



Огляди та власні дослідження

КЛІНІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/kl-stomat>



DOI 10.11603/2311-9624.2023.4.14500

УДК 616.31-002.15.2-036.12-036.87]-02(048)

©Н. О. Гевкалюк, Д. Р. Кутоловський

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

e-mail: gevkalyuk@tdmu.edu.ua

Комплексний погляд на етіологію хронічного рецидивного афтозного стоматиту з урахуванням потенційних факторів ризику. Огляд літератури

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
10.10.2023 р.

Ключові слова: слизової оболонки порожнини рота; хронічний рецидивний афтозний стоматит; фактори ризику; генетична передумова; дефіцит вітамінів.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС) є на сьогодні одним із найпоширеніших захворювань слизової оболонки порожнини рота, що уражає від 5 до 66 % населення у різних країнах світу. Патогенез ХРАС невідомий, його вважають багатофакторним захворюванням, пов'язаним із місцевими і системними факторами, тому подальші дослідження можуть бути цінними для профілактики та лікування ХРАС.

Мета дослідження – проаналізувати дані наукових джерел літератури щодо потенційних факторів ризику, механізмів патогенезу, включаючи імунну відповідь слизових оболонок та механізми її модифікації для оптимізації діагностики та лікування ХРАС.

Матеріали і методи. Застосовано бібліосемантичний метод для з'ясування стану проблеми, вивчення аналізу результатів попередніх наукових досліджень на основі джерел літератури та електронних ресурсів.

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічні характеристики ХРАС на сьогодні чітко визначені, тим не менше, етіологія та патогенез захворювання до теперішнього часу залишаються нез'ясованими. Важливим залишається питання всебічного дослідження виникнення та рецидивування захворювання для розуміння основних патогенетичних ланок, що стане цінним для профілактики та лікування ХРАС. Повідомляється про потенційні фактори ризику виникнення ХРАС, зокрема, обтяжений сімейний анамнез, психологічний стрес, гормональні зміни, харчова алергія, дефіцит харчування, дефіцит вітамінів і мікроелементів, шлунково-кишкові розлади, деякі вірусні та бактерійні інфекції, приймання лікарських препаратів, механічні травми слизової рота. Важлива роль у дослідженнях відводиться генетично зумовленим порушенням вродженого та набутого імунітету при розвитку та рецидивуванні, генетичним факторам ризику, які змінюють індивідуальну сприйнятливість до ХРАС. Повідомляється, що при цьому включаються різноманітні поліморфізми ДНК, поширені в усьому геномі людини, особливо пов'язані зі змінами в метаболізмі інтерлейкінів. Ряд авторів припускає, що в генетично схильних пацієнтів вплив певних факторів ініціює каскад прозапальних цитокінів, спрямованих проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота, що є потужним тригером для прояву рецидиву. Модулює імунітет і таким чином впливає на прогресування захворювання кілька факторів, зокрема, на склад мікробіоти на сли-

зовій оболонці порожнини рота. Хоча жодні окремі збудники не були переконливо доведені як збудники ХРАС, незбалансований склад мікробіоти порожнини рота може відігравати ключову роль. Повідомляється також про харчові маркери, пов'язані з дефіцитом вітамінів і мікро- та макроелементів, які частіше зустрічаються у пацієнтів із ХРАС.

Висновки. Результати опрацьованих джерел літератури показали, що ХРАС вважають багатофакторним захворюванням, проте мало відомо про механізми патогенезу та можливості впливу на основні його ланки. Тому надзвичайно важливим і вирішальним для оцінки стану пацієнтів, які страждають від ХРАС, є комплексний підхід, розробка та організація комплексних планів реабілітації.

Вступ. Хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС) є на сьогодні одним із найпоширеніших захворювань слизової оболонки порожнини рота. В різних країнах світу, залежно від досліджуваної популяції, а також від дизайну та методології досліджень, ХРАС уражає від 5 до 66 % населення, а частота рецидивів через 3 місяці досягає 50 % [1, 2]. Причому захворюваність є найвищою серед осіб молодого віку – пік початку його припадає на вік від 10 до 19 років [3, 4]. Друге десятиліття життя вважається періодом піку виникнення ХРАС із першим епізодом у дитинстві або на пізніших етапах життя. Вік початку захворювання означає період часу, коли людина відчуває перші симптоми хвороби. Як і в інших захворюваннях з можливими аутоімунними, ранній вік початку не обов'язково має бути пов'язаний із гіршим прогнозом [5]. Як правило, тяжкість і частота епізодів змінюються індивідуально, однак, зазвичай, вони зменшуються з віком [6]. На відміну від карієсу зубів та захворювань пародонта, пацієнти з ХРАС не можуть запобігти цій хворобі.

Метою дослідження було проаналізувати дані наукових джерел літератури щодо потенційних факторів ризику, механізмів патогенезу, включаючи імунну відповідь слизових оболонок та механізми її модифікації для оптимізації діагностики та лікування хронічного рецидивного афтозного стоматиту.

Матеріали і методи. Застосовано бібліосемантичний метод для з'ясування стану проблеми, вивчення аналізу результатів останніх наукових досліджень на основі джерел літератури та електронних ресурсів.

Результати досліджень та їх обговорення. Рецидивний афтоз порожнини рота – хронічне запальне захворювання слизової оболонки ротової порожнини, клінічна картина якого характеризується рецидивними епізодами по-

одиноких або множинних болючих виразок без асоціації із системними захворюваннями [7]. Найхарактернішим симптомом захворювання є періодична поява поодиноких або множинних болючих ерозій і виразок, які з'являються переважно на неприкріпленій слизовій оболонці губ, щік і язика. Іноді ураження також можуть спостерігатися на сильно ороговілій слизовій оболонці піднебіння та ясен. Висипання, зазвичай, округлі, чітко окреслені, оточені характерним еритематозним ореолом і вкриті жовто-сірим фіброзним чи псевдомембранозним нальотом [8]. Появі афт може передувати відчуття печіння від 2 до 48 год до їх маніфестації [9]. Основною проблемою, пов'язаною з афтами у порожнині рота, в багатьох випадках є місцевий біль, який може бути досить сильним, щоб заважати споживанню їжі, розмові та ковтанню [4]. Виразки, які зазвичай виникають на неороговілій слизовій оболонці порожнини рота, можуть викликати сильний біль. Однак при аутоімунних захворюваннях ці симптоми можуть бути ледь помітними, проте дуже важливими для діагностики [5].

Хоч клінічні характеристики ХРАС чітко визначені, тим не менше, точна етіологія та патогенез захворювання до теперішнього часу залишаються нез'ясованими. Вперше афтозний стоматит описав Гіппократ і назвав його грецьким словом «*aphthi*», що означає «запалюватися» [10]. Оскільки патогенез ХРАС невідомий, його вважають багатофакторним захворюванням. Із патогенезом ХРАС пов'язано багато місцевих і системних факторів. Результати проведених на сьогодні досліджень свідчать про важливу роль у розвитку захворювання генетично зумовлених порушень вродженого та набутого імунітету. Факторами, що змінюють імунологічну відповідь при рецидивному аф-

тозному стоматиті (РАС), є харчова алергія, дефіцит харчування, дефіцит вітамінів і мікроелементів, гормональні зміни, шлунково-кишкові розлади, деякі вірусні та бактерійні інфекції, приймання лікарських препаратів, механічні травми слизової рота, стрес тощо [10].

При появі рецидивних виразок на слизовій оболонці порожнини рота необхідно детально зібрати анамнез захворювання, провести правильну диференційну діагностику та виключити інші причини, перш ніж поставити діагноз рецидивного афтозу порожнини рота [11]. J. Bratel та M. Nakeberg [12] провели дослідження, в якому взяли участь 177 пацієнтів (середній вік – 42,8 року; SD – 14,3; діапазон 17–79 років) для оцінки зв'язку між конкретною анамнестичною інформацією та різними типами рецидивного афтозного стоматиту. Дані, зібрані за допомогою структурованого інтерв'ю, показали, що 68 % пацієнтів були здоровими, 44 % хворих не приймали жодних ліків, 41 % – не усвідомлювали причину свого РАС, тоді як стрес (15,8 %) був найпоширенішим етіологічним фактором. Найчастішим симптомом, про який повідомлялося, був біль (53,7 %), а також відчуття печіння (18,6 %), причому 54 % пацієнтів не відчували полегшення від лікування. Автори не виявили позитивної кореляції між віком, статтю, обтяженим алергічним анамнезом, прийманням ліків [13].

Ретроспективний аналіз, проведений M. J. McCullough та ін. [13], в якому було обстежено 528 пацієнтів, що відвідували спеціалізовану клініку оральної медицини у Великобританії, показав наступне. Пацієнтами з клінічним діагнозом РАС достовірно частіше були чоловіки молодого віку, при цьому значні кореляції спостерігалися між діагнозом РАС і сімейним анамнезом, місцевою травмою, стресом, гормональними змінами, відмовою від куріння, а також грудним вигодовуванням у ранньому дитячому віці. Автори відмітили, що цікавим є зниження захворюваності при грудному вигодовуванні дитини.

