



DOI 10.11603/2311-9624.2023.4.14496

УДК 616.31-074

© О. В. Авдеєв, В. Б. Радчук

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

Слизова оболонка порожнини рота – ділянка маніфестації червоного плескатоного лишая та інших захворювань, асоційованих з аутоімунним компонентом

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
03.10.2023 р.

Ключові слова: червоний плескатиий лишай; рецивний афтозний стоматит; слизова оболонка; гомеостаз.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Результати напрацювань останніх років дають можливість розглядати слизову оболонку пророжнини рота (СОПР) як ділянку первинної маніфестації значної кількості загальносоматичних захворювань, зокрема, таких, як червоний плескатиий лишай (ЧПЛ), вульгарна пухирчатка, рецивний афтозний стоматит (РАС), системний червоний вовчак, що, у свою чергу, підкреслює актуальність та своєчасність моніторингу, який планується провести.

Мета дослідження – провести моніторинг літературних джерел, що дають можливість пояснення високої частоти оральної маніфестації на слизовій оболонці пророжнини рота червоного плескатоного лишая, рецидивного афтозного стоматиту шляхом імунологічних характеристик епітеліоцитів.

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 5 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення. Будучи частиною системи слизових оболонок, букальний епітелій зберігає елементи її активної позиції у взаєминах із дратівливими факторами, що виходять із зовнішнього та внутрішнього середовищ. Це дозволяє використовувати його для вивчення фізіології та реактивності слизових оболонок, у тому числі як індикатор місцевих та загальних порушень гомеостазу. Зміна диференціювання епітеліоцитів СОПР спостерігається при великій кількості аутоімунних захворювань, зокрема при ЧПЛ, виникнення якого опосередковане Т-клітинами, при якому аутоцитотоксичні CD8⁺ Т-клітини ініціюють апоптоз базальних епітеліоцитів СОПР. Доведено роль епітеліоцитів СОПР у реалізації імунної відповіді й запалення при РАС. Поширеною є гіпотеза, яка базується на наявності специфічних білків муцину, які відіграють роль у формуванні захисної оболонки слизової оболонки, яка слугує першою лінією захисту між епітеліоцитами СОПР і можливими ініціюючими чинниками з боку порожнини рота.

Висновки. Надзвичайно значущою є клінічна інформативність цитоспецифічності епітеліоцитів СОПР при ЧПЛ і РАС, що свідчить про реактивність епітелію слизових оболонок у загальній системі гомеостазу та дозволяє використовувати найбільш доступні з його елементів у клініко-лабораторній практиці.

Вступ. Результати напрацювань останніх років дають можливість розглядати слизову оболонку пророжнини рота (СОПР) як ділянку первинної маніфестації значної кількості загальносоматичних захворювань [1].

Дане твердження зумовлене особливостями будови СОПР та специфічними функціями епітеліоцитів даної анатомічної локалізації. Це пов'язано з визнанням координуючої позиції епітеліоцитів у реакціях, що погоджують механізми неспецифічного та специфічного імунітету в ініціації та стабілізації запальних процесів, що займають центральне місце у патології травної та дихальної систем [2].

Епітеліоцити системи слизових оболонок експресують, а при активації посилюють секрецію цілого ряду прозапальних цитокінів. Такі властивості дають можливість адекватної взаємодії та кооперації епітеліоцитів з індукторами та ефекторами запального процесу та імунітету, при цьому маючи здатність змінювати свій функціональний стан, включаючись у формування порочних кіл, підтримувати хронічну патологію у системі слизових оболонок за умови екзогенних і ендогенних чинників [3, 4].

Вищезазначене положення пояснює високу частоту оральної маніфестації таких захворювань, як червоний плесканий лишай (ЧПЛ), вульгарна пухирчатка, рецидивний афтозний стоматит (РАС), системний червоний вовчак (СЧВ) та ін [5].

Метою дослідження було провести моніторинг літературних джерел, що дають можливість пояснення високої частоти оральної маніфестації на слизовій оболонці пророжнини рота червоного плескатої лишая, рецидивного афтозного стоматиту шляхом імунологічних характеристик епітеліоцитів.

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 5 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення. Будучи частиною системи слизових оболонок, букальний епітелій зберігає елементи її активної позиції у взаєминах із подразнювальними факторами, що виходять із зовнішнього та внутрішнього середовищ. Це дозволяє використовувати його для вивчення фізіології та реактивності слизових оболонок, у тому числі як індикатор місцевих та загальних порушень гомеостазу [6]. Як й інші епітеліоцити, букаль-

ні клітини здатні продукувати ряд цитокінів та хемокінів (IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор, IL-18 та γ -інтерферон (IFN- γ), простагландини PG-E2 та лейкотрієни – HLA-1, HLA-2). Їхнє утворення залежить від функціонального стану клітин, змінюючись під впливом різних факторів [7].

