

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА**

(обзор литературы)

С.Б. Акынбекова

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Наиболее распространенным заболеванием слизистой оболочки полости рта является хронический рецидивирующий афтозный стоматит, частота которого колеблется от 5 до 50% случаев. В обзоре приводятся данные исследований, характеризующих частоту и особенности течения заболеваний с явлениями полиморфизма клинических форм и устойчивостью их к различным видам терапии.

Ключевые слова: стоматит, афта, рецидив, ремиссия, обострения.

**ӨНӨКӨТКӨ ӨТҮП КАЙТАЛАП КАРМАГАН АФТОЗДУК СТОМАТИТТИН
ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖАНА ПАТОГЕНЕЗИ ТУУРАЛУУ ЗАМАНБАП ТҮШҮНҮКТӨРҮ**

(адабияттар боюнча маалымат)

С.Б. Акынбекова

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Кездешүү жыштыгы 5% дан 50% дын тегерегинде болгон өнөкөттүк рецидивге айланган афтоздук стоматит ооз көңдөйүнүн былжыр челинин кеңири тараган ооруларынын бири болуп саналат. Макалада оорунун жыштыгын жана агымынын өзгөчөлүктөрүн клиникалык түрлөрдүн полиморфизми жана дарылоонун ар кайсы түрүнө туруктуулугу менен мүнөздөөчү изилдөөлөрдүн жыйынтыгы берилет.

Негизги сөздөр: оозул, сары кебер, кайталап кармоо, азаюу, күчөп кетүү.

**MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC RECURRENT
APHOTOSIS STOMATITIS**

(literature review)

S.B. Akynbekova

Kyrgyz State Medical Academy by I.K. Akhunbaev
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Summary. The most common disease of the oral mucosa is chronic recurrent aphthous stomatitis, whose frequency varies from 5 to 50% of cases. The review presents data on studies characterizing the frequency and features of the course of diseases with phenomena of polymorphism of clinical forms and their resistance to various types of therapy.

Key words: stomatitis, aphtha, relapse, remission, exacerbations.

Введение

Изучение наиболее часто встречающихся поражений слизистой оболочки полости рта (СОПР), в частности хронических форм стоматитов (хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС), многоформная экссудативная эритема, глосситы и др.) является одной из актуальных проблем стоматологии, поражает до 20% населения. Среди заболеваний СОПР приоритетное место занимает ХРАС, характеризующееся воспалительно-деструктивными явлениями [1, 2, 3].

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит – это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта, характеризующееся возникновением афт и протекающее с частыми обострениями, поражая 90% целостности СОПР. Характеризуется длительным течением, устойчивостью к различным видам терапии и периодическими ремиссиями [4,5,6].

За последние 15 лет учеными всего мира проведена огромная работа по изучению этиопатогенеза, распространенности, интенсивности течения ХРАС и предложены разные методики лечения данного заболевания. Однако, окончательно

не установлено, какие факторы предрасполагают к заболеванию, а какие доминируют в патогенезе ХРАС. Поэтому, несмотря на большое количество исследований, посвященное вопросам этиопатогенеза ХРАС, эпидемиологии, лабораторным методам исследования, выявляются неоднозначность данных, противоречия в интерпретации результатов исследований [8, 9].

Научные работы, проводимые в Европе в 2005-2009 годах, показали, что ХРАС был зарегистрирован у 23% пациентов в возрасте старше 18 лет [10].

Также по данным американских ученых [11, 12, 13], ХРАС – часто встречающаяся патология СОПР, распространенность которой составляет 21-54%.

Исходя из данных хорватских авторов [51], этот показатель составляет 10-20%. В некоторых работах отмечается, что возраст большинства больных колеблется от 20 до 40 лет и до полового созревания одинаково проявляется у лиц обоего пола, но среди лиц взрослого населения чаще наблюдается у женщин [52,53].