Для дослідження різних аспектів РАС, включаючи поширеність, частоту рецидивів і способи лікування, K. Al-Johani [14] провів анкетування студентів-стоматологів (факультет стоматології, Університет короля Абдулазіза, Джидда, Королівство Саудівська Аравія). Результати анкетування показали, що серед 382 учасників дослідження (230 жінок, 152 чоловіків; 21–28 років) 83 осіб мали в анамнезі РАС (45 жінок, 38 чоловіків). Позитивний сімейний

анамнез РАС був більш поширеним серед учасників із РАС (48,2 %), ніж у тих, хто не мав його (9,0 %). Результати дослідження показали, що стрес є найпоширенішим тригером для прояву рецидиву (53 %), а найбільш часто ураженими ділянками були слизова оболонка губ і щік. Відомі методи місцевого симптоматичного лікування показали відсутність ефекту від нього, окрім тимчасового полегшення [14].

Ретроспективне дослідження, проведене S. I. M. L. Queiroz та ін. [15] у службі оральної діагностики Федерального університету Ріо-Гранде-ду-Норте в Наталі/Русія (Бразилія), показало, що за 11 років було оглянуто 4895 пацієнтів, із яких у 47,2 % випадків були діагностовані рецидивні афтозні виразки. Найбільш ураженими анатомічними ділянками були язик (39,7 %) і слизова оболонка щік (32,3 %). M. A. Manoj та ін. [16] провели анкетне опитування серед 681 студента (коледжі Мангалора, Карнатака, Індія), з яких 322 (47,2 %) мали РАС протягом останніх шести місяців. Результати анкетування показали, що найпоширенішими проявами РАС серед учасників дослідження були поодинокі виразки у роті (74,2 %). Факторами, які демонструють статистично значущий зв'язок між появою РАС, були: сімейна історія РАС, діагностовані діабетики, стрес і недосипання, історія куріння, травма порожнини рота, зокрема, носіння брекетів/зубних протезів, а також ті анкетовані, що споживають певну їжу та напої, використовують зубні пасти з вмістом лаурилсульфату натрію. Найпоширенішою формою ліків, які використовували для лікування, були місцеві засоби (43,1 %).

Враховуючи дослідження, проведені шляхом анкетування, в яких серед інших причин інтерв'юровані підтвердили стрес як найпоширеніший тригер для прояву рецидиву. Тому автори зробили акцент на цьому факторі. Так, у дослідженні S. Verma та ін. [17] оцінили зв'язок рецидивних виразок у ротовій порожнині зі стресом серед студентів-стоматологів (n=1134) у популяції північно-східної Індії. З числа обстежених 32,7 % (371 студент) учасників повідомили про попередні виразки у ротовій порожнині, а 27,2 % виявили прямий зв'язок стресу з виразкою. Однак під час подальшого оцінювання за допомогою шкали сприйняття стресу (PSS) було виявлено, що набагато більший відсоток студентів (понад 27,2 %) перебував під тією чи іншою формою стресу. Результати цього дослідження показали, що хоч причина виникнення афт є багатофакторною,

але емоційний стрес є одним із найважливіших чинників їх виникнення у молодих людей, тому зниження рівня стресу або визначення відповідних заходів допоможуть покращити якість життя досліджуваної популяції.

Дослідження М. Ajmalet та ін. [18] було спрямоване на визначення поширеності РАС серед студенток-стоматологів Університету короля Халіда, щоб з'ясувати зв'язок між захворюванням і психологічним стресом, а також ефективність лікарняної шкали тривоги та депресії – Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) у визначенні психологічного профілю РАС. У дослідженні взяло участь 122 студенток-стоматологів вікової групи від 17 до 25 років, у кого в анамнезі була виразка та за клінічними ознаками поставлений діагноз РАС. Для оцінки стресу використовували опитувальник із питаннями, пов'язаними зі стресом і тривогою, та шкала HAD. Результати дослідження показали, що у 91 % опитаних могли співвіднести виникнення виразки з фактором стресу як основним тригером. За шкалою Hospital Anxiety and Depression scale, 88 % студентів мали тривогу, а 65 % – депресію. Автори дійшли висновку, що існує тісний зв'язок між психологічним стресом і РАС, для виявлення психологічного фактора при РАС було рекомендовано використовувати шкалу HAD.

Оскільки психологічний стрес є поширеним пусковим фактором для виникнення та прогресування РАС, дослідження А. Dhopte та ін. [19] мало на меті оцінити стрес, тривогу та депресію за допомогою лікарняної шкали тривоги і депресії та стресу за опитувальником загального стану здоров'я у суб'єктів із РАС. У своєму дослідженні автори оцінювали суб'єктів із РАС в анамнезі та порівнювали їх психологічний стрес, тривогу та депресію зі здоровими суб'єктами. 75 осіб розділили на три групи: контрольну групу склали тестова група 1 (25 осіб) з РАС, тестова група 2 (25 осіб) з анамнезом РАС, але без виразок у порожнині рота, і 25 осіб без анамнезу РАС. Порівняння стресу, тривоги та депресії між тестовою групою 1 і контрольною групою, тестовою групою 2 і контрольною групою не виявилось статистично значущим – відмінності були очевидні, коли окремі питання аналізувалися на стрес, тривогу та депресію. Більш високі рівні депресії та стресу були очевидними серед жінок, студентів і пацієнтів з анамнезом РАС.

В одному дослідженні було зроблено висновок, що психологічний стрес більшою мірою

пов'язаний з епізодами РАС, ніж фізичний стрес, тобто із самою появою епізодів, ніж з їх тривалістю. Були опубліковані випадки, які супроводжувалися молочницею у ротовій порожнині, зокрема, хвороба Бехчета, яка загострювалася після сильного емоційного стресу. Необхідно зазначити, що стресові події можуть викликати нові ураження у слизовій порожнині рота у схильних пацієнтів.

Враховуючи те, що важливу роль у розвитку ХРАС відіграють генетично зумовлені порушення вродженого та набутого імунітету, ми проаналізували дані літератури щодо ролі в розвитку захворювання генетичної спадковості. Результати ряду досліджень підтверджують, що ймовірність страждати від ХРАС підвищується, якщо один або обидва батьків страждають від захворювання, причому до 24–46 % пацієнтів мають обтяжений сімейний анамнез. Крім того, пацієнти з таким сімейним анамнезом мають частіші рецидиви та більш серйозні симптоми [20].

За даними Е. А. Wardhana Datau [21], більше 42 % осіб із РАС мають родичів першого ступеня з цим захворюванням. Ймовірність РАС становить 90 %, якщо уражені обидва батьків, і захворювання, ймовірно, буде більш серйозним та почнеться в більш ранньому віці у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом. Разом із тим, лише в 20 % випадків може проявлятися ХРАС, якщо жоден із батьків не страждає від цього захворювання.

Незважаючи на попередні докази спадковості, незрозуміло, які конкретні генетичні локуси причетні до РАС. У загальногеномному дослідженні асоціації (n=461) спадковість оцінюється в 8,2 % (95 % ДІ: 6,4 %, 9,9 %) [22]. Хоча немає чіткого генетичного способу успадкування, є докази того, що успадкування специфічних генних поліморфізмів може схилити людей до РАС [23].

З іншого боку, існують генетичні фактори ризику, які змінюють індивідуальну сприйнятливості до РАС. Було припущено, що у генетично схильних пацієнтів вплив певних факторів ініціює каскад прозапальних цитокінів, спрямованих проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота [8]. Так, генетичні фактори ризику, які змінюють індивідуальну сприйнятливості до РАС, включають різноманітні поліморфізми ДНК, поширені в усьому геномі людини, особливо пов'язаних із змінами в метаболізмі інтерлейкінів (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12),

інтерферон-гамма (IFN- γ) та фактором некрозу пухлин- α (TNF- α) [23, 24].

Рецидивний афтозний стоматит є захворюванням слизової оболонки порожнини рота з багатофакторним етіопатогенезом, взаємодією між факторами схильності та/або імунологічними компонентами у генетично схильних суб'єктів. Патогенез РАС пов'язаний зі збільшенням прозапального цитокину, а саме, TNF- α , який відіграє важливу роль у розвитку виразкових уражень, зокрема в тканинах порожнини рота. M. D. C. Surboyo та ін. [25] запропонували TNF- α в якості корисного діагностичного маркера для РАС. В якості матеріалу дослідження для виявлення змін TNF- α під час утворення виразки автори запропонували слину, оскільки це забезпечує точність, надійність і неінвазивність процедури порівняно зі взяттям крові.

Все більше доказів свідчить на користь того, що запальні цитокини беруть участь у патогенезі РАС. У різних дослідженнях було проаналізовано широкий спектр понад десяти цитокинів у периферійній крові пацієнтів із РАС. Проте, які з них є найбільш значущими індикаторами, що впливають на процес РАС, невідомо. X. Xiao та ін. [26] узагальнили 16 відповідних досліджень типу «випадок-контроль», включаючи 1051 випадок РАС і 616 контрольних випадків. Результати аналізу дослідження показали, що найбільш помітними цитокинами для РАС були IL-6 (646 випадків, 308 контролю), TNF- α (498 випадків, 298 контролю) та IL-2 (371 випадок, 264 контролю). З іншого боку, було виявлено 9 досліджень цитокинів як терапевтичних індикаторів РАС. Вплив левамизолу та талідоміду на цитокини в основному мали IL-6, TNF- α та IL-8. У сукупності оптимальна панель IL-6, TNF- α та IL-2 може слугувати потенційно важливими індикаторами для досліджень.