Досліди Z. Yang та ін. [8] показали, що букальні епітеліоцити здатні посилювати секрецію PG-E2 та підвищувати рівень внутрішньоклітинного кальцію при співкультивуванні з живими штамами *E. coli*. Наявність у букальних епітеліоцитах катіонних пептидів із властивостями дифенсинів документована прямими гістохімічними та функціональними аналізами.

M. H. Thornhill та ін. у своїх роботах [9] продемонстрували синтез IL-8 (одного з найпотужніших хемоатрактантів для нейтрофілів) при адгезії на епітеліоцитах людини *Streptococcus bovis*; такий же ефект отримано при дії антигенів, екстрагованих із клітинної стінки *S. bovis*.

Букальні епітеліоцити чутливі до дії інтерферонів та за даними N. M. Islam та S. A. Alramadhan [10], конститутивно експресують гени для IL-8, інкубація з γ -інтерфероном супроводжувалася підвищенням рівня РНК-транскриптів для IL-8. Ці автори виявили, що інкубація букальних епітеліоцитів з α - та β -інтерферонами супроводжується посиленням експресії гена для ISG-15.

A. Kuźmiński та ін. спостерігали це у дослідях із букальними клітинами, зараженими *S. albicans*. Секреції інтерферону (вона спостерігалася в ранній фазі інфікування) сприяла поява активної форми IL-18 – індуктора інтерферону. Його мРНК та білок-попередник конститутивно експресуються оральними епітеліоцитами, але активна форма утворюється за умови адекватної стимуляції та асоційована з IL-1 β -конвертуючою протеазою. Стимуляція ліпополісахаридом була достатньою для активації IL-18, але не викликала продукції IFN- γ [11].

Подібно до інших епітеліоцитів, функціональний статус букальних клітин залежить від ступеня їх зрілості. У складі багатошарового плоского епітелію букальні епітеліоцити знаходяться на різних стадіях морфофункціонального диференціювання – від малодиференційованих попередників у базальному шарі (забезпечують регенерацію епітелію) до високоспеціалізованих клітин, які в міру диференціювання зміщуються в поверхневі шари, піддаючись десквамації. Частина має ознаки

кератинізації. Диференціовальні та проліферативні процеси, а також функціональні параметри зрілих клітин регулюються факторами місцевого та центрального походжень. Звідси, не дивно, що стан клітин орального епітелію відображає характер дестабілізаційних процесів на місцевому і системному рівнях [12].

Букальні епітеліоцити можуть бути індикатором порушень орального, у тому числі саліварного гомеостазу.

Зміна диференціовання букальних епітеліоцитів спостерігається при великій кількості аутоімунних захворювань, зокрема при ЧПЛ, виникнення якого опосередковане Т-клітинами, при якому аутоцитотоксичні CD8+ Т-клітини ініціюють апоптоз базальних епітеліоцитів СОПР [13].

Первинним у патогенезі розвитку є експресія антигену епітеліоцитів або демаскування антигену, який може бути власним пептидом, що в подальшому ініціює Т-клітини (переважно CD8+ і деякі CD4+-клітини) мігрувати в епітелій до клітин базального шару. Мігровані CD8+-клітини активуються безпосередньо антигеном, який зв'язується з головним комплексом гістосумісності (ГКГ) на епітеліоцитах або через активовані лімфоцити CD4+. Крім того, кількість клітин Лангерганса в ураженнях ЧПЛ ділянках збільшується разом із посиленням експресії ГКГ із подальшою експресією антигену CD4+-клітинам та ІЛ-12, активацією CD4+ Т-хелперів, які активують CD8+ Т-клітини через рецепторну взаємодію, ІFN-γ та ІЛ-2. Активовані CD8+ Т-клітини, у свою чергу, ініціюють некроз базальних кератиноцитів опосередковано через фактор некрозу пухлини-α (TNF-α), або апоптоз [14, 15].

РАС є найпоширенішим ураженням СОПР, яке діагностується приблизно у 20 % населення світу. Елементи ураження, що характеризують дану нозологію, переважно локалізуються на СОПР вистилаючого типу, тобто щік, бічних поверхонь язика, м'якому піднебінні, губах та в ділянці дна порожнини рота. Афти виникають за умови лімфоцитарної інфільтрації, яка носить інтраепітеліальний та внутрішньосполучнотканинний характер [16].

