

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-31-36

УДК: 616.31-002.189-8

К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Мирсаева Ф. З.¹, Акбулатова А. И.²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

² ООО «Вербена», г. Уфа, Россия

Аннотация

Известно, что за последнее десятилетие заболеваемость слизистой оболочки рта растёт не только в России, но и во всём мире. В структуре заболеваний слизистой оболочки рта отдельной группой выделяют онкологическую патологию, в том числе факультативные предраки. Одним из факультативных предраков является лейкоплакия. Это одна из разновидностей гиперкератозов, характеризующихся хроническим течением. Высокая распространённость лейкоплакии, частое рецидивирование, возможность перехода её в рак требуют более глубокого изучения механизмов развития, а также озлокачествления данного заболевания и на их основе разработки более эффективных методов диагностики и лечения.

Цель работы — представить актуальную информацию по патогенезу и лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта.

Методология. Использованы международные научные базы данных PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, а также электронные каталоги <http://elibrary.ru> и <http://cyberleninka.ru>.

Результаты. Лейкоплакия является профessionальным заболеванием, которое часто встречается у работников химических производств и горячих цехов. Кроме того, на её развитие влияют внутренние эндогенные факторы, приводящие к ослаблению защитных механизмов слизистой оболочки. Лечение лейкоплакии слизистой оболочки рта представляет собой сложную задачу, которая требует комплексного подхода. В источниках литературы наряду с хирургическими методами лечения, в том числе криотерапией, приводятся результаты лечения данного заболевания с применением различных витаминов, фотодинамической терапии с использованием разных фотосенсибилизаторов, лазеров. Однако, ни один из существующих методов не обеспечивает гарантии долгосрочного результата, исключающего рецидивы и озлокачествление процесса.

Выходы. Механизмы возникновения и прогрессирования лейкоплакии до конца не изучены. Существуют различные методы лечения, включая консервативные, хирургические и фотодинамическую терапию, но ни один из них не гарантирует полного излечения. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: обзор литературы, заболевания слизистой оболочки рта, лейкоплакия, классификация, этиология, патогенез, клиника, лечение

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Фания Зартдиновна МИРСАЕВА ORCID ID 0000-0002-8956-0690

д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия
faniya-mirsaeva@mail.ru

Алия Искандеровна АКБУЛАТОВА ORCID ID 0009-0006-2312-4585

Врач-стоматолог, ООО «Вербена», г. Уфа, Россия

Автор для связи с редакцией: Фания Зартдиновна МИРСАЕВА

450077, г. Уфа, ул. Энгельса 1/1, кв. 28

+7 (929) 7544220

faniya-mirsaeva@mail.ru

Образец цитирования:

Мирсаева Ф. З., Акбулатова А. И.

К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА. Проблемы стоматологии. 2025; 1: 31-36.

© Мирсаева Ф. З. и др., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-31-36

Поступила 10.03.2025. Принята к печати 04.04.2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-31-36

TO THE QUESTION OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ORAL MUCOSA LEUKOPLAKIA

Mirsaeva F.Z.¹, Akbulatova A.I.²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² LLC «Verbena», Ufa, Russia

Annotation

It is known that over the past decade, the incidence of oral mucosa diseases has been growing not only in Russia, but also throughout the world. Oncological pathology, including optional precancers, is a separate group in the structure of oral mucosa diseases. One of the optional precancers is leukoplakia. This is one of the types of hyperkeratosis characterized by a chronic course. The high prevalence of leukoplakia, frequent recurrence, the possibility of its transition to cancer requires a more in-depth study of the mechanisms of development, as well as malignancy of this disease and, on their basis, the development of more effective diagnostic and treatment methods.

The purpose of the work is — to provide up-to-date information on the pathogenesis and treatment of leukoplakia of the oral mucosa.

Methodology. International scientific databases PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, as well as electronic catalogs <http://elibrary.ru> and <http://cyberleninka.ru> were used.

Results. Leukoplakia is an occupational disease that often occurs among workers in chemical production and hot shops. In addition, its development is influenced by internal endogenous factors that lead to a weakening of the protective mechanisms of the mucous membrane. Treatment of leukoplakia of the oral mucosa is a complex task that requires an integrated approach. In the literature, along with surgical treatment methods, including cryotherapy, there are results of treating this disease using various vitamins, photodynamic therapy using various photosensitizers, lasers. However, none of the existing methods guarantees a long-term result that excludes relapses and malignancy of the process.

Conclusions. The mechanisms of occurrence and progression of leukoplakia are not fully understood. There are various methods of treatment, including conservative, surgical and photodynamic therapy, but none of them guarantees a complete cure. This dictates the need for further research.

Keywords: literature review, diseases of the oral mucosa, leukoplakia, classification, etiology, pathogenesis, clinic, treatment

The authors declare no conflict of interest.