За допомогою аналізу проточної цитометрії C. Shen та ін. [27] виявили рівень сироваткових IL-2, IL-6, IL-17A, TNF- α та IFN- γ у 127 пацієнтів з РАС. Рівні сироваткового IL-2, IL-6, TNF- α та IFN- γ в групі РАС були значно вищими, ніж у контрольній групі, й відмінності були статистично значущими, хоч істотної різниці в IL-17A між двома групами не було.

Отже, в генетично схильних пацієнтів дія певних тригерних факторів ініціює каскад прозапальних цитокинів, спрямованих проти вибраних ділянок слизової оболонки порожнини рота. При мікроскопічному дослідженні ділян-

ки афти виявляється масивна лейкоцитарна інфільтрація, яка змінюється залежно від тривалості та тяжкості захворювання. У початковій фазі, що передують утворенню виразки, під базальним шаром клітин накопичуються моноцити і лімфоцити (переважно Т-типу) разом із поодинокими опасистими й плазматичними клітинами. На більш пізніх стадіях полінуклеарні лейкоцити домінують у центрі виразки, тоді як на межі ураження можна спостерігати рясну мононуклеарну клітинну інфільтрацію [28]. Пацієнти з РАС можуть мати підвищений рівень CD8⁺ Т-лімфоцитів і/або знижений CD4⁺ Т-лімфоцитів. Може бути знижений відсоток «незайманих» Т-клітин і підвищений Т-лімфоцитів «пам'яті». Пацієнти з активним РАС мають підвищену частку Т-клітин gd порівняно зі здоровими суб'єктами контрольної групи та пацієнтами з РАС із неактивним захворюванням. Т-клітини gd можуть відігравати певну роль у ADCC, і вважається, що Т-клітини gd відіграють певну роль в імунологічних ушкодженнях [21].

Імуногістологічні зміни при ураженнях порожнини рота при РАС виявляють посилену імунну відповідь в епітелії, кератиноцитах експресують антиген HLA-класу II і збільшену кількість клітин Лангерганса, а також у lamina propria з помітною інфільтрацією CD4, CD8 і макрофагоподібні клітини. Характерну картину заострень і ремісій виразки ротової порожнини можна інтерпретувати гіпотезою про те, що ініціюючий мікробний агент може індукувати мононуклеарну клітинну інфільтрацію з вивільненням цитокинів, експресією антигену II класу в кератиноцитах і спричиненням виразки з подальшим пригніченням імунітету толерантними Т-клітинами, індукованими позитивними кератиноцитами класу II, що призводить до ремісії [28].

За даними B. Wolach та ін. [6], чим молодший пацієнт і чим більше систем органів залучено, тим вища ймовірність виявлення фагоцитарної недостатності. Дослідження показало, що порушення хемотаксису корелювало з РАС, інфекціями, пов'язаними з підвищеним рівнем IgE, фагоцитарна дисфункція могла бути пов'язаною зі шкідливими наслідками персистоючої інфекції або розладів, які ще не встановлені.

Отже, результати численних досліджень підтверджують важливість імунологічних відповідей (гуморальних і клітинних), які було виявлено в пацієнтів із РАС. Функція імунної сис-

теми змінюється у відповідь на якийсь тип провокаційного фактора, який ще не дуже добре відомий (наприклад, бактерійні/вірусні антигени) та може відігравати важливу роль у розвитку захворювання.

Модулює імунітет і таким чином впливає на прогресування захворювання кілька факторів, усі з яких, у свою чергу, впливають на склад мікробіоти на слизовій оболонці порожнини рота. Хоча жодні окремі збудники не були переконливо доведені як збудники РАС, незбалансований склад мікробіоти порожнини рота може відігравати ключову роль. Традиційно патогени порожнини рота вважалися ключовими факторами виникнення та розвитку захворювань порожнини рота. В дослідженнях робилися спроби пов'язати з РАС різні мікроорганізми, зокрема, бактерії роду *Streptococcus*, особливо *S. sanguinis* 2A, *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus* або вірус Епштейна – Барр, але результати на сьогодні не продемонстрували чіткого причинно-наслідкового зв'язку [29]. Патологія афт ротової порожнини залишається неясною, але різні бактерії є частиною їх мікробіому [30].

Відомо, що порожнина рота людини є середовищем існування ротових мікробних спільнот. Складність його анатомічної структури, зв'язок із зовнішнім середовищем і вологе середовище сприяють складності та екологічній специфіці місцевості колонізованого мікробіому. Комплекс ендогенних та екзогенних факторів впливає на виникнення та розвиток мікробіоти у порожнині рота, підтримує її динамічну рівновагу. Дисбіотичний стан, при якому змінюється мікробний склад і порушується мікроекологічний баланс між господарем і мікроорганізмами, може призвести до захворювань порожнини рота і навіть системних хвороб [29]. Гомеостатичний баланс підтримується між господарем і суспільством мікробів ротової порожнини за допомогою різноманітних двонаправлених комунікаційних і регуляторних механізмів протягом життя людини. Однак інфекційні захворювання ротової порожнини, такі, як карієс зубів, захворювання пародонта, слизової оболонки порожнини рота, можуть бути спричинені дисбактеріозом мікробіоти порожнини рота [31].

Результати дослідження Y. Yamashita та T. Takeshita [32] свідчать про те, що оральні та системні захворювання відображає мікробіота слини. Дослідження Z. Zhu та ін. [33] показали, що мікробіота порожнини рота може відігравати значну роль у розвитку РАС. Автори ви-

словили припущення, що мікробіота порожнини рота може бути пов'язана з посиленням генів, які включають інфекційні та нейродегенеративні захворювання, зниження регуляції генів, що відповідають за основний метаболізм – вуглеводний, енергетичний та амінокислотний.

Зі швидким розвитком метагеномної високопродуктивної технології секвенування доведено, що все більше захворювань слизової оболонки порожнини рота пов'язані зі змінами мікробіоти порожнини рота або дисбактеріозом Коменсальна мікробіота ротової порожнини може значно впливати на колонізацію та резистентність патогенних мікроорганізмів й індукувати первинний імунітет. Виникнення дисбактеріозу може призвести до ушкодження захисту епітелію слизової оболонки порожнини рота, що прискорює патологічний процес, зокрема, мукозит і виразки, які серйозно впливають на прогноз і якість життя пацієнтів [34].

Останніми роками на основі секвенування гена 16S рРНК було показано, що захворювання ротової порожнини спричинені не одним патогеном, а мікробіологічним дисбактеріозом [33]. Незважаючи на те, що нещодавні результати дослідження мікробіоти ротової порожнини шляхом високопродуктивного секвенування генів 16S рРНК припустили, що дисбаланс мікробіоти ротової порожнини може сприяти етіопатогенезу РАС, жодних специфічних видів бактерій, пов'язаних із РАС, виявлено не було. Y. J. Kim та ін. [35] шляхом піросеквенування генів 16S рРНК було проаналізовано бактерійні спільноти слизової оболонки порожнини рота та слини пацієнтів із РАС з активними ураженнями (РАС, n=18 для слизової оболонки та n=8 для слини) та суб'єктів контрольної групи (n=18 для слизової оболонки та n=7 для слини). Автори не виявили суттєвих відмінностей у α -різноманітності між контролем і РАС, проте мікробіота слизової оболонки пацієнтів із РАС показала підвищену варіабельність між суб'єктами. Порівняння відносної кількості кожного таксону виявило зменшення членів здорової основної мікробіоти та збільшення кількості рідкісних видів у мікробіоті слизової оболонки та слини пацієнтів з РАС. Зокрема, було виявлено зниження *Streptococcus salivarius* і підвищення *Acinetobacter johnsonii* у слизовій оболонці, що були пов'язані з ризиком РАС. Індекс дисбактеріозу, який був розроблений із використанням відносної чисельності *A. johnsonii* та *S. salivarius*

і коефіцієнтів регресії, правильно передбачив 83 % загальних випадків відсутності або наявності РАС. Автори також відмітили, що *A. johnsonii* суттєво пригнічував проліферацію епітеліальних клітин ясен і демонстрував більшу цитотоксичність проти них, ніж *S. salivarius*. Результати цих досліджень продемонстрували, що РАС асоціюється з дисбактеріозом мікробіоти слизової оболонки та слини, підтвердженням чого була ідентифікація двох видів мікроорганізмів, пов'язаних із РАС. Ці знання можуть стати діагностичним інструментом і новими цілями для терапії РАС.

Дослідження К. Ніязі та ін. [36] продемонструвало, що мікробіом слизової оболонки змінюється у пацієнтів з ідіопатичним РАС, а саме, збільшується кількість бактерій *Bacteroidales* у слизових оболонках пацієнтів із РАС, які не уражені активною виразкою. Ці зміни свідчать про роль мікробів у ініціації РАС, що сприяє розумінню потенційної ролі змін мікробіому слизової оболонки при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.