В останні десятиріччя найбільш поширеною є гіпотеза, яка базується на наявності специфічних білків муцину, які відіграють роль у формуванні захисної оболонки слизової оболонки, яка слугує першою лінією захисту між епітеліоцитами СОПР і можливими ініціюючими чинниками з боку порожнини рота [17].

При цьому афти є наслідком опосередкованої Т-клітинами імунної дисфункції, ініційованої Т-клітинами з подальшим залученням у процес нейтрофілів та опасистих клітин, які спричиняють руйнацію епітеліальної пластинки слизової оболонки.

Дане положення обґрунтовується зміною кількості міжклітинних медіаторів, підвищенням показників ІFN-γ та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-5.

Має місце також неідентифікована антигенна стимуляція епітеліоцитів СОПР, яка ініціює активацією Т-клітин з подальшим синтезом цитокінів – інтерлейкінів і TNF-α. TNF-α викликає запалення завдяки впливу на адгезію ендотеліальних клітин і хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів [18].

Коливання адгезивності букальних клітин при РАС можливі щодо бактерій. Вони можуть бути результатом змін рецепторів клітин у ході епітеліального диференціовання, конкурентних взаємодій між мікроорганізмами, впливу продуктів секрету порожнини рота [19, 20].

Висновки. Аналізуючи джерела літератури, доцільно вважати епітеліоцити СОПР надважливою складовою у реалізації імунної відповіді та запалення, при таких захворюваннях, як ЧПЛ та РАС. Характеризуючись значною чутливістю до екзогенних та ендогенних впливів, епітеліоцити СОПР зазнають функціональної перебудови за умови порушення місцевого та системного гомеостазу.

Виходячи із цього, надзвичайно значимою є клінічна інформативність цитоспецифічності епітеліоцитів СОПР, що свідчить про реактивність епітелію слизових оболонок у загальній системі гомеостазу та дозволяє використовувати найбільш доступні з його елементів у клініко-лабораторній практиці.

©O. V. Avdeev, V. B. Radchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

The mucous membrane of the oral cavity is the site of manifestation of lichen planus and other diseases associated with an autoimmune component

Summary. The results of recent years' work make it possible to consider the oral mucosa as a site of primary manifestation of a significant number of general somatic diseases, including lichen planus, pemphigus vulgaris, relapsing aphthous stomatitis, systemic lupus erythematosus, which in turn emphasizes the relevance and timeliness of monitoring, which is planned to be held.

The aim of the study – to monitor literary sources that provide an opportunity to explain the high frequency of oral manifestation on the mucous membrane of the oral cavity of lichen planus, recurrent aphthous stomatitis, by immunological characteristics of epitheliocytes.

Materials and Methods. Review and analysis of scientific and medical literature based on databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, the study of which does not exceed 5 years, including literature reviews and results of clinical studies.

Results and Discussion. Being a part of the mucous membrane system, the buccal epithelium maintains elements of its active position in relations with irritating factors coming from the external and internal environment. This allows it to be used to study the physiology and reactivity of mucous membranes, including as an indicator of local and general homeostasis disturbances. A change in the differentiation of the epitheliocytes of the oral mucosa is observed in a large number of autoimmune diseases, in particular, in lichen planus, the occurrence of which is mediated by T cells, in which autocytotoxic CD8 + T cells initiate apoptosis of the basal epithelial cells of the oral mucosa. The role of epitheliocytes of the oral mucosa in the implementation of the immune response and inflammation in recurrent aphthous stomatitis has been proven. A common hypothesis is based on the presence of specific mucin proteins that play a role in the formation of the protective mucosal membrane, which serves as the first line of defense between the epithelial cells of the oral cavity and possible initiating factors from the oral cavity.

Conclusions. The clinical informativeness of the cytospecificity of the epitheliocytes of the oral mucosa in lichen planus and recurrent aphthous stomatitis is extremely significant, which indicates the reactivity of the epithelium of the mucous membranes in the general system of homeostasis and allows the use of the most accessible of its elements in clinical and laboratory practice.