С. Scully с соавт. [14] зарегистрировали, что в развитых странах болеет ХРАС, приблизительно 1% детей, 40% больных отмечали появление афтовых высыпаний ранее. По данным других авторов дети из семей с более низким материальным доходом страдают ХРАС реже, чем дети с высоким социально-экономическим положением [15].

Таким образом, разнообразие и неоднозначность информации о распространенности, интенсивности и эпидемиологии, ХРАС мотивирует интересом к более подробному и тщательному изучению данных аспектов.

Чаще всего при ХРАС патологические процессы СОПР развиваются на фоне воспалительно-дистрофических процессов пищеварительной системы (почти 100%), при эмоциональном стрессе, психоэмоциональном напряжении, эндокринных расстройствах, а также при изменении местного и общего иммунитета [16,17,18].

В связи с этим различают множество теорий и предположений развития ХРАС.

Среди них можно выделить следующие:

1. В этиологии заболевания значительная роль отводится инфекционно-аллергическому фактору. Происходит нарушение реактивности, сенсибилизация организма, что проявляется в повышении чувствительности к протее, стафилококку, стрептококку, кишечной палочке. По данным Л.Н. Максимовской (1992), почти у всех больных ХРАС выявлены очаги хронической инфекции ЛОР-органов: частые и тяжелые ангины,

хронический фарингит и ларингит, хронический гайморит. L-форма α -гемолитического стрептококка (*Streptococcus Sanguis*) обнаруживается при типичном течении ХРАС. Важное значение в этиопатогенезе ХРАС отводится бактериальной аллергии [19, 20].

В ротовой жидкости у больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом увеличено содержание гистамина и мочевины при значительном уменьшении активности лизоцима. Между количеством гистамина и ферментативной активностью лизоцима установлена сильная обратная корреляционная связь [21].

2. И.Г. Лукомский и И.О. Новик (1956) предположили аллергическую природу ХРАС [19, 20].

3. Сторонники существующей много лет вирусной теории возникновения афтозного стоматита причиной его считают латентную вирусную инфекцию с селективным поражением капилляров слизистой оболочки полости рта, что сопровождается афтозными высыпаниями. Высказывались предположения о роли вируса простого герпеса в качестве пускового механизма поражения слизистой оболочки полости рта при ХРАС [19, 20, 22].

4. В патогенезе ХРАС большое значение придается нарушению витаминного баланса, в частности, витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, гиповитаминозу С, повышению уровня лизосомальных гидролаз в секрете больших слюнных желез, переокислению липидов [19, 20, 23, 24, 25, 26, 27].

5. Нейродистрофические влияния [19, 20].

6. Особое место в развитии ХРАС отводится патологии эндокринной системы, которая наиболее часто играет ведущую роль. По литературным данным наблюдаются рецидивы заболевания у женщин перед началом менструаций. Присутствует взаимодействие обострения заболевания и лютеиновой фазой менструального цикла, это зарегистрировано процессами изменения уровня прогестерона. Бывает у женщин, использующих контрацептивы в таблетированном виде или во время беременности наступал период ремиссии ХРАС. Изучение свободной литературы не дало засвидетельствования связей между дисбалансом показателя женских половых гормонов и возникновением афтозных элементов у больных ХРАС. Характерно преобладающее возникновение афтозных поражений у пациентов, страдающих сахарным диабетом [19, 20].

7. В этиологии ХРАС ведущее место занимают нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта системного характера. ХРАС развивается на фоне папилломатоза СОПР, спаечных процес-

сов, запоров (атонии кишечника), а также лямблиоза и глистной инвазии. У 60% больных наблюдаются гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит, колит, проктосигмоидит. Сбой ферментативной активности кишечника сочетаются с измененной кишечной флорой, носящей характер дисбактериоза. При ХРАС установлена связь между нарушением биоценоза слизистой полости рта, носа и кишечника. Выделение *St. aureus* и *St. epidermalis* с гемолитическими свойствами со слизистой носа и зева свидетельствует о дисбактериозе слизистых оболочек полости рта и кишечника [19, 20, 28, 29, 30].

Так по данным Епишева В.А. (1968) ХРАС наиболее часто встречается у больных страдающих болезнями желудочно-кишечного тракта (около 87,8%) и среди заболеваний СОПР по данным исследований [31, 32] наблюдается в 5% случаев. Возникновение ХРАС при заболеваниях ЖКТ рассматривается как закономерное явление, так как формирование пищеварительной системы начинается с ротовой полости. По мнению ряда исследователей существует гуморальная и нервно-рефлекторная связь в деятельности тканей полости рта и органов пищеварительной системы, повреждения которых, пагубно сказываются на состоянии СОПР [33, 34, 35, 36]. По данным исследований Банченко Г.В. и Тереховой Н.В., проведенных в ЦНИИ стоматологии также выявлено, что у 46,4% пациентов наблюдается нарушение функционального состояния печени [37].

8. Перекрестная иммунная реакция занимает определенное место в этиологии ХРАС и развивается по следующей схеме. На слизистой оболочке рта и в кишечнике имеются бактериальная флора (*Str. mutans*, *Str. sanguis*, *Str. salivarius*, *Str. mitis*) и антитела [38, 39, 19, 41, 42, 43, 44, 45, 46].

9. По данным ряда авторов отдают предпочтение в патогенезе заболевания аутоиммунным процессам, когда важное значение имеет перекрестная иммунная реакция. Результаты исследований позволяют считать, что определенную роль в тканевых повреждениях при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите играют выявленные циркулирующие иммунные комплексы, где антигенами являются микроорганизмы или клетки самой слизистой оболочки, а антителами – иммуноглобулины [19, 20, 47].

10. Определенное значение в возникновении заболевания имеют наследственные и конституциональные факторы, о чем говорит уменьшение частоты встречаемости антигенов HLA-DR₂,

HLA-DR₃, HLA-DR₄, HLA-B₅ у больных ХРАС. Только в более поздних работах сообщалось о выявлении HLA-A2 и Aw-29 у пациентов с ХРАС [19, 48, 42, 20].

11. Согласно современным представлениям, ведущей концепцией патогенеза ХРАС является иммунная теория развития заболевания, позволяющая возникновение патологических элементов связать с нарушением клеточного и гуморального иммунитета как местного, так и общего [49, 42, 50].

У больных ХРАС выявлены нарушения иммунного статуса и неспецифической защиты:

- наблюдается депрессия Т-системы иммунитета, выражающаяся в снижении количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, понижение иммунорегуляторного индекса за счет уменьшения количества Т-хелперов и увеличения Т-супрессоров;
- выявлены изменения В-системы и иммунитета, что проявляется увеличением количества В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией: повышением уровня IgG на фоне снижения IgM и IgA;
- установлено снижение продукции интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-2, что свидетельствует о формировании интерлейкин-зависимого иммунодефицита;
- присутствуют изменения показателей неспецифической гуморальной и клеточной защиты [42, 45, 13];
- есть нарушение местных факторов защиты полости рта [12].

На основании этих данных выявлено, что у пациентов с ХРАС наблюдается истинный иммунодефицит со снижением числа функциональной активности Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией и угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов [42, 45].

При изменении показателей клеточного и гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма происходит ослабление функциональной активности противомикробных антител и приводит к сдвигам качественного состава микрофлоры полости рта [38, 39, 47, 20, 11].

Предрасполагающими факторами развития ХРАС являются стафилококк, стрептококк, аденовирусы, ВИЧ-инфекция, аллергия (пищевая, микробная, медикаментозная), иммунные и аутоиммунные нарушения, заболевания органов ЖКТ, печени, поджелудочной железы, целиакия, нервно-трофические нарушения, генетическая предрасположенность, профессиональные и про-

мышленные вредности (соединения хрома, цемент, бензин, фенол, материалы зубных протезов) [7].

Учитывая выше указанные причины развития заболевания следует отметить, что течение заболевания в основном хроническое, которое проявляется у всех больных по-разному. У ряда больных афты появляются приступообразно в течение нескольких недель, сменяя друг друга или появляясь одновременно в большом количестве. У других больных появляются единичные афты в разное время. Также следует отметить, что течение болезни у одного и того же больного может меняться. Естественно, что течение хронического афтозного рецидивирующего стоматита зависит от общего состояния больного и причины, вызвавшей заболевание. Влияние сезонных факторов на появление первоначальных и повторных высыпаний весьма незначительное. Г.В. Банченко отмечал сезонные обострения стоматита лишь у 18 из 146 больных, причём эта зависимость отмечалась только вначале и на протяжении первых лет заболевания [40].

В связи с этим одним из актуальных проблем в стоматологической практике является поиск внедрение новых лекарственных средств, а также разработка дифференцированных принципов лечения ХРАС являются актуальной задачей современной стоматологии.

Заключение

Таким образом, приведенные выше литературные данные показывают, что при ХРАС наблюдается тесная взаимосвязь поражений слизистой оболочки полости рта с заболеваниями внутренних органов.

При этом наиболее главной причиной развития заболевания является аутоаллергическая теория, согласно которой микроорганизмы полости рта (стрептококки и их L-формы), имеющие общие антигенные детерминанты с эпителием слизистой оболочки, могут стимулировать клеточные и гуморальные иммунные реакции и вызвать поврежденные эпителиальные ткани.

На основании выше указанных данных можно предположить, что в патогенезе ХРАС ведущее значение отводится угнетению специфических и неспецифических факторов местного иммунитета, нарушениям микроциркуляции, психоэмоциональному напряжению, а также эндокринным расстройствам.

Литература

1. *Shafer's Textbook of Oral Pathology 8th Edition / B. Sivapathasundharam. ISBN: 9788131244470. Imprint: Elsevier India. Published Date: 22nd July 2016. Page Count: 794(P: 665-672).*

2. *Луцкая И.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.К. Луцкая. – М.: Медюлит, 2006. – 288 с. ISBN 5-89677-083-9 (С: 122-129).*
3. *Косюга С.Ю. Современные аспекты этиопатогенеза рецидивирующего афтозного / С.Ю. Косюга, В.Ю. Кленина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6.*
4. *Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под. Ред. Л.А Дмитриевой, Ю.М Максимовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с. (С: 638-644).*
5. *Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. проф. Е.В.Боровского, проф. А.Л. Машикелайсона. - М.: МВДпресс, 2001. - 320 с. (С: 112-120).*
6. *Casiglia J.M. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment / J.M. Casiglia // Gen Dent. – 2002. - №50. – P.157-66.*
7. *American Urological Association. Guideline for the Surgical Management of Female Stress Urinary Incontinence. – American Urological Association, 2009.*
8. *Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология, патогенез (часть I) / [И.М. Рабинович, О.Ф. Рабинович, Е.Л. Панфилова и др.]// Стоматология. – 2010. - № 1. – С. 71-74.*
9. *Рабинович, О.Ф. Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы) / О.Ф. Рабинович, Е.Л. Эпельдимова // Стоматология. – 2005. - №3. - С. 58-63.*
10. *The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area / [M. Pentenero, R. Brocchetto, M. Carbone et al.] // Oral Dis. – 2008. – № 14. – P. 356-366.*
11. *Chattopadhyay, A. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US / A. Chattopadhyay, S. Chatterjee // Comm. Dent. Oral Epidemiol. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 152.*
12. *Letsinger, J.A. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topical to thalidomide / J.A. Letsinger, M.A. McCarty, J.L. Jorizzo // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – №52. – P. 500-508.*
13. *Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis / [P.P. Toche et al.] // Rev. Chilena Infectol. – 2007. – Vol. 24. №3. – P. 215-219.*
14. *Scully C. Recurrent oral ulceration: aphthous-like ulcers in periodic syndromes / C. Scully, T. Hodgson // Oral Med. – 2008. - Vol. 106. – P. 845-852.*
15. *Акопова, Л.В. Клинико-биохимическая оценка эффективности местной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2015. – 178 с.*
16. *Анализ клеточного состава цитогрaмм больных стоматитом зубного ряда при различном уровне гигиены полости рта / [И.М. Быков, Э.А. Дегтярь, А.Г. Сирак и др.]// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №3-4. – С. 524-530.*

17. Копейкин, В.Н. *Руководство по ортопедической стоматологии* / В.Н. Копейкин, Ф.Я. Хорошилкина. – М.: Медицина, 1993. – 390 с.
18. Лесных, Н.И. *Снижение атрофических процессов при пользовании съёмными протезами на беззубых челюстях: автореф. дис. ... канд. мед.наук.* – М., 1990. – 22 с.
19. *Комплексная стоматологическая реабилитация больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: рациональные подходы к протетическому лечению* / [О.С. Гилева и др.] // *Стоматология для всех.* – 2013. – №4. – С. 9-14.
20. *Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. А.И. Карпищенко.* – СПб.: Интермедика, 1999. – 656 с.
21. Villa, A. *Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians* / A. Villa, C. Villa, S. Abati // *Aust Dent J.* – 2011. – 56. – P. 253-256.
22. *Defining the normal bacterial flora of the oral cavity* / [J.A. Aas, B.J. Paster, L.N. Stokes et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2005. – №43. – P. 5721-5732.
23. *Embryonic stem cells as a cellular model for neuroectodermal commitment and skin formation* / [D. Aberdam, K. Gambaro, A. Medawar et al.] // *CR Biol.* – 2007. – №330. – 479 p.
24. Abrahamsson, T.R. *Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema* / T.R. Abrahamsson, H.E. Jakobsson, A.F. Andersson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – 129. – P. 434-440.
25. Aggarwal, A. *Estimation of serum beta carotene levels in patients with oral submucous fibrosis in India* / A. Aggarwal, A. Shetti, V. Keluskar // *J Oral Sci.* – 2011. – №53. – P. 427-431.
26. *Outcome following treatment for Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis* / [E. Albanidou-Farmaki, L. Giannoulis, A. Markopoulos et al.] // *Oral Dis.* – 2005. – №11. – P. 22-26.
27. Altinyazar, H.C. *The status of oxidants and antioxidants in the neutrophils of patients with recurrent aphthous stomatitis* / H.C. Altinyazar, A. Gürel, R. Koca // *Turkish Journal of Medical Sciences.* – 2006. – №36(2). – P. 87-91.
28. *Statistical methods for characterizing diversity of microbial communities by analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms of 16S rRNA genes* / [Z. Abdo, U.M. Schuette, S.J. Bent et al.] // *Environ Microbiol.* – 2006. – №8. – P. 929-938.
29. Cherry, A.B. *Reprogramming cellular identity for regenerative medicine* / A.B. Cherry, G.Q. Daley // *Cell.* – 2012. – №148. – 1110 p.
30. Chiappelli, F. *Psychobiologic views on stress-related oral ulcers* / F. Chiappelli, O.S. Cajulis // *Quintessence Int.* – 2004. – №35. – P. 223-227.
31. Быков, И.М. *Биохимические показатели гомеостаза и биоциноза полости рта у пациентов с протезным стоматитом* / И.М. Быков, Л.В. Аколова, Л.А. Скорикова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – №3-4. – С. 517-523.
32. Боровский, Е.В. *Биология полости рта* / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – Нижний Новгород, 2001. – 301 с.
33. *Процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы ротовой жидкости при различных степенях вторичной адентии* / [Т.С. Кочкоян, А.Ф. Гаспарян, А.А. Ладутько и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2010. – №2. – С. 46-50.
34. Успенская, О.А. *Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед.наук.* – М., 2015. – 24 с.
35. Чулак, Л.Д. *Повышение эффективности протезирования с помощью препарата соевых изофлавонов ЭКСО* / Л.Д. Чулак, В.В. Мозилевский, А.П. Левицкий // *Вестник стоматологии.* – 2000. – Т. 4. – С. 42-43.
36. Шилова, Г.Б. *Адаптация больных к ортопедическим аппаратам и зубным протезам в зависимости от типологических особенностей* // *Актуальные вопросы стоматологии: тезисы докладов конференции, посвященной 70-летию ПМСИ.* – Полтава, 2011. – С. 242-243.
37. *Состояние толстого кишечника у больных хроническими формами стоматитов* / [Ильина Е.И., Хазанова В.В., Савкина Г.Д. и др.] // *Стоматология.* – 1973. – №1. – С. 11. – 12.
38. *Иммунорфологические аспекты дифференциальной диагностики рецидивирующего афтозного стоматита и стоматита Сеттона* / [Н.О. Абашидзе и др.] // *Пародонтология.* – 2006. – №3. – С. 77-86.
39. Васильева, Е.А. *Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита* / Е.А. Васильева // *Врач-аспирант.* – 2013. – Т. 61. – №6. – С. 84-91.
40. *Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ.* / Под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсона. – М.: Медицина, 1984. – С. 140-143.
41. Куевда, Д.А. *Разработка и апробация метода количественного определения ДНК генотипов вируса папилломы человека на основе пур в режиме реального времени* / Д.А. Куевда, О.Ю. Шипулина, Г.А. Шипулин // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2008. – №4. – С. 18-21.
42. *Медико-биологическая статистика: учеб. пособие для студ. вузов* / Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова; под ред. С. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
43. *Терапевтическая стоматология: учеб. пособие* / под ред. Е.В. Боровского. – М.: МИА, 2011. – 840 с.
44. Токмакова, С.И. *Применение низких температур для устранения болевого симптома при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите* / С.И. Токмакова, Л.Ю. Старакожева, Т.Н. Улько // *Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в стоматологии: материалы*