Роль оральних мікроорганізмів, запропонованих як причина РАС, може полягати в гіперчутливості організму до деяких із їх видів. Крім того, в ряді досліджень повідомляється про гіперчутливість до певних речовин, зокрема, «білків теплового шоку». Хоч вони вважаються причинними факторами, проте на сьогодні немає переконливих доказів того, що вони є основною причиною захворювання. Мета дослідження К. Хует та ін. [37] полягала у дослідженні специфічних харчових факторів, що впливають на поширеність РАС. У перехресному дослідженні взяли участь 754 учасники віком від 18 до 59 років. Було прийнято анонімну анкету для дослідження розподілу РАС, дієтичних факторів, власних тригерних факторів та терапевтичних методів. Результати дослідження показали, що серед усіх учасників рівень поширеності РАС склав 21,4 %. Однофакторний аналіз продемонстрував, що фрукти, молочні продукти, овочі та вода, але не смажена їжа, ферментована їжа, гостра їжа та яйця, є факторами профілактики РАС. Автори дійшли висновку, що споживання фруктів і води негативно пов'язано з РАС і вказує на потенційну допоміжну та додаткову роль їжі в лікуванні захворювання.

Харчові маркери, пов'язані з анемією (залізо, сироватковий феритин), як повідомляється, вдвічі частіше зустрічаються у пацієнтів із РАС, ніж у контрольній групі, й до 20 % осіб з РАС можуть мати дефіцит харчування [38]. Гемато-

логічний статус 144 послідовних пацієнтів у Сполученому Королівстві із захворюваннями порожнини рота (69 із рецидивним афтозним стоматитом; 75 – з іншими розладами) досліджували при спробі вирішити суперечку щодо рівня гемоглобіну, кількості та індексів клітин крові та крові плівки, є достатніми при обстеженні пацієнтів з афтами. Хоча рівні гемоглобіну та індекси еритроцитів були нормальними у пацієнтів із РАС, існувала незначна меншість пацієнтів із дефіцитом заліза (низький рівень феритину в сироватці крові), фолієвої кислоти (низький рівень еритроцитів) або вітаміну V_{12} (низький рівень еритроцитів у сироватці крові). Рівні, які залишилися б не поміченими. Таким чином, повний гематологічний скринінг пацієнтів із РАС виявляє стани прихованої недостатності.

Іноді такі стани можуть бути пов'язані з основними захворюваннями, такими, як мальабсорбція, глютеніа ентеропатія, або ж бути вторинним внаслідок гематологічної недостатності. Дослідження типу «випадок-контроль» [39] були визначені за допомогою попередньо визначеної стратегії пошуку, яка порівнювала різницю в гематологічних дефіцитах між групою пацієнтів із РАС та контрольною групою. Дослідження включало 710 випадків у групах із РАС та 602 випадки в контрольних групах. Сукупні результати показали, що частота дефіциту крові була значно високою у групі пацієнтів із РАС (вітамін V_{12} : OR=3,75, 95 % CI: 2,38–5,94; фолієва кислота: OR=7,55, 95 % CI: 3,91–14,60; феритин: OR=2,62, 95 % ДІ: 1,69–4,06 і гемоглобін: OR=1,77, 95 % ДІ: 1,12–2,80). Таким чином, скринінг і лікування будь-яких гематологічних дефіцитів можуть відігравати важливу роль у запобіганні виникнення РАС.

A. Nolan та ін. [40] провели оцінку рівня тіаміну, рибофлавіну та піридоксину (вітаміни V_1 , V_2 і V_6) у 60 пацієнтів із рецидивними виразками ротової порожнини та виявили, що 28,2 % осіб із РАС мали дефіцит вітамінів V_1 , V_2 або V_6 . У 17 пацієнтів (28,2 %) було виявлено дефіцит одного або кількох із цих вітамінів. Замісну терапію цими вітамінами проводили досліджуваній групі із дефіцитом і групі без дефіциту протягом одного місяця. Наприкінці терапії та після 3-місячного періоду спостереження лише ті пацієнти, у яких був дефіцит комплексу V , мали значне стійке клінічне покращення виразок у роті. Тому дефіцит вітамінів V_1 , V_2 і V_6 необхідно розглядати як ще один можливий

провокуючий фактор рецидиву афтозних виразок.

S. H. Al-Amad, H. Hasan [41] провели обстеження хворих на РАС із визначенням сироваткового заліза, фолієвої кислоти, вітамінів B_{12} та D і показники еритроцитів. У результаті проведених досліджень у 53 % досліджуваної популяції був дефіцитним VD порівняно зі здоровими контрольними групами (53,6 проти 51,5 нмоль/л відповідно). Порівняно з контрольною групою, пацієнти з РАС мали нижчі середні показники заліза (81,0 проти 89,3 мкг/дл), вітаміну B_{12} (368,5 проти 412,7 пг/мл) і більшості показників еритроцитів. Однак не було виявлено жодних кореляцій між тяжкістю РАС, оціненою за діаметром виразки, кількістю виразок та їх частотою та дефіцитом крові. Проте логістична регресія показала значний зв'язок між кількістю виразок (поодиноких або множинних) і дефіцитом VD (OR 4,978; 95 % ДІ 1,204–20,576; значення $p=0,027$). Автори зробили висновок, що дефіцит VD, очевидно, відіграє роль у посиленні епізодів виразки РАС, але не в їх появі. Множинні афти можуть являти собою підкатегорію уражень РАС, у яких дефіцит VD відіграє роль у погіршенні виразкового стану ротової порожнини.

У дослідженні типу «випадок-контроль» [42] було охарактеризовано протеом слини пацієнтів із РАС за наявності та відсутності уражень. За допомогою інструментів протеоміки та біоінформатики на основі мас-спектрометрії автори визначили, що наявність виразок у роті пов'язана з декількома специфічними біологічними процесами, включаючи метаболічні шляхи вітаміну B_6 , B_{12} , азоту, селену, а також бактерії *Neisseria meningitidis*. Ці зміни відбувалися лише за наявності клінічно видимих уражень, і не було істотних відмінностей між пацієнтами в анатомічних ділянках, не уражених виразками. Крім того, було підтверджено, що білки карбоангідрази-1 (CA-1) і бета-субодиниці гемоглобіну (HBB) сильно експресуються під час виразкової фази та фази ремісії РАС. Отримані результати кумулятивно підтверджують роль слини як індикатора патофізіологічних змін, що відбуваються під час клінічного перебігу уражень.

Як вже зазначалось, дисфункція імунної системи може відігравати важливу роль у патогенезі РАС. На сьогодні добре відома та задокументована протизапальна та регуляторна роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи. Встановлено, що низькі рівні вітаміну D у сироватці

крові, що є основною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, пов'язані з різними інфекційними захворюваннями, раком, аутоімунними та дерматологічними хворобами. Сироваткові рівні вітаміну D у пацієнтів із РАС практично невідомі. Усього кілька досліджень пов'язують виникнення РАС з дефіцитом вітаміну D [43–46]. Проведений систематичний огляд досліджень такого потенційного зв'язку в базах даних PubMed, Scopus і Web of Science, дозволив включити п'ять досліджень, у яких взяли участь 208 пацієнтів із РАС і 241 здорова особа. В усіх дослідженнях повідомляли про значно нижчі рівні вітаміну D у пацієнтів із РАС порівняно зі здоровими людьми. Результати об'єднаних 5 досліджень показали статистично значуще нижчі рівні вітаміну D в осіб із РАС (середня різниця (CP) = -9,67 нг/мл, 95 % ДІ = -15,68, -3,65; $p<0,002$). Отримані дані свідчать про значний зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і РАС. Для з'ясування ролі вітаміну D у патогенезі РАС потрібні подальші добре сплановані дослідження з адекватними розмірами вибірки.

Дослідження M. Zakeri та ін. [44] мало на меті оцінити та порівняти рівні вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із РАС та здорових осіб контрольної групи. В дослідження типу «випадок-контроль» було включено 43 пацієнти з РАС і 43 здорових контрольної групи, порівняні за віком і статтю. Рівень вітаміну D у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу. Результат дослідження показав, що середній рівень вітаміну D у сироватці крові в контрольній групі був значно вищим, ніж у досліджуваній групі ($22,59\pm 16,06$ нг/мл проти $13,19\pm 8,19$ нг/мл відповідно; $p=0,002$). Отже, рівень вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із РАС нижчий порівняно зі здоровими особами.

Як потужний протизапальний та імуномодулюючий засіб, вітамін D (vit D) – стероїдний вітамін – може істотно впливати на гомеостаз ротової порожнини. Однак, наскільки нам відомо, є поодинокі дослідження потенційної ролі вітаміну D у розвитку РАС серед дітей. Метою даного дослідження є визначення статусу вітаміну D при РАС у дітей [45]. Ретроспективне дослідження включило 72 пацієнтів із незначним РАС і 70 здорових осіб відповідного віку. Рівні 25-гідроксивітаміну D вимірювали в усіх пацієнтів за допомогою імуноферментного аналізу. Результати дослідження показали, що рівень вітаміну D у сироватці крові становив $16,4$ (8,6) нг/мл у групі осіб і $23,1$ (11,5) нг/мл у здо-

рових осіб. Була статистично значуща різниця між групами щодо рівня вітаміну D у сироватці, однак не було суттєвої кореляції між рівнями вітаміну D у сироватці крові та тяжкістю РАС. Дане дослідження показало значну різницю в рівнях вітаміну D між пацієнтами з РАС і здоровими особами контрольної групи.