Key words: lichen planus; recurrent aphthous stomatitis; mucous membrane; homeostasis.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Randall D. A. Common oral lesions / D. A. Randall, N. L. Wilson Westmark, B. W. Neville // *American family physician*. – 2022. – No. 105 (4). – P. 369–376. PMID: 35426641.
2. González-Moles M. Á. Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence? / M. Á. González-Moles, P. Ramos-García // *Oral diseases*. – 2023. – No. 29 (7). – P. 2624–2637. DOI: 10.1111/odi.14438.
3. Schmidt-Westhausen A. M. Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new? / A. M. Schmidt-Westhausen // *Quintessence international* (Berlin, Germany: 1985). – 2020. – No. 51 (2). – P. 156–161. DOI: 10.3290/j.qi.a43868.
4. Fitzpatrick S. G. Ulcerated lesions of the oral mucosa: Clinical and histologic review. / S. G. Fitzpatrick, D. M. Cohen, A. N. Clark // *Head and neck pathology*. – 2019. – No. 13 (1). – P. 91–102. DOI: 10.1007/s12105-018-0981-8.
5. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / M. Á. González-Moles, S. Warnakulasuriya, I. González-Ruiz [et al.] // *Oral diseases*. – 2021. – No. 27 (4). – P. 813–828. DOI: 10.1111/odi.13323.
6. Diagnostic delay in autoimmune oral diseases / M. Petruzzi, F. Della Vella, N. Squicciarini [et al.] // *Oral diseases*. – 2023. – No. 29 (7). – P. 2614–2623. DOI: 10.1111/odi.14480.
7. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health / S. Hasan, S. Ahmed, R. Kiran [et al.] // *Journal of family medicine and primary care*. – 2019. – No. 8 (11). – P. 3504–3517. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_749_19.
8. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients / Z. Yang, Q. Cui, R. An [et al.] // *BMC oral health*. – 2020. – No. 20 (1). – P. 128. DOI: 10.1186/s12903-020-01115-5.
9. Thornhill M. H. Immune mechanisms in oral lichen planus / M. H. Thornhill, H. E. Colley, C. Murdoch // *Oral diseases*. – 2023. – No. 29 (4). – P. 1400–1415. DOI: 10.1111/odi.14142.

10. Islam N. M. Lichenoid Lesions of the Oral Mucosa / N. M. Islam, S. A. Alramadhan // *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. – 2023. – No. 35 (2). – P. 189–202. DOI: 10.1016/j.coms.2022.10.005.
11. Selected allergic diseases of the gastrointestinal tract / A. Kuźmiński, M. Przybyszewski, M. Graczyk [et al.] // *Przegląd gastroenterologiczny*. – 2020. – No. 15 (3). – P. 194–199. DOI: 10.5114/pg.2019.87681.
12. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies / M. Carrozzo, S. Porter, V. Mercadante, S. Fedele // *Periodontology 2000*. – 2019. – No. 80 (1). – P. 105–125. DOI: 10.1111/prd.12260.
13. Mast cell expression in oral lichen planus: A systematic review / J. K. Vadivel, M. Govindarajan, E. Somasundaram, A. Muthukrishnan // *Journal of investigative and clinical dentistry*. – 2019. – No. 10 (4). – P. e12457. DOI: 10.1111/jicd.12457.
14. Pariyawathee S. CD146 expression in oral lichen planus and oral cancer / S. Pariyawathee, E. Phattarataratip, K. Thongprasom // *Clinical oral investigations*. – 2020. – No. 24 (1). – P. 325–332. DOI: 10.1007/s00784-019-02871-7.
15. Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights / D. Didona, R. D. Caposiena Caro, A. M. Sequeira Santos [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2022. – No. 9. – P. 997190. DOI: 10.3389/fmed.2022.997190.
16. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis / C. Rivera // *Biomedical reports*. – 2019. – No. 11 (2). – P. 47–50. DOI: 10.3892/br.2019.1221.
17. Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females / Z. Zhu, Z. He, G. Xie [et al.] // *Medicine*. – 2021. – No. 100 (10). – P. e24742. DOI: 10.1097/MD.00000000000024742.
18. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management / C. P. Chiang, J. Yu-Fong Chang, Y. P. Wang [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. – 2019. – No. 118 (9). – P. 1279–1289. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.10.023.
19. Villa T. G. Oral lichen planus: a microbiologist point of view / T. G. Villa, Á. Sánchez-Pérez, C. Sieiro // *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*. – 2021. – No. 24 (3). – P. 275–289. DOI: 10.1007/s10123-021-00168-y.
20. Oral microbiota in active and passive states of recurrent aphthous stomatitis: An analysis of case-control studies / X. Xiao, Z. Shi, Y. Song [et al.] // *Archives of oral biology*. – 2023. – No. 153. – P. 105751. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105751.

