/acem/152429.
21. Al-Jamaei, A.A., Subramanyam, R.V., Helder, M.N., Forouzanfar, T., Ruslin, M., Meij, E.V., & Visscher, J.G. (2022). Significance of immunohistochemistry biomarkers in prediction of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 27 (5), 480-488.
22. Kolomiets, S.V., Udaltsova K.O., & Shynkevich V.I. (2018). Rekomendatsiyi shchodo taktyky pry vyyavlenni potentsiyno zloyakisnykh urazhen u porozhnyni rota [Recommendations for tactics in the detection of potentially malignant lesions in the oral cavity]. *Ukrayinsky stomatolohichnyy almanakh – Ukrainian Dental Almanac*, (1), 75-78 [in Ukrainian].
23. Lucchese, A., Di Stasio, D., Romano, A., Fiori, F., De Felice, G.P., Lajolo, C., Serpico, R., Cecchetti, F., & Petruzzi, M. (2022). Correlation between oral lichen planus and viral infections other than HCV: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5487. DOI: 10.3390/jcm11185487.
24. Mitchell, K., & Silverberg, N. (2022). Systematic review of lichen planus pigmentosus in children. *Journal of Drugs in Dermatology : JDD*, 21(8), 850-853.
25. Rodriguez-Archilla, A., & Fernandez-Torralbo, S. (2022). Candida species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis. *International Journal of Health Sciences*, 16 (4), 58-63.
26. Bakhtiar, R., Noor, S.M., & Paracha, M.M. (2018). Effectiveness of oral methotrexate therapy versus systemic corticosteroid therapy in treatment of generalised lichen planus. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 28(7), 505-508.
27. Palaniappan, P., & Baalann, K.P. (2021). Erosive oral lichen planus. *The Pan African medical journal*, 40, 73. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.73.26013. eCollection 2021.