Аналогічне ретроспективне дослідження [46] включало 86 дітей із РАС і 71 здорову дитина відповідного віку; рівні 25-гідроксивітаміну D, досліджені за допомогою імуноферментного аналізу, реєстрували для обох груп. Результати дослідження показали, що рівень вітаміну D у сироватці крові становив $(12 \pm 4,5)$ нг/мл у групі дітей з афтозним стоматитом і (31 ± 7) нг/мл у групі здорових дітей. Отже, рівень вітаміну D був значно низьким у дітей із РАС.

А. Öztekin та С. Öztekin [47] досліджували рівень вітаміну D у 40 пацієнтів із РАС (I група) і 70 здорових осіб (II група). Автори описували характеристики афтозних уражень (тривалість захворювання та ремісії, частота, діаметр і кількість уражень) і демографічні дані учасників. Рівні 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці вимірювали за допомогою електрохемилюмінесцентного методу зв'язування. Було встановлено, що початкові характеристики істотно не відрізнялися між групами. Середній діаметр афт становив 0,5 (0,4–0,6) см, а середня кількість уражень становила $2,2 \pm 1,5$. Рівень вітаміну D у сироватці крові був $(11 \pm 7,04)$ нг/мл у I групі та $(16,4 \pm 10,19)$ нг/мл у II групі. Рівень вітаміну D у сироватці крові був значно нижчим у пацієнтів із РАС. Дослідження показало зниження рівня вітаміну D у пацієнтів із РАС порівняно зі здоровими контрольними групами.

На сьогодні відомо, що в пацієнтів із РАС посилюється імунологічна відповідь на деякі тригерні фактори, які, окрім описаних вище, можуть включати механічне ушкодження слизової оболонки порожнини рота [48]. Тому окремо необхідно зупинитись на місцевій травмі слизової оболонки рота як причинному факторі, оскільки у генетично схильних осіб вона створює схильність до РАС, спричиняючи набряк і ранне клітинне запалення разом із збільшенням в'язкості позаклітинного матриксу підслизової оболонки порожнини рота. Пацієнти з РАС часто повідомляють про афтозні виразки на місцях травми, особливо внаслідок чищення зубів, або на місці ін'єкції місцевого анестетика та лікування зубів [49].

Для з'ясування ролі механічного ушкодження слизової оболонки порожнини рота у схиль-

них до афтозного стоматиту людей, D. Wray та ін. [50] провели унікальне дослідження. Слизова оболонка щік у 30 пацієнтів із РАС і 15 здорових осіб із контрольної групи була ушкоджена швами та пенетрацією за допомогою наконечника і голки для підшкірних ін'єкцій, а кожен із шести проколів спостерігали протягом семи днів на предмет розвитку виразок. Шви були накладені таким чином, щоб максимальний їх діаметр становив 2,3 мм. Результат показав, що загалом у 13 пацієнтів було індуковано 26 уражень, тоді як у контрольній групі не було жодного. Впродовж чотирьох днів спостереження було виявлено 15 уражень слизової рота, при цьому виразки, викликані механічним шляхом, клінічно не відрізнялися від виразок, які зазвичай спостерігають у пацієнтів із РАС. Дані, отримані авторами підтверджують, що механічне ушкодження слизової оболонки порожнини рота може спричинити виразку у людей, схильних до афтозного стоматиту.

Відомо, що більший ризик ураження слизової оболонки може нести ортодонтичне лікування, але частота його невідома. Ураження слизової оболонки порожнини рота можуть бути результатом подразнення, спричиненого ортодонтичними пристосуваннями. M. Varisevic та ін. [51] вивчили частоту ураження слизової оболонки порожнини рота у носіїв ортодонтичних апаратів порівняно з дітьми із неправильним прикусом. Дослідження включало 111 осіб: 60 користувачів ортодонтичних апаратів і 51 особу контрольної групи (віком від 6 до 18 років). За клінічними показниками автори визначали тип і тяжкість уражень слизових оболонок, їх топографію, запалення ясен, стан гігієни порожнини рота. Результати дослідження показали, що ураження слизової оболонки були більш вираженими у користувачів ортодонтичних апаратів, ніж у дітей із неправильним прикусом. Запалення ясен, ерозії, виразки частіше виявлялись в ортодонтичних пацієнтів, при цьому тяжкість запалення ясен корелювала зі станом гігієни порожнини рота. Було зроблено висновок, що ортодонтичне лікування несе в собі більший ризик ураження слизової оболонки та передбачає більшу обізнаність щодо кращої гігієни порожнини рота.

Аналогічне дослідження провели F. AlDahash та ін. [52]. Результати дослідження продемонстрували, що більше половини пацієнтів із числа обстежених ($n=190$) – 63 % – мали виразки ротової порожнини під час ортодонтичного лікування. З числа інтерв'юваних практич-

них ортодонтів (n=103) більше половини (55,3 %) повідомили, що ортодонтичне лікування може бути причиною виразок у ротовій порожнині. Хоч пацієнти рідко звертаються до лікаря-ортодонта зі скаргами на виразки, це може бути пов'язано з тим, що вони звертаються до стоматолога-терапевта або використовують домашні засоби. Більшість практичних ортодонтів (70 %), які брали участь у цьому дослідженні, розповіли своїм пацієнтам про можливість утворення виразок у порожнині рота, використовуючи вербальні засоби навчання.

У даний час немає варіантів профілактики РАС, що частково пов'язано з поганим розумінням його етіопатогенезу, тому єдиним доступним лікуванням є паліативне [42]. Незважаючи на значну поширеність ХРАС, опубліковано небагато якісних досліджень, які адекватно оцінюють його лікування, тому не існує стандартизованої терапії. Терапія ХРАС не є стандартизованою та не є радикальним лікуванням, так як спрямована на зменшення болю під час розпалу, скорочення його тривалості та запобігання появі нових елементів ураження [53]. Так як основною скаргою при РАС зазвичай є біль, то основними цілями терапії РАС є зняття болю, зменшення тривалості виразки та відновлення нормальної функції порожнини рота. Другорядними цілями є зменшення частоти та тяжкості епізодів і підтримання ремісії. Превентивне лікування повинно бути зосереджене на модифікації дієти, виявленні продромальних, ранніх стадій та спробах зупинити розвиток РАС шляхом використання місцевих імунодепресантів і, зокрема, кортикостероїдів [21]. Місцеві кортикостероїди є препаратами першої лінії при ХРАС і можуть поєднуватися з місцевими анестетиками, антисептиками та протизапальними засобами. Вони забезпечують полегшення болю та зменшують тривалість і частоту спалахів, однак вони починають діяти лише через кілька днів. Якщо ж їх використовують на початку епізоду та застосовують кілька разів на день, бажано після гігієни ротової порожнини, вони більш

ефективні. У пацієнтів із тяжкими та/або частими епізодами ХРАС, які не піддаються місцевому лікуванню, необхідно розглянути додаткове системне лікування, вибране на основі клінічної тяжкості, супутніх захворювань пацієнта, їх толерантності.

Як показали результати огляду, необхідно виключити дефіцит поживних речовин, зокрема, вітамінів групи В, вітаміну D у пацієнтів із ХРАС, оскільки в цих випадках стан їх покращується після відповідного лікування. Необхідно розглянути можливість використання вітаміну D у лікуванні осіб із РАС, оскільки дефіцит може відігравати певну роль у патогенезі захворювання. Щоб оцінити переваги заміни вітаміну D у профілактиці та лікуванні РАС, потрібні майбутні інтервенційні дослідження [54].

Результати цього дослідження підтвердили значний зв'язок між афтозним стоматитом і загальним станом здоров'я та якістю життя, пов'язаними зі здоров'ям ротової порожнини. Таким чином, можливе покращення загального стану здоров'я та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям ротової порожнини, може бути ефективним у профілактиці афтозного стоматиту [55].

Висновки. Результати опрацьованих джерел літератури щодо основних етіопатогенетичних чинників ХРАС показали, що його вважають багатофакторним захворюванням, проте мало відомо про механізми патогенезу та можливості впливу на основні його ланки. Як показав огляд літератури, факторами, що змінюють імунологічну відповідь при РАС й тим самим призводять до рецидивування, є сімейна генетична схильність, деякі вірусні та бактерійні інфекції, психологічний стрес, дефіцит харчування, вітамінів і мікроелементів, механічні травми слизової рота, тому ми зробили акцент на них. Надзвичайно важливим і вирішальним для оцінки стану пацієнтів із метою запобігання рецидивування є модифікація імунної відповіді хворих на ХРАС, підхід і розробка та організація комплексних планів реабілітації.

©N. O. Gevkaliuk, D. R. Kutolovskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

A comprehensive view of the etiology of ChRAS, taking into account potential risk factors. Literature review

Summary. Chronic recurrent aphthous stomatitis (ChRAS) is currently one of the most common diseases affecting the oral mucosa, affecting 5 to 66 % of the population in different countries worldwide. The pathogenesis of ChRAS is unknown, and it is considered a multifactorial disease associated with local and systemic factors. Further research can be valuable for the prevention and treatment of ChRAS.