REFERENCES

1. Randall, D.A., Wilson Westmark, N.L., & Neville, B. (2022). Common Oral Lesions. *American family physician*, 105(4), 369-376. PMID: 35426641.
2. González-Moles, M.Á., & Ramos-García, P. (2023). Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence?. *Oral diseases*, 29(7), 2624-2637. DOI: 10.1111/odi.14438.
3. Schmidt-Westhausen, A.M. (2020). Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new?. *Quintessence international* (Berlin, Germany: 1985), 51(2), 156-161. DOI: 10.3290/j.qi.a43868.
4. Fitzpatrick, S.G., Cohen, D.M., & Clark, A.N. (2019). Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head and neck pathology*, 13(1), 91-102. DOI: 10.1007/s12105-018-0981-8.
5. González-Moles, M.Á., Warnakulasuriya, S., González-Ruiz, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Lenouvel, D., Ruiz-Ávila, I., & Ramos-García, P. (2021). Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*, 27(4), 813-828. DOI: 10.1111/odi.13323.
6. Petruzzi, M., Della Vella, F., Squicciarini, N., Lilli, D., Campus, G., Piazzolla, G., Lucchese, A., & van der Waal, I. (2023). Diagnostic delay in autoimmune oral diseases. *Oral diseases*, 29(7), 2614-2623. DOI: 10.1111/odi.14480.
7. Hasan, S., Ahmed, S., Kiran, R., Panigrahi, R., Thachil, J.M., & Saeed, S. (2019). Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. *Journal of family medicine and primary care*, 8(11), 3504-3517. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_749_19.
8. Yang, Z., Cui, Q., An, R., Wang, J., Song, X., Shen, Y., Wang, M., & Xu, H. (2020). Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. *BMC oral health*, 20(1), 128. DOI: 10.1186/s12903-020-01115-5.
9. Thornhill, M.H., Colley, H.E., & Murdoch, C. (2023). Immune mechanisms in oral lichen planus. *Oral diseases*, 29(4), 1400-1415. DOI: 10.1111/odi.14142.
10. Islam, N.M., & Alramadhan, S.A. (2023). Lichenoid Lesions of the Oral Mucosa. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 35(2), 189-202. DOI: 10.1016/j.coms.2022.10.005.
11. Kuźmiński, A., Przybyszewski, M., Graczyk, M., Żbikowska-Gotz, M., Sokołowska-Ukleja, N., Tomaszewska, A., & Bartuzi, Z. (2020). Selected allergic diseases of the gastrointestinal tract. *Przegląd gastroenterologiczny*, 15(3), 194-199. DOI: 10.5114/pg.2019.87681.
12. Carrozzo, M., Porter, S., Mercadante, V., & Fedele, S. (2019). Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontology 2000*, 80(1), 105-125. DOI: 10.1111/prd.12260.
13. Vadivel, J.K., Govindarajan, M., Somasundaram, E., & Muthukrishnan, A. (2019). Mast cell expression in oral lichen planus: A systematic review. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 10(4), e12457. DOI: 10.1111/jicd.12457.
14. Pariyawathee, S., Phattarataratip, E., & Thongprasom, K. (2020). CD146 expression in oral lichen planus and oral cancer. *Clinical oral investigations*, 24(1), 325-332. DOI: 10.1007/s00784-019-02871-7.
15. Didona, D., Caposiena Caro, R.D., Sequeira Santos, A.M., Solimani, F., & Hertl, M. (2022). Therapeutic strategies

- for oral lichen planus: State of the art and new insights. *Frontiers in medicine*, 9, 997190. DOI: 10.3389/fmed.2022.997190.
16. Rivera, C. (2019). Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomedical reports*, 11(2), 47-50. DOI: 10.3892/br.2019.1221.
17. Zhu, Z., He, Z., Xie, G., Fan, Y., & Shao, T. (2021). Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females. *Medicine*, 100(10), e24742. DOI: 10.1097/MD.00000000000024742.
18. Chiang, C.P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y.P., Wu, Y.H., Wu, Y.C., & Sun, A. (2019). Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118(9), 1279-1289. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.10.023.
19. Villa, T. G., Sánchez-Pérez, Á., & Sieiro, C. (2021). Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 24(3), 275-289. DOI: 10.1007/s10123-021-00168-y.
20. Xiao, X., Shi, Z., Song, Y., Li, K., Liu, S., & Song, Z. (2023). Oral microbiota in active and passive states of recurrent aphthous stomatitis: An analysis of case-control studies. *Archives of oral biology*, 153, 105751. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105751.