Faniya Z. MIRSAEVA ORCID ID 0000-0002-8956-0690

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgical Dentistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

faniya-mirsaeva@mail.ru

Aliya I. AKBULATOVA ORCID ID 0009-0006-2312-4585

Dentist, LLC «Verbena», Ufa, Russia

Correspondence address: Faniya Z. MIRSAEVA

1/1- 28 Engelsa st., Ufa, 450077

+7 (929) 7544220

faniya-mirsaeva@mail.ru

For citation:

Mirsaeva F.Z., Akbulatova A.I.

TO THE QUESTION OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ORAL MUCOSA LEUKOPLAKIA. Actual problems in dentistry. 2025; 1: 31-36. (In Russ.)

© Mirsaeva F.Z. et al., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-31-36

Received 10.03.2025. Accepted 04.04.2025

Актуальность

Лейкоплакия — одна из разновидностей гиперкератозов, характеризующихся хроническим течением и поражающих слизистую оболочку рта и красную кайму губ.

Актуальность исследования лейкоплакии слизистой оболочки рта проявляется в нескольких ключевых аспектах. Лейкоплакия слизистой оболочки рта является предраковым состоянием, которое может перерасти в рак, поэтому ее своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение для профилактики онкологических заболеваний.

Хотя уже известны эффективные методы лечения данного заболевания, поиск новых, более совершенных подходов к его диагностике и лечению остается актуальным. Также важно исследовать факторы риска, механизмы развития и прогноз данного состояния, чтобы разработать персонализированные методы лечения. К тому же изучение лейкоплакии способствует более глубокому пониманию молекулярных и клеточных механизмов онкогенеза в полости рта, что может привести к разработке новых методов диагностики и лечения не только лейкоплакии, но и других онкологических заболеваний.

По данным российских и зарубежных авторов отмечается ежегодное увеличение частоты встречаемости пациентов с диагнозом лейкоплакия полости рта [1].

Несмотря на множество работ, посвященных лейкоплакии, вопросы её этиологии, патогенеза, диагностики и лечения до сих пор остаются открытыми [2–4]. Из-за высокой распространенности, частого рецидивирования и потенциальной возможности развития злокачественного процесса, более глубокое изучение механизмов развития и озлокачествления данного заболевания, а также поиск эффективных методов диагностики и лечения остается актуальной проблемой [5].

Цель исследования — представить актуальную информацию по этиологии, патогенезу и лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта.

Материал и методы

Проведена поисковая работа с использованием международных научных баз данных PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, а также электронных каталогов <http://elibrary.ru> и <http://cyberleninka.ru> по лейкоплакии полости рта.

Результаты

Известно, что наявление гиперкератотических изменений влияют различные факторы, которые длительное время оказывают воздействие на слизистую. Несмотря на это, табачный дым, горячая пища и алкоголь считаются главными внешними факторами риска развития лейкоплакии, случаи заболевания также регистрируются у пациентов, не имевших привычки курения или употребления алкоголя [6]. Горячая, остшая и пряная пища может также способствовать

возникновению лейкоплакии, так как оказывает термическое и химическое воздействие на слизистую оболочку полости рта.

Хроническая механическая травма слизистой оболочки рта (СОР), вызванная некачественными протезами с острыми краями, разрушенными зубами и гальваническим током, возникающим при взаимодействии металлов в протезах, может способствовать развитию лейкоплакической бляшки. Аналогичным образом, длительный и регулярный контакт слизистой оболочки с табачными изделиями, такими как сигареты, папиросы, мундштуки или трубки, также классифицируется как хроническая травма. Такая травма особенно характерна для случаев, когда лейкоплакия локализуется на красной кайме губ.

Лейкоплакия — профессиональное заболевание, характерное для работников химических производств и горячих цехов. Частота обнаружения лейкоплакии в изучаемых группах может достигать 37% случаев [7].

По мнению некоторых авторов на развитие лейкоплакии нижней губы влияют неблагоприятные метеорологические условия. Это связано с тем, что красная кайма губ подвергается постоянному раздражению в результате указанных условий [6, 8].

Лейкоплакию традиционно интерпретируют как нарушение ороговения слизистой оболочки рта, спровоцированное агрессивными внешними факторами. Однако, наряду с этим, необходимо учитывать и влияние внутренних, эндогенных факторов, которые могут ослабить защитные механизмы слизистой оболочки и сделать ее более уязвимой к внешним раздражителям.

В источниках литературы упоминается взаимосвязь между возникновением лейкоплакии и стрессом, заболеваниями эндокринной системы, преимущественно сахарный диабет I и II типа [9, 10].

Причиной возникновения лейкоплакии могут быть колебания уровня половых стероидных гормонов и их соотношения. Наличие высокого уровня свободной фракции тестостерона в крови больных оказалось патогенетически значимым фактором в развитии лейкоплакии. При этом в исследовании 2004 года авторы сделали вывод, что более 80% пациентов составляют мужчины, и только 20% женщины [9, 10].

Исследования показали, что лейкоплакия часто сопровождается патологиями желудочно-кишечного тракта и имеет генетическую предрасположенность [6, 10]. Кроме того, в научной литературе отмечается связь между развитием лейкоплакии и хронической кандидозной инфекцией [11].