The aim of the study – to analyze data from scientific literature sources regarding potential risk factors, mechanisms of pathogenesis, including the immune response of mucous membranes and mechanisms of its modification to optimize the diagnosis and treatment of ChRAS.

Materials and Methods. The bibliosemantic method was applied to clarify the state of the problem, study the analysis of results of previous scientific research based on literature sources and electronic resources.

Results and Discussion. Clinical characteristics of ChRAS are well-defined, but its etiology and pathogenesis remain unresolved. The comprehensive investigation of the occurrence and recurrence of the disease is crucial for understanding the fundamental pathogenetic links, which would be valuable for the prevention and treatment of ChRAS. Potential risk factors for ChRAS, such as a family history, psychological stress, hormonal changes, food allergies, nutritional deficiencies, vitamins and minerals deficiencies, gastrointestinal disorders, certain viral and bacterial infections, medication use, and mechanical trauma to the oral mucosa, are reported. Genetic predisposition and genetic risk factors altering individual susceptibility to ChRAS play a significant role. Various DNA polymorphisms, widespread throughout the human genome, especially those associated with changes in interleukin metabolism, are involved. The unbalanced composition of the oral microbiota may play a key role, although no specific causative agents have been conclusively proven. Food markers related to vitamin and micro- and macroelement deficiencies are also reported, and these are more common in patients with ChRAS. These findings preliminarily explain the main mechanisms through which the oral mucosa is a potential high-risk site for ChRAS, providing evidence for future prevention and treatment strategies.

Conclusions. The results of the processed literature sources show that ChRAS is considered a multifactorial disease, but little is known about the mechanisms of pathogenesis and the possibilities of influencing its main links. Therefore, a comprehensive approach and the development and organization of complex rehabilitation plans are extremely important and decisive for assessing the condition of patients suffering from ChRAS.

Key words: oral mucosa; chronic recurrent aphthous stomatitis; risk factors; genetic predisposition; vitamin deficiency.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sánchez-Bernal J. Recurrent Aphthous Stomatitis / J. Sánchez-Bernal, C. Conejero, R. Conejero // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. – 2020. – No. 111 (6). – P. 471–480. DOI: 10.1016/j.ad.2019.09.004. Epub 2020 May 22. English, Spanish. PMID: 32451064.
2. Staines K. Aphthous ulcers (recurrent) / K. Staines, M. Greenwood // *BMJ Clin. Evid*. – 2015. – No. 26. – P. 1303. PMID: 25720501; PMCID: PMC4356175.
3. Barrons R. W. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers / R. W. Barrons // *Am. J. Health Syst. Pharm*. – 2001. – Vol. 1. – No. 58 (1). – P. 41–50. PMID: 11194135.
4. Elias M. L. Recurrent Aphthous Stomatitis: An Enigmatic Entity and Sign of Systemic Disease / M. L. Elias, M. Fatahzadeh, R. A. Schwartz // *Indian J. Dermatol*. – 2022. – No. 67 (6). – P. 834. DOI: 10.4103/ijd.ijd_971_20. PMID: 36998847; PMCID: PMC10043713.
5. Amador-Patarroyo M. J. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? / M. J. Amador-Patarroyo, A. Rodriguez-Rodriguez, G. Montoya-Ortiz // *Auto-immune Dis*. – 2012. – 251730. DOI: 10.1155/2012/251730. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22195277. PMCID: PMC3238350.
6. Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections / B. Wolach, R. Gavrieli, D. Roos, S. Berger-Achituv // *J. Clin. Immunol*. – 2012. – No. 32 (3). – P. 454–466. DOI: 10.1007/s10875-011-9633-4. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22207252.
7. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis / C. Rivera // *Biomed Rep*. – 2019. – No. 11 (2). – P. 47–50. DOI: 10.3892/br.2019.1221. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31384457. PMCID: PMC6646898.
8. Slebioda Z. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review / Z. Slebioda, E. Szponar, A. Kowalska // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. – 2014. – No. 62 (3). – P. 205–215. DOI: 10.1007/s00005-013-0261-y. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24217985. PMCID: PMC4024130.

9. Porter S. R. Recurrent Aphthous Stomatitis / S. R. Porter, C. Scully, A. Pedersen // *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. – 1998. – No. 9 (3). – P. 306–321. DOI: 10.1177/10454411980090030401.
10. Zunt S. L. Recurrent aphthous stomatitis / S. L. Zunt // *Dermatol. Clin.* – 2003. – No. 21 (1). – P. 33–39. DOI: 11.1016/s0733-8635(02)00075-x. PMID: 12622266.
11. Edgar N. R. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review / N. R. Edgar, D. Saleh, R. A. Miller // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2017. – No. 10 (3). – P. 26–36. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28360966. PMID: PMC5367879.
12. Bratel J. Anamnestic findings from patients with recurrent aphthous stomatitis / J. Bratel, M. Hakeberg // *Swed. Dent. J.* – 2014. – No. 38 (3). – P. 143–149. PMID: 25796808.
13. McCullough M. J. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? / M. J. McCullough, S. Abdel-Hafeth, C. Scully // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2007. – No. 36 (10). – P. 615–620. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00589.x. PMID: 17944755.
14. Al-Johani K. Prevalence of Recurrent Aphthous Stomatitis among Dental Students: A Cross-Sectional Study / K. Al-Johani // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2019. Vol. 1, No. 20 (8). – P. 893–895. PMID: 31797843.
15. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis / S. I. M. L. Queiroz, M. V. A. D. Silva, A. M. C. Medeiros [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2018. – No. 93 (3). – P. 341–346. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186228. PMID: 29924245. PMID: PMC6001102.
16. Prevalence and risk factors of recurrent aphthous stomatitis among college students at Mangalore India / M. A. Manoj, A. Jain, S. A. Madtha, T. M. Cherian // *Peer J.* – 2023. – Vol. 15, No. 11. – P. e14998. DOI: 10.7717/peerj.14998. PMID: 37214085. PMID: PMC10194064.
17. Recurrent Oral Ulcers and Its Association With Stress Among Dental Students in the Northeast Indian Population: A Cross-Sectional Questionnaire-Based Survey / S. Verma, K. Srikrishna, Srishti [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 13, No. 15 (2). – P. e34947. DOI: 10.7759/cureus.34947. PMID: 36939443. PMID: PMC10019935.
18. Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia / M. Ajmal, L. Ibrahim, N. Mohammed, H. Al-Qarni // *Clujul Med.* – 2018. – No. 91 (2). – P. 216–221. DOI: 10.15386/cjmed-840. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29785161. PMID: PMC5958988.
19. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study / A. Dhopte, G. Naidu, R. Singh-Makkad [et al.] // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2018. – Vol. 1, No. 10 (11). – P. e1109–e1114. DOI: 10.4317/jced.55012. PMID: 30607229. PMID: PMC6311397.
20. Sánchez-Bernal J. Aftosis oral recidivante / J. Sánchez-Bernal, C. Conejero, R. Conejero // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2020. – Vol. 111, No. 6. – P. 471–480. DOI: 10.1016/j.ad.2019.09.004. PMID: 32451064.
21. Wardhana. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy / Wardhana, E. A. Datau // *Acta Med. Indones.* – 2010. – No. 42 (4). – P. 236–240. PMID: 21063045.
22. Genome wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci / T. Dudding, S. Haworth, P. A. Lind [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 5, No. 10 (1). – P. 1052. DOI: 10.1038/s41467-019-08923-6. PMID: 30837455. PMID: PMC6400940.
23. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients / G. Kalkan, S. Yigit, N. Karakus [et al.] // *Gene*. – 2013. – Vol. 15, No. 527 (1). – P. 207–210. DOI: 10.1016/j.gene.2013.05.053. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23756192.
24. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behçet's disease and recurrent aphthous ulcerations / F. N. Pekiner, E. Aytugur, G. Y. Demirel [et al.] // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2012. – No. 41 (1). – P. 73–79. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01061.x. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21736625.
25. The expression of TNF- α in recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis / M. D. C. Surboyo, R. M. Boedi, N. Hariyani [et al.] // *Cytokine*. – 2022. – No. 157. – P. 155946. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155946. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35728503.
26. Evaluation of cytokines as diagnostic and therapeutic indicators for recurrent aphthous stomatitis: A statistical study / X. Xiao, Y. Deng, Y. Long [et al.] // *J. Dent. Sci.* – 2023. – No. 18 (2). – P. 883–888. DOI: 10.1016/j.jds.2022.10.013. Epub 2022 Oct 30. PMID: 37021216. PMID: PMC10068362.
27. Serum interleukin-6, interleukin-17A, and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis / C. Shen, W. Ye, L. Gong [et al.] // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2021. – No. 50 (4). – P. 418–423. DOI: 10.1111/jop.13158. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33432616.
28. Poulter L. W. HG Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome / L. W. Poulter, T. Lehner // *Clin. Exp. Immunol.* – 1989. – No. 78 (2). – P. 189–195. PMID: 12412747. PMID: PMC1534655.
29. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions / X. Li, Y. Liu, X. Yang [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 29, No. 13. – P. 895537. DOI: 10.3389/fmicb.2022.895537. PMID: 3572634. PMID: PMC9100676.
30. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment / A. Gasmi Benahmed, S. Noor, A. Menzel, A. Gasmi // *Arch. Razi Inst.* – 2021. – Vol. 30, No. 76 (5). – P. 1155–1163. DOI: 10.22092/ari.2021.356055.1767. PMID: 35355774. PMID: PMC8934078.
31. Lamont R. J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2018. – No. 16 (12). – P. 745–759. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x. PMID: 30301974. PMID: PMC6278837.
32. Yamashita Y. The oral microbiome and human health / Y. Yamashita, T. Takeshita // *J. Oral. Sci.* – 2017. – No. 59 (2). – P. 201–206. DOI: 10.2334/josnusd.16-0856. PMID: 28637979.
33. Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females /