- научно-практической конференции. – Томск, 2006. – 155-158 с.
45. Токмакова, С.И. Способы оценки эффективности криообезболивания афт при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / С.И. Токмакова, Л.Ю. Старокожева // М., 2008. – Том 7. - №2. с. 18-20
46. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – 3-е изд. - М: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
47. Aghdaee, N.A. Complications of Complete Dentures Made in the Mashhad Dental School / N.A. Aghdaee, F. Rostamkhanib, M. Ahmadi // Journal of Mashhad Dental School, Mashhad University of Medical Sciences. – 2007. - Vol. 31 (Special Issue). – Pp. 1-3.
48. Камиллов, Х.П. Клинико-микробиологические взаимосвязи хронического рецидивирующего афтозного стоматита и дисбиотических нарушений ротовой полости и кишечника у беременных женщин / Х.П. Камиллов, Г.И. Лукина, У.А. Шукурова // DentalForum. - 2009. - №2. - С. 67-70.
49. Казарина, Л.Н. Оценка иммунологического статуса полости рта у больных бронхиальной астмой, принимающих ингаляционные гормональные препараты / Л.Н. Казарина, И.М. Чуваркова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18. - №2. – С. 18-21.
50. Caspase 3 activity in isolated fetal rat lung fibroblasts and rat periodontal ligament fibroblasts: cigarette smoke induced alterations / [A. Ahmed, J.A. Thliveris, A. Shaw et al.] // TobInduc Dis. – 2013. - №11(1). – P. 25.
51. Brailo, V. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients / V. Brailo, V.V. Boras, A. Cekic-Arambasin // LijecVjesn. – 2007. – №129. – P. 4-7.
52. Ашкинази, В.И. Флогогенная активность сыворотки крови как специфический маркер воспаления у детей с заболеваниями органов пищеварения / В.И. Ашкинази, И.В. Маянская, Н.И. Толкачева // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. - №3. – С. 17-20.
53. Бакбаев, Б.Б. Иммунологические показатели капиллярной крови слизистой оболочки полости рта хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом / Б.Б. Бакбаев // Материалы Конгресса (III съезда) стоматологов Казахстана. Алматы. – 2003. – С. 426.