

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-96-100  
УДК 616.31–002.157.2:57.083–053.2

## ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Маннапова Г. Р.<sup>1</sup>, Акмалова Г. М.<sup>2</sup>, Гимранова И. А.<sup>2</sup>, Чуйкин С. В.<sup>2</sup>, Чернышева Н. Д.<sup>3</sup>, Епишова А. А.<sup>3</sup>, Козьменко А. Н.<sup>3</sup>, Макерова Н. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ООО «Интердент», г. Нефтекамск, Россия

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

### Аннотация

Особое место в патогенезе рецидивирующего афтозного стоматита занимает состояние местного иммунитета, которое может влиять на клиническое течение и прогноз хронического заболевания слизистой оболочки рта. Воспалительный процесс при рецидивирующем афтозном стоматите инициируется стимуляцией кератиноцитов слизистой оболочки рта неизвестным в настоящее время антигеном, что приводит к стимуляции Т-лимфоцитов и высвобождению цитокинов и различных интерлейкинов.

Цитокины являются основным неспецифическим гуморальным фактором иммунитета, обеспечивающим инициацию и развитие воспалительного ответа при развитии защитной иммунной реакции. Огромное количество работ посвящено изучению цитокинового статуса при рецидивирующем афтозном стоматите, который играет одну из ключевых ролей в патогенезе заболевания. Однако большинство исследований проведено у пациентов старше 18 лет, кроме того, полученные результаты противоречивы. Это определило цель данного исследования — оценить цитокиновый статус ротовой жидкости у детей с рецидивирующим афтозным стоматитом. В работе исследовано 70 детей, которые были распределены на 2 группы. Основная группа — 45 детей в возрасте от 7 до 14 лет, больные рецидивирующим афтозным стоматитом, в период рецидива заболевания. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: А — 20 детей с длительностью течения рецидивирующего афтозного стоматита до 5 лет, подгруппа В — 25 детей с длительностью течения рецидивирующего афтозного стоматита более 5 лет. Все пациенты в основной группе имели сопутствующие заболевания, в большинстве случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта. Контрольная группа — 25 практически здоровых детей без рецидивирующего афтозного стоматита. У детей с рецидивирующим афтозным стоматитом в ротовой жидкости выявлено достоверное повышение концентрации противовоспалительного цитокина TNF-α и снижение концентрации ИЛ-10, дисбаланс уровня ИЛ-2 в зависимости от длительности течения заболевания, о чем свидетельствует выраженный воспалительный процесс слизистой оболочки рта с деструкцией эпителия.

**Ключевые слова:** рецидивирующий афтозный стоматит, слизистая оболочка рта, цитокины, интерлейкины, воспалительный процесс, ротовая жидкость, патогенез, местный иммунитет

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Гузель Ринатовна МАННАПОВА ORCID ID 0000-0001-9927-1203  
врач-стоматолог детский, ООО «Интердент», г. Нефтекамск, Россия  
tapparova.81@mail.ru

Гюзель Маратовна АКМАЛОВА ORCID ID 0000-0002-8487-1879  
д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО,  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия  
akmalova-ekb@yandex.ru

Ирина Анатольевна ГИМРАНОВА ORCID ID 0000-0003-3330-9437  
к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии,  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия  
tia8408@mail.ru

Сергей Васильевич ЧУЙКИН ORCID ID 0000-0002-8773-4386  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО,  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия  
Chuykin-sv@mail.ru

Нина Дмитриевна ЧЕРНЫШЕВА ORCID ID 0000-0001-7351-4502  
к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,  
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия  
ugma-zub@yandex.ru

Анна Андреевна ЕПИШОВА ORCID ID 0000-0001-8449-77X  
к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,  
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия  
ugma-zub@yandex.ru

Анастасия Николаевна КОЗЬМЕНКО ORCID ID 0000-0003-2745-4240  
к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики  
стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский  
университет, г. Екатеринбург, Россия  
power2030@yandex.ru

Наталья Андреевна МАКЕРОВА ORCID ID 0000-0002-0857-6341  
к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики  
стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский  
университет, г. Екатеринбург, Россия  
n.a.makerova@yandex.ru

Адрес для переписки: Гюзель Маратовна АКМАЛОВА  
450077, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 45/1  
+7 (917) 4442087  
akmalova-ekb@yandex.ru

### Образец цитирования:

Маннапова Г. Р., Акмалова Г. М., Гимранова И. А., Чуйкин С. В., Чернышева Н. Д., Епишова А. А., Козьменко А. Н., Макерова Н. А.  
ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ  
АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ. Проблемы стоматологии. 2022; 3: 96-100.

© Маннапова Г. Р. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-96-100

Поступила 27.09.2022. Принята к печати 26.10.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-96-100

## ASSESSMENT OF CYTOKINE STATUS OF ORAL FLUID IN CHILDREN WITH RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Mannapova G. R.<sup>1</sup>, Akmalova G. M.<sup>2</sup>, Gimranova I. A.<sup>2</sup>, Chuikin S. V.<sup>2</sup>, Chernysheva N. D.<sup>3</sup>, Epishova A. A.<sup>3</sup>, Kozmenko A. N.<sup>3</sup>, Makerova N. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> LLC «Interdent», Neftekamsk, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

### Annotation

A special place in the pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis is occupied by the state of local immunity, which can affect the clinical course and prognosis of chronic diseases of the oral mucosa. The inflammatory process in recurrent aphthous stomatitis is initiated by stimulation of keratinocytes of the oral mucosa by a currently unknown antigen, which leads to stimulation of T-lymphocytes and the release of cytokines and various interleukins.

Cytokines are the main nonspecific humoral factor of immunity, providing the initiation and development of an inflammatory response during the development of a protective immune response. A huge number of works are devoted to the study of cytokine status in recurrent aphthous stomatitis, which plays one of the key roles in the pathogenesis of the disease. However, most of the studies were conducted in patients over the age of 18, in addition, the results obtained are contradictory. This determined the purpose of this study — to assess the cytokine status of oral fluid in children with recurrent aphthous stomatitis. The study examined 70 children who were divided into 2 groups. The main group consisted of 45 children aged 7 to 14 years, patients with recurrent aphthous stomatitis, during the relapse of the disease. The main group was divided into 2 subgroups: A — 20 children with the duration of recurrent aphthous stomatitis up to 5 years, group B — 25 children with the duration of recurrent aphthous stomatitis more than 5 years. All patients in the main group had concomitant diseases, in most cases, diseases of the gastrointestinal tract. The control group consisted of 25 practically healthy children without recurrent aphthous stomatitis. In children with recurrent aphthous stomatitis in the oral fluid, a significant increase in the concentration of the anti-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  and a decrease in the concentration of IL-10, an imbalance in the level of IL-2 depending on the duration of the disease, as evidenced by a pronounced inflammatory process of the oral mucosa with epithelial destruction.

**Keywords:** recurrent aphthous stomatitis, oral mucosa, cytokines, interleukins, inflammatory process, oral fluid, pathogenesis, local immunity

The authors declare no conflict of interest.

**Guzel R. MANNAPOVA** ORCID ID 0000-0001-9927-1203

Children's dentist, LLC «Interdent», Neftekamsk, Russia  
mannapova.81@mail.ru

**Guzel M. AKMALOVA** ORCID ID 0000-0002-8487-1879

Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics with IAPE course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Akmalova-ekb@yandex.ru

**Irina A. GIMRANOVA** ORCID ID 0000-0003-3330-9437

PhD in Medical sciences, Acting Head of the Department of Fundamental and Applied Microbiology, Associate Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

mia8408@mail.ru

**Sergey V. CHUIKIN** ORCID ID 0000-0002-8773-4386

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics with IAPE course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Chuykin-sv@mail.ru

**Nina D. CHERNYSHEVA** ORCID ID 0000-0001-7351-4502

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics

of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ugma-zub@yandex.ru

**Anna A. EPISHOVA** ORCID ID 0000-0001-8449-77X

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics

of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ugma-zub@yandex.ru

**Anastasia N. KOZMENKO** ORCID ID 0000-0003-2745-4240

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics

of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

power2030@yandex.ru

**Natalia A. MAKEROVA** ORCID ID 0000-0002-0857-6341

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics

of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

n.a.makerova@yandex.ru

**Correspondence address: Guzel M. AKMALOVA**

450077, Ufa, Zaki Validi str. 45/1

+7 (917) 4442087

akmalova-ekb@yandex.ru

### For citation:

Mannapova G. R., Akmalova G. M., Gimranova I. A., Chuikin S. V., Chernysheva N. D., Epishova A. A., Kozmenko A. N., Makerova N. A.

ASSESSMENT OF CYTOKINE STATUS OF ORAL FLUID IN CHILDREN WITH RECURRENT

APHTHOUS STOMATITIS. *Actual problems in dentistry*. 2022; 3: 96-100. (In Russ.)

© Mannapova G. R. et al., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-3-96-100

Received 27.09.2022. Accepted 26.10.2022

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) — одно из частых заболеваний слизистой оболочки рта. Этиология РАС и патогенетические механизмы, лежащие в его основе, до сих пор неизвестны [1, 2]. Предполагается, что РАС является многофакторным заболеванием, включая взаимодействия между различными триггерными факторами, в том числе генетическими факторами, пищевыми аллергенами, поверхностной травмой, эндокринными изменениями, стрессом, тревогой и отказом от курения, некоторыми химическими веществами и микробными агентами [2–4]. Однако большинство исследователей отводят иммунной системе ведущую роль в патогенезе этого заболевания. Особое место занимает состояние местного иммунитета, которое может влиять на клиническое течение и прогноз хронического заболевания слизистой оболочки рта [5–7].

Афтозные поражения болезненны, имеют овальную или округлую форму разных размеров с четкими краями, окружены гиперемизированным ореолом. В центре изъязвления некротическое дно покрыто желто-белым фибринозным налетом. Афты обычно располагаются на неороговевающей слизистой оболочке, очень часто на слизистой оболочке губ, щек, мягкого неба, боковой поверхности языка и дне полости рта [8]. У пациентов с РАС афты могут нарушать важные повседневные функции, включая питание, речь и гигиену полости рта, тем самым влияя на качество жизни [8, 9]. Безусловно, это важный факт, т. к. афты могут не заживать более 2 недель с повторяющимися эпизодами от 1 до 4 месяцев.

В зависимости от клинических проявлений (размер и форма язв) РАС подразделяют на три типа: малые афты (афты Микулича), размером не более 10 мм, большие афты (болезнь Сеттона), герпетические язвы — множественные афты [10, 11]. РАС может быть одним из симптомов генерализованного афтоза (большой афтоз Турена) и признаком болезни Бехчета [12, 13].

Известно, что воспалительный процесс при РАС инициируется стимуляцией кератиноцитов слизистой оболочки рта неизвестным в настоящее время антигеном, что приводит к стимуляции Т-лимфоцитов и высвобождению цитокинов и различных интерлейкинов [14, 15].

Цитокины являются основным неспецифическим гуморальным фактором иммунитета, обеспечивающим инициацию и развитие воспалительного ответа при развитии защитной иммунной реакции. Продуцентами цитокинов являются множество типов клеток. Функции цитокинов разнообразны и включают регуляцию течения воспалительной реакции, участие в иммунном ответе, регенераторных процессах. К цитокинам относят такие субстанции, как интерфероны, фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ),

ряд интерлейкинов и многие другие. В настоящее время установлена важная роль про- и противовоспалительных цитокинов в воспалении. Для различных тканей характерен свой здоровый баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который может нарушаться при развитии ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в том числе слизистой оболочки рта [16, 17].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) является важным медиатором воспаления и критическим цитокином для адекватной защиты организма и, поскольку он может оказывать прямое токсическое воздействие на эпителиальные клетки, является явным кандидатом на повреждение при РАС, а также на защиту в целом. Считается, что TNF- $\alpha$  играет важную роль в активации воспалительного процесса при РАС благодаря своему воздействию на молекулы адгезии эндотелиальных клеток и хемотаксическому эффекту на нейтрофилы [18].

Интерлейкин-10 (Ил-10) — противовоспалительный цитокин продуцируется Т-хелперами 2 типа, CD8+-лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, тучными клетками, В-клетками, моноцитами, а также кератиноцитами, эпителиоцитами [19].

Интерлейкин-6 (Ил-6) — противовоспалительный цитокин, который в клинической медицине рассматривают как маркер воспаления, потенциально полезный для понимания патогенеза, прогнозирования и диагностики инфекционного, травматического, аутоиммунного повреждения тканей, а также для оценки эффективности соответствующей терапии [20]. Поскольку продуцентами Ил-6 являются иммунные клетки, а также эндотелиоциты, эпителиоциты, фибробласты и т. д., локализованные альтернативные процессы могут сопровождаться повышением уровня Ил-6 как в крови, так и в биологических субстратах зоны поражения, в том числе в полости рта [21, 22].

Интерлейкин-2 (Ил-2) представляет собой гликопротеин, первоначально известный как Т-клеточный фактор роста. Он секретируется в основном активированными Т-хелперными клетками. Он играет критическую роль в регуляции как клеточных, так и гуморальных хронических воспалительных реакций. Связывание ИЛ-2 с рецептором ИЛ-2 на Т-лимфоцитах приводит к пролиферации клеток и усилению секреции лимфокинов [19, 23].

Огромное количество работ посвящено изучению цитокинового статуса при рецидивирующем афтозном стоматите, который играет одну из ключевых ролей в патогенезе заболевания. Однако большинство исследований проведено у пациентов старше 18 лет, кроме того, полученные результаты противоречивы [19, 23–26]. Это определило цель данного исследования — оценить цитокиновый статус ротовой жидкости у детей с рецидивирующим афтозным стоматитом.

## Материал и методы

В работе исследовано 70 детей, которые были распределены на 2 группы.

Основная группа — 45 детей в возрасте от 7 до 14 лет, больные РАС, в период рецидива заболевания. Из них 37 детей (82%) с афтами Микулича, 5 детей (11%) имели афты Сеттона, у 3 пациентов (7%) были диагностированы герпетические афты. Диагноз РАС был установлен на основании клинического обследования. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: А — 20 детей с длительностью течения РАС до 5 лет, подгруппа В — 25 детей с длительностью течения РАС более 5 лет. Все пациенты в основной группе имели сопутствующие заболевания, в большинстве случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта. Контрольная группа — 25 практически здоровых детей без РАС.

Для исследования проводили сбор нестимулированной ротовой жидкости у пациентов путем сплевывания пациентом в стерильную пробирку натощак в объеме 5 мл.

Материал сразу после забора замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в морозильной камере в вертикальном положении, размораживанию он подвергался однократно и непосредственно перед лабораторными исследованиями, затем пробы хорошо перемешивали и центрифугировали.

Содержание интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10) и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) в ротовой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА (твердофазный «сэндвич») с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Регистрацию результатов осуществляли на планшетном фотометре «Multiscan EX» со встроенным программным обеспечением. Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя, а результаты выражали в пг/мл.

Полученные данные подвергали статистической обработке с применением пакета прикладных программ с вычислением значений: среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m). Статистическая значимость полученных изменений при сравнении средних величин определялась по критерию (t) Стьюдента, достоверно значимыми считали различия при уровне вероятности 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

У детей с РАС длительностью заболевания более 5 лет при исследовании компонентов цитокинового профиля ротовой жидкости (табл. 1) было выявлено достоверное повышение TNF- $\alpha$  в 10 раз ( $p < 0,001$ ), у детей с РАС с длительностью заболевания менее 5 лет — в 7 раз ( $p < 0,001$ ) соответственно, по сравнению с контрольной группой, что является мощным

иммунологическим фактором деструкции слизистой оболочки и подтверждает наличие бактериального компонента в развитии хронического рецидивирующего стоматита, т. к. основные продуценты TNF- $\alpha$  — моноциты и макрофаги, естественные киллеры, а главным индуктором являются компоненты микроорганизмов, в том числе бактериальный липополисахарид.

Таблица 1

### Компоненты цитокинового профиля ротовой жидкости у исследуемых детей

Table 1. Components of the cytokine profile of oral fluid in the studied children

Показатель	Основная n=45 (1 группа)		Контрольная n = 25 (2 группа)
	Длительность РАС до 5 лет (А) n = 20	Длительность РАС более 5 лет (В) n = 25	
ФНО $\alpha$ пк/мл	35,04 $\pm$ 8,7**	50 $\pm$ 0,07**	5,102 $\pm$ 0,08
ИЛ-10 пк/мл	3,92 $\pm$ 0,27*	2,22 $\pm$ 0,14*	8,43 $\pm$ 1,28
ИЛ-6 пк/мл	0,80 $\pm$ 0,14	0,75 $\pm$ 0,45	0,81 $\pm$ 0,78
ИЛ-2 пк/мл	23,55 $\pm$ 0,07*	7,25 $\pm$ 0,18*	11,42 $\pm$ 0,15

Примечание: \* — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ , \*\* — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,001$

Уровень IL-10 был значительно снижен у детей с РАС в ротовой жидкости в сравнении с контрольной группой: в 2,2 раза у детей с длительностью течения РАС до 5 лет ( $p < 0,05$ ), в 3,8 раза — у детей с длительностью течения РАС более 5 лет ( $p < 0,05$ ), соответственно. Функция IL-10 заключается в ингибировании выработки цитокинов, которые инициируют афтозное изъязвление во рту. Из за снижения содержания данного интерлейкина воспалительная реакция не подавляется, что приводит к прогрессированию клинической картины РАС.

При сравнении концентрации IL-6 у детей во всех группах статистически значимых различий не выявлено. Уровень IL-6 составил в основной А группе — 0,80  $\pm$  0,14 пк/мл, в основной В группе — 0,75  $\pm$  0,45 пк/мл, в контрольной группе — 0,81  $\pm$  0,78 пк/мл. Количество IL-6 в ротовой жидкости, по-видимому, не играет роли в патогенезе РАС.

Уровень IL-2 у детей в ротовой жидкости с РАС и длительностью течения заболевания до 5 лет (в 1А группе) был достоверно повышен в 2 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой (2-й группой). Однако у детей с РАС и длительностью течения заболевания свыше 5 лет (1В группа) был достоверно снижен в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой (2-й группой). Являясь неспецифическим антигенным пролиферативным фактором для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, ИЛ-2 является

иммунорегулятором. Поэтому дисбаланс ИЛ-2 способствует усугублению иммунодефицита с нарушением активности Т-клеточного, В-гуморального звеньев иммунитета и фагоцитирующих клеток. Таким образом, возникающий иммунодефицит у детей РАС зависит от длительности течения, тяжести заболевания и наличия сопутствующей патологии.

### Выводы

У детей с РАС в ротовой жидкости выявлено достоверное повышение концентрации противовоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и снижение концентрации ИЛ-10, дисбаланс уровня ИЛ-2 в зависимости от длительности течения заболевания, о чем свидетельствует выраженный воспалительный процесс слизистой оболочки рта с деструкцией эпителия.

### Литература/References

1. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review // *J Clin Exp Dent*. — 2014;6 (2):e168-e174. doi: 10.4317/jced. 51401
2. Edgar N. R., Saleh D., Miller R. A. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review // *J Clin Aesthet Dermatol*. — 2017;10 (3):26–36. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28360966.
3. Chiang C. P., Yu-Fong Chang J., Wang Y. P., Wu Y. H., Wu Y. C., Sun A. Recurrent aphthous stomatitis — etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management // *J Formos Med Assoc*. — 2019;118:1279–1289. doi: 10.1016/j. jfma. 2018.10.023.
4. Alli B. Y., Erinoso O. A., Olawuyi A. B. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a systematic review // *J Oral Pathol Med*. — 2019;48 (5):358–364. doi: 10.1111/jop. 12845.
5. Рабинович О. Ф., Абрамова Е. С., Умарова К. В., Рабинович И. М. Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита. Клиническая стоматология. 2015;4 (76):8–13. [O. F. Rabinovich, E. S. Abramova, K. V. Umarova, I. M. Rabinovich. Aetiology and pathogenesis of recurrent ulcerative stomatitis. *Clinical Dentistry*. 2015;4 (76):8–13. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25136352>
6. Гилева О. С., Либик Т. В., Позднякова А. А. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. *Dental Forum*. 2019;1 (72):27–36. [O. S. Gileva, T. V. Libik, A. A. Pozdnyakova et al. Oral mucosal diseases: methods of diagnosis and treatment. *Dental Forum*. 2019;1 (72):27–36. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37307583>
7. Xu K., Zhou C., Huang F. et al. Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study // *Journal of International Medical Research*. — 2021;49 (5). doi:10.1177/03000605211017724
8. Bilodeau E. A., Lalla R. V. Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm // *Periodontol 2000*. — 2019;80:49–60. 1doi:0.1111/prd. 12262.
9. Queiroz S., Silva M., Medeiros A. M. C. et al. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis // *An Bras Dermatol*. — 2018;93:341–346. 10.1590/abd1806-4841.20186228.
10. Boza-Oreamuno Y. V., Rugama-Flores M. F. Recurrent Aphthous Stomatitis and Nutritional Deficiencies: Report of Three Cases with Literature Review // *Odovtos*. — 2019;21 (3):33–43. <http://dx.doi.org/10.15517/ijds. v0i0.37071>
11. Cheng B., Zeng X., Liu S. et al. The efficacy of probiotics in management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. — 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78281-7>
12. Leccese P., Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis // *Front Immunol*. — 2019;10:1067. doi: 10.3389/fimmu. 2019.01067
13. Tong B., Liu X., Xiao J., Su G. Immunopathogenesis of Behçet's Disease // *Front Immunol*. — 2019;10:665. doi: 10.3389/fimmu. 2019.00665
14. Борисова Э. Г., Комова А. А., Вербицкий Е. С., Идрис А. Я. Гальваноз полости рта. Проблемы стоматологии. 2019;15 (1):5–9. [E. G. Borisova, A. A. Komova, E. S. Verbitsky, A. Ya. Idris. Galvanosis of the oral cavity. Actual problems in dentistry. 2019;15 (1):5–9. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37602572>
15. Novak T., Hamed M., Bergmeier L. A., Fortune F., Hagi-Pavli E. Saliva and Serum Cytokine Profiles During Oral Ulceration in Behçet's Disease // *Front Immunol*. — 2021;22:724900. doi: 10.3389/fimmu. 2021.724900.
16. Hernández-Olivos R., Muñoz M., Núñez E. et al. Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria // *Sci Rep*. — 2021;11:15646. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95228-8>
17. Ситдикова О. Ф., Кабирова М. Ф., Губина О. Ф. Значение цитокинов ротовой жидкости и пародонтопатогенной микробиоты в развитии гингивита на фоне психоэмоционального стресса у курсантов ведомственного института. Проблемы стоматологии. 2021;3:40–47. [O. F. Sitdikova, M. F. Kabirova, O. F. Gubina. The significance of oral fluid cytokines and periodontopathogenic microbiota in the development of gingivitis against the background of psycho-emotional stress in cadets of a departmental institute. Actual problems in dentistry. 2021;3:40–47. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-21-17-3-40-47>
18. Meircurius Dwi Condro Surboyo, Rizky Merdieto Boedi, Ninuk Hariyani, Arvind Babu Rajendra Santosh, Ida Bagus Pramana Putra Manuaba, Pamela Handy Cecilia, I Gusti Agung Dyah Ambarawati, Adiastuti Endah Parmadiati, Diah Savitri Ernawati, The expression of TNF- $\alpha$  in recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis // *Cytokine*. — 2022;157:155946. doi: 10.1016/j. cyto. 2022.
19. Bhosale S. S., Rajput B. S., Takkar H., Bhagat S. V., Vaggar R. M., Shaikh M. I. K. Establishment of Role of IL-2, IL-10 and IL-12 in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis — A Clinical Study // *The Journal of Contemporary Dental Practice*. — 2018;19 (10):1242–1245. PMID: 30498180
20. Boras V. V. et al. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with recurrent aphthous ulceration // *J. Oral Pathol. Med*. — 2006;35 (4):241–243. doi: 10.1111/j. 1600-0714.2006.00404. x.
21. Abdel-Haq A. et al. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen planus and oral Lichen planus // *J. Oral Pathol. Med*. — 2014;43 (10):734–739. doi: 10.1111/jop. 12199.
22. Boronat-Catalá M. et al. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis // *J. Clin. Exp. Dent*. — 2014;6 (2):e175–179. doi: 10.4317/jced. 51403.
23. Shirzaei M., Neshat F. Salivary interleukin 2 levels in patients with recurrent aphthous stomatitis during active ulcerative and healing period // *J Res Dent Sci*. — 2022;19 (2):112–118. <http://jrds.ir/article-1-1270-en. html>
24. Sadeq Ali Al-Maweri, Nader Alaizari, Rawan Hejji Alanazi, Sajna Ashraf, Rania Hejji Alanazi, Hesham Mohammed Al-Sharani, Esam Halboub, Efficacy of hyaluronic acid for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review of clinical trials // *Clinical Oral Investigations*. — 2021. doi:10.1007/s00784-021-04180-4.
25. Ang Z. et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS) — affected patients // *BMC Oral Health*. — 2020;20:128. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01115-5> (2020).
26. Никитина Е. А., Борисова Э. Г. Традиционные методики терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Проблемы стоматологии. 2021;1:26–31. [E. A. Nikitina, E. G. Borisova. Traditional methods of treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis. Actual problems in dentistry. 2021;1:26–31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-1-26-31>

### Заключение

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные соответствуют представлениям о том, что развитие РАС сопровождается нарушением локальных иммунных механизмов [19, 23, 24], которое проявляется дисбалансом продукции цитокинов. Иммунодефицитное состояние может формироваться не только как результат снижения количества и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, но и как результат нарушений регуляторных связей в иммунной системе, осуществляемых интерлейкинами. Этот факт, безусловно, необходимо учитывать при назначении комплексного лечения детям с рецидивирующим афтозным стоматитом.