- Z. Zhu, Z. He, G. Xie [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. 2021. – Vol. 12, No. 100 (10). – P. e24742. DOI: 10.1097/MD.00000000000024742. PMID: 33725829. PMCID: PMC7969233.
34. Oral microbiota dysbiosis accelerates the development and onset of mucositis and oral ulcers / Z. Min, L. Yang, Y. Hu, R. Huang // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 9, No. 14. – P. 1061032. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1061032. PMID: 36846768; PMCID: PMC9948764.
35. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis / Y. J. Kim, Y. S. Choi, K. J. Baek [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2016. – Vol. 1, No. 16. – P. 1–57. DOI: 10.1186/s12866-016-0673-z. PMID: 27036492. PMCID: PMC4818471.
36. Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis / K. Hijazi, T. Lowe, C. Meharg [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2015. – No. 94 (Suppl. 3). – P. 87S–94S. DOI: 10.1177/0022034514565458. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25540188. PMCID: PMC4541092.
37. Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study / K. Xu, C. Zhou, F. Huang [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2021. – Vol. 49 (5). DOI: 10.1177/03000605211017724. PMID: 34057842. PMCID: PMC8753793.
38. Porter S. R. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease / S. R. Porter, C. Scully, S. Flint // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* – 1988. – No. 66 (1). – P. 41–44. DOI: 10.1016/0030-4220(88)90064-3. PMID: 3165514.
39. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis / H. Chen, Q. Sui, Y. Chen [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2015. – No. 218 (4). – P. E8. DOI: 10.1038/sj.bdj.2015.100. PMID: 25720915.
40. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy / A. Nolan, W. B. McIntosh, B. F. Allam, P. J. Lamey // *J. Oral. Pathol. Med.* – 1991. – No. 20 (8). – P. 389–391. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00950.x. PMID: 1941656.
41. Al-Amad S. H. Vitamin D and hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis / S. H. Al-Amad, H. Hasan // *Clin. Oral. Investig.* – 2020. – No. 24 (7). – P. 2427–2432. DOI: 10.1007/s00784-019-03102-9. Epub 2019 Nov 3. PMID: 31680206.
42. Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria / R. Hernández-Olivos, M. Muñoz, E. Núñez [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 2, No. 11 (1). – P. 15646. DOI: 10.1038/s41598-021-95228-8. PMID: 34341431. PMCID: PMC8329211.
43. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis / S. A. Al-Maweri, E. Halboub, G. Al-Sufyani [et al.] // *Oral. Dis.* – 2020. – No. 26 (6). – P. 1116–1123. DOI: 10.1111/odi.13189. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31493304.
44. Serum levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis / M. Zakeri, H. Parsian, A. Bijani [et al.] // *Dent. Med. Probl.* – 2021. – No. 58 (1). – P. 27–30. DOI: 10.17219/dmp/126360. PMID: 33754499.
45. Nalbantoğlu B. Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis / B. Nalbantoğlu, A. Nalbantoğlu // *Ear. Nose Throat. J.* – 2020. – No. 99 (7). – P. 460–463. DOI: 10.1177/0145561319882783. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31631677.
46. Başarslan F. Evaluation of Vitamin D Levels in Pediatric Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis / F. Başarslan, I. Kaba // *Cureus.* – 2022. – Vol. 30, No. 14 (11). – P. e32064. DOI: 10.7759/cureus.32064. PMID: 36600845. PMCID: PMC9800943.
47. Öztekin A. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis / A. Öztekin, C. Öztekin // *BMC Oral. Health.* – 2018. – Vol. 9, No. 18 (1). – P. 186. DOI: 10.1186/s12903-018-0653-9. PMID: 30413195. PMCID: PMC6230238.
48. Ślebioda Z. Review paper Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology / Z. Ślebioda, E. Szponar, A. Kowalska // *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* – 2013. – No. 30 (2). – P. 96–102. DOI: 10.5114/pdia.2013.34158.
49. Kvam E. Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment / E. Kvam, N. R. Gjerdet, O. Bondevik // *Community Dent. Oral. Epidemiol.* – 1987. – No. 15 (2). – P. 104–107. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1987.tb00493.x. PMID: 3471374.
50. Wray D. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis / D. Wray, E. A. Graykowski, A. L. Notkins // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – 1981. – Vol. 12, No. 283 (6306). – P. 1569–1570. DOI: 10.1136/bmj.283.6306.1569. PMID: 6796169. PMCID: PMC1508035.
51. Oral mucosal lesions during orthodontic treatment / M. Baricevic, M. Mravak-Stipetic, M. Majstorovic [et al.] // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2011. – No. 21 (2). – P. 96–102. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2010.01078.x. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21121986.
52. Oral mucosal ulceration during orthodontic treatment: The perception of patients and knowledge and attitude of the orthodontic practitioners / F. AlDahash, D. AlShamali, W. AlBander [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2020. – Vol. 30, No. 9 (11). – P. 5537–5541. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1197_20. PMID: 33532391. PMCID: PMC7842480.
53. Staines K. Aphthous ulcers (recurrent) / K. Staines, M. Greenwood // *BMJ Clin. Evid.* – 2015. – No. 26. – P. 1303. PMID: 25720501. PMCID: PMC4356175.
54. Vitamin D deficiency and risk of recurrent aphthous stomatitis: updated meta-analysis with trial sequential analysis / S. A. Al-Maweri, G. Al-Qadhi, E. Halboub [et al.] // *Front. Nutr.* – 2023. – Vol. 22, No. 10. – P. 1132191. DOI: 10.3389/fnut.2023.1132191. PMID: 37426194. PMCID: PMC10325032.
55. Ziaei S. The association of recurrent aphthous stomatitis with general health and oral health related quality of life among dental students / S. Ziaei, H. Raeisi Shahraki, S. Dadvand Dehkordi // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 15, No. 14 (4). – P. 254–261. PMID: 36161262. PMCID: PMC9490208.

REFERENCES

1. Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 111(6), 471-480. DOI: 10.1016/j.ad.2019.09.004.
2. Staines, K., & Greenwood, M. (2015). Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin. Evid.*, 26, 1303. PMID: 25720501.
3. Barrons, R.W. (2001). Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58(1), 41-50. PMID: 11194135.
4. Elias, M.L., Fatahzadeh, M., & Schwartz, R.A. (2022). Recurrent Aphthous Stomatitis: An Enigmatic Entity and Sign of Systemic Disease. *Indian J. Dermatol.*, 67(6), 834. DOI: 10.4103/ijid.ijid_971_20.
5. Amador-Patarroyo, M.J., Rodriguez-Rodriguez, A., & Montoya-Ortiz, G. (2012). How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune Dis.*, 251730. DOI: 10.1155/2012/251730.
6. Wolach, B., Gavrieli, R., Roos, D., & Berger-Achituv, S. (2012). Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections. *J. Clin. Immunol.*, 32(3), 454-466. DOI: 10.1007/s10875-011-9633-4.
7. Rivera, C. (2019). Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed. Rep.*, 11(2), 47-50. DOI: 10.3892/br.2019.1221.
8. Ślebioda, Z., Szponar, E., & Kowalska, A. (2014). Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 62(3), 205-215. DOI: 10.1007/s00005-013-0261-y.
9. Porter, S.R., Scully, C., & Pedersen, A. (1998). Recurrent Aphthous Stomatitis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(3), 306-321. DOI: 10.1177/10454411980090030401.
10. Zunt, S.L. (2003). Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol. Clin.*, 21(1), 33-39. DOI: 10.1016/s0733-8635(02)00075-x.
11. Edgar, N.R., Saleh, D., & Miller, R.A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 10(3), 26-36. PMID: 28360966; PMCID: PMC5367879.
12. Bratel, J., & Hakeberg, M. (2014). Anamnestic findings from patients with recurrent aphthous stomatitis. *Swed. Dent. J.*, 38(3), 143-149. PMID: 25796808.
13. McCullough, M.J., Abdel-Hafeth, S., & Scully, C. (2007). Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J. Oral. Pathol. Med.*, 36(10), 615-620. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00589.x.
14. Al-Johani, K. (2019). Prevalence of Recurrent Aphthous Stomatitis among Dental Students: A Cross Sectional Study. *J. Contemp. Dent. Pract.*, 20(8), 893-895. PMID: 31797843.
15. Queiroz, S.I.M.L., Silva, M.V.A.D., Medeiros, A.M.C., Oliveira, P.T., Gurgel, B.C.V., & Silveira, É.J.D.D. (2018). Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An. Bras. Dermatol.*, 93(3), 341-346. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186228.
16. Manoj, M.A., Jain, A., Madtha, S.A., & Cherian, T.M. (2023). Prevalence and risk factors of recurrent aphthous stomatitis among college students at Mangalore, India. *Peer J.*, 11, e14998. DOI: 10.7717/peerj.14998.
17. Verma, S., Srikrishna, K., Srishti, Shalini, K., Sinha, G., & Srivastava, P. (2023). Recurrent Oral Ulcers and Its Association With Stress Among Dental Students in the Northeast Indian Population: A Cross-Sectional Questionnaire-Based Survey. *Cureus*, 15(2), e34947. DOI: 10.7759/cureus.34947.
18. Ajmal, M., Ibrahim, L., Mohammed, N., & Al-Qarni, H. (2018). Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia. *Clujul Med.*, 91(2), 216-221. DOI: 10.15386/cjmed-840.
19. Dhopte, A., Naidu, G., Singh-Makkad, R., Nagi, R., Bagde, H., & Jain, S. (2018). Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *J. Clin. Exp. Dent.*, 10(11), e1109-e1114. DOI: 10.4317/jced.55012.
20. Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Aftosis oral recidivante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(6), 471-480. DOI: 10.1016/j.ad.2019.09.004.
21. Wardhana, Datau E.A. (2010). Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med. Indones.*, 42(4), 236-240. PMID: 21063045.
22. Dudding, T., Haworth, S., Lind, P.A., Sathirapongsa-suti, J.F., Tung, J.Y., Mitchell, R., ... & Timpson, N.J. (2019). Genome wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci. *Nat. Commun.*, 10(1), 1052. DOI: 10.1038/s41467-019-08923-6.
23. Kalkan, G., Yigit, S., Karakus, N., Baş, Y., & Seçkin, H.Y. (2013). Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients. *Gene*, 527(1), 207-210. DOI: 10.1016/j.gene.2013.05.053. PMID: 23756192.
24. Pekiner, F.N., Aytugar, E., Demirel, G.Y., & Borahan, M.O. (2012). Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behçet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J. Oral. Pathol. Med.*, 41(1), 73-79. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01061.x.
25. Surboyo, M.D.C., Boedi, R.M., Hariyani, N., Santosh, A.B.R., Manuaba, I. B. P. P., Cecilia, P.H., ... & Ernawati, D. S. (2022). The expression of TNF- α in recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 157, 155946. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155946.
26. Xiao, X., Deng, Y., Long, Y., Liu, W., & Shi, H. (2023). Evaluation of cytokines as diagnostic and therapeutic indicators for recurrent aphthous stomatitis: A statistical study. *J. Dent. Sci.*, 18(2), 883-888. DOI: 10.1016/j.jds.2022.10.013.
27. Shen, C., Ye, W., Gong, L., Lv, K., Gao, B., & Yao, H. (2021). Serum interleukin-6, interleukin-17A, and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral. Pathol. Med.*, 50(4), 418-423. DOI: 10.1111/jop.13158.
28. Poulter, L.W., & Lehner, T. (1989). Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 78(2), 189-195. PMID: 12412747; PMCID: PMC1534655.
29. Li, X., Liu, Y., Yang, X., Li, C., & Song, Z. (2022). The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front. Microbiol.*, 13, 895537. DOI: 10.3389/fmicb.2022.895537.
30. Gasmi Benahmed, A., Noor, S., Menzel, A., & Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch. Razi Inst.*, 76(5), 1155-1163. DOI: 10.22092/ari.2021.356055.1767.

31. Lamont, R.J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat. Rev Microbiol.*, *16*(12), 745-759. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x.
32. Yamashita, Y., & Takeshita, T. (2017). The oral microbiome and human health. *J. Oral. Sci.*, *59*(2), 201-206. DOI: 10.2334/josnusd.16-0856. PMID: 28637979.
33. Zhu, Z., He, Z., Xie, G., Fan, Y., & Shao, T. (2021). Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females. *Medicine (Baltimore)*, *100*(10), e24742. DOI: 10.1097/MD.00000000000024742.
34. Min, Z., Yang, L., Hu, Y., & Huang, R. (2023). Oral microbiota dysbiosis accelerates the development and onset of mucositis and oral ulcers. *Front. Microbiol.*, *14*, 1061032. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1061032.
35. Kim, Y.J., Choi, Y.S., Baek, K.J., Yoon, S.H., Park, H.K., & Choi, Y. (2016). Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Microbiol.*, *16*(1), 57. DOI: 10.1186/s12866-016-0673-z.
36. Hijazi, K., Lowe, T., Meharg, C., Berry, S.H., Foley, J., & Hold, G.L. (2015). Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J. Dent. Res.*, *94*(3), 87S-94S. DOI: 10.1177/0022034514565458.
37. Xu, K., Zhou, C., Huang, F., Duan, N., Wang, Y., Zheng, L., Wang, X., & Wang, W. (2021). Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study. *J. Int. Med. Res.*, *49*(5). DOI: 10.1177/03000605211017724.
38. Porter, S.R., Scully, C., & Flint, S. (1988). Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.*, *66*(1), 41-44. DOI: 10.1016/0030-4220(88)90064-3.
39. Chen, H., Sui, Q., Chen, Y., Ge, L., & Lin, M. (2015). Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. *Br. Dent. J.*, *218*(4), E8. DOI: 10.1038/sj.bdj.2015.100.
40. Nolan, A., McIntosh, W.B., Allam, B.F., & Lamey, P.J. (1991). Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J. Oral. Pathol. Med.*, *20*(8), 389-391. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00950.x.
41. Al-Amad, S.H., & Hasan, H. (2020). Vitamin D and hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin. Oral. Investig.*, *24*(7), 2427-2432. DOI: 10.1007/s00784-019-03102-9.
42. Hernández-Olivos, R., Muñoz, M., Núñez, E., Camargo-Ayala, P.A., Garcia-Huidobro, J., Pereira, A., ..., & Rivera, C. (2021). Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria. *Sci. Rep.*, *11*(1), 15646. DOI: 10.1038/s41598-021-95228-8.
43. Al-Maweri, S.A., Halboub, E., Al-Sufyani, G., Alqutaibi, A.Y., Shamala, A., & Alsahlani, A. (2020). Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral. Dis.*, *26*(6), 1116-1123. DOI: 10.1111/odi.13189.
44. Zakeri, M., Parsian, H., Bijani, A., Shirzad, A., & Neamati, N. (2021). Serum levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent. Med. Probl.*, *58*(1), 27-30. DOI: 10.17219/dmp/126360. PMID: 33754499.
45. Nalbantoğlu, B., & Nalbantoğlu, A. (2020). Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Ear Nose Throat J.*, *99*(7), 460-463. DOI: 10.1177/0145561319882783.
46. Başarslan, F., & Kaba, İ. (2022). Evaluation of Vitamin D Levels in Pediatric Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Cureus*, *14*(11), e32064. DOI: 10.7759/cureus.32064.
47. Öztekin, A., & Öztekin, C. (2018). Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral. Health*, *18*(1), 186. DOI: 10.1186/s12903-018-0653-9.
48. Ślebioda, Z., Szponar, E., & Kowalska, A. (2013). Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Adv. Dermatol. Allergol.*, *30*(2), 96-102. DOI: 10.5114/pdia.2013.34158.
49. Kvam, E., Gjerdet, N.R., & Bondevik, O. (1987). Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment. *Community Dent. Oral. Epidemiol.*, *15*(2), 104-107. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1987.tb00493.x.
50. Wray, D., Graykowski, E.A., & Notkins, A.L. (1981). Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, *283*(6306), 1569-1570. DOI: 10.1136/bmj.283.6306.1569.
51. Baricevic, M., Mravak-Stipetic, M., Majstorovic, M., Baranovic, M., Baricevic, D., & Loncar, B. (2011). Oral mucosal lesions during orthodontic treatment. *Int. J. Paediatr. Dent.*, *21*(2), 96-102. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2010.01078.x.
52. AlDahash, F., AlShamali, D., AlBander, W., Bakhsh, R., AlMadhi, W., & AlSenani, S. (2020). Oral mucosal ulceration during orthodontic treatment: The perception of patients and knowledge and attitude of the orthodontic practitioners. *J. Family Med. Prim. Care*, *9*(11), 5537-5541. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1197_20.
53. Staines, K., & Greenwood, M. (2015). Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin. Evid.*, *26*, 1303. PMID: 25720501; PMCID: PMC4356175.
54. Al-Maweri, S.A., Al-Qadhi, G., Halboub, E., Alaizari, N., Almeslet, A., Ali, K., & Osman, S.A.A. (2023). Vitamin D deficiency and risk of recurrent aphthous stomatitis: updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Front. Nutr.*, *10*, 1132191. DOI: 10.3389/fnut.2023.1132191.
55. Ziaei, S., Raeisi Shahraki, H., & Dadvand Dehkordi, S. (2022). The association of recurrent aphthous stomatitis with general health and oral health related quality of life among dental students. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.*, *14*(4), 254-261. PMID: 36161262; PMCID: PMC9490208.