Недостаток или нарушение обмена витаминов А и Е, играющих ключевую роль в кератинизации слизистых, а также дефицит витаминов группы В6 и В12, который провоцирует повышение уровня гомоцистеина, обладающего токсическим воздействием на клетки, могут выступать как один из факторов развития лейкоплакии [12, 13].

В настоящее время актуальным остается обсуждение возможной связи между наличием вируса папилломы

человека (ВПЧ) и развитием лейкоплакии полости рта. Однако связь между наличием лейкоплакии и ВПЧ остается спорной, хотя у многих пациентов с лейкоплакией обнаруживается ВПЧ 16-го типа [10, 14–15].

Лечение лейкоплакии полости рта представляет собой сложную задачу, которая требует комплексного подхода. Известно, что для эффективного лечения различных форм лейкоплакии первостепенной важностью является устранение воздействия внешних провоцирующих факторов: отказ от курения, употребления острой и горячей пищи, а также алкоголя. Одним из ключевых моментов является комплексная санация полости рта: удаление зубов, не подлежащих лечению; сглаживание острых краев зубов; проведение профессиональной гигиены полости рта и обучение домашней гигиене; замена старых и амальгамовых пломб и грамотное протезирование, исключающее использование разнородных металлов, чтобы избежать гальванических явлений.

Некоторые исследователи считают, что достаточно исключения данных механических раздражителей, чтобы добиться полного исчезновения плоской лейкоплакии и лейкоплакии Таппейнера (никотиновый стоматит), не применяя при этом дополнительного медикаментозного вмешательства.

Стандартная медикаментозная терапия предполагает применение в высоких дозировках витамина А и ретиноидов, которые являются производными витамина А [16, 17]. Ретиноевая кислота и ее производные оказывают выраженное влияние на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз различных клеток, в первую очередь эпителиальных. Это связано со способностью ретиноидов регулировать экспрессию ряда ответственных за данные процессы генов [18]. Вместе с тем есть отдельные сведения о том, что прием витамина А не оказывает терапевтического эффекта [19].

К производным ретиноидов относится изотретиноин, в 1986 году Hong W. с соавторами показали, что у 67% пациентов пероральный прием изотретиноина приводил к исчезновению или выраженному уменьшению лейкоплакии слизистой полости рта. Однако отмечались рецидивы заболевания через 2–3 месяца после прекращения приема препарата [16, 17].

Некоторые авторы назначают витамин Е и С в сочетании с витаминами группы В и фолиевой кислотой [16–19].

Лечение лейкоплакии, вызванной ВПЧ, должно быть специфическим, однако на данный момент нет разрешенных препаратов для применения на слизистой оболочке рта [15, 20].

При лечении лейкоплакии, связанной с кандидозом, назначаются противогрибковые препараты. Несмотря на наличие исследований, демонстрирующих результативность лечения кандидоза при хроническом гиперпластическом кандидозе в снижении степени дисплазии, отсутствуют достаточные данные о длительном влиянии такого лечения на снижение

риска малигнизации лейкоплакии после устраниния инфекции [21].

С середины XX века активно применяется фотодинамическая терапия, основанная на способности специфических фотосенсибилизаторов избирательно накапливаться в опухолевой массе и запускать фотохимическую реакцию, которая приводит к уничтожению опухолевых клеток. Данный метод активно используется для лечения рака кожи и предраковых поражений, при заболеваниях пищеварительного тракта и слизистой оболочки матки, а также опухолей и сосудистых мальформаций в других органах. Имеются исследования, согласно которым полная регрессия заболевания после проведенного курса фотодинамической терапии, достигала 92,5% [22–24].

На сегодняшний день из фотосенсибилизаторов используются препараты «Фотосенс», «Фотодитазин», «Фотолон», которые вводятся внутривенно капельно. Сеансы фотодинамической терапии проводятся от 1 до 3 раз с интервалом от 2 до 6 недель. Метод обладает рядом преимуществ: он позволяет объединить в одной процедуре как лечение, так и флюоресцентную диагностику (ФД) опухолевого процесса, также предполагает многократное повторение лечебного курса при минимальных местных и системных осложнениях и сравнительно низкой цене. Данный метод способствует регенерации тканей, с образованием мягкого рубца и бережному сохранению здоровых тканей в его окружении. Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это перспективный подход к лечению лейкоплакии, который открывает новые возможности для амбулаторной медицины. Он позволяет существенно сократить продолжительность лечения и период нетрудоспособности пациентов. Практикующие врачи активно применяют метод ФДТ для лечения заболеваний в различных отраслях медицины, он является одним из немногих направлений, где отечественная наука демонстрирует высокую конкурентоспособность и результативность [22–26].

Данные множества авторов свидетельствуют о положительных результатах применения фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении verrucозной лейкоплакии и ранних стадий рака. Полное исчезновение клинических признаков лейкоплакии у пациентов по данным разных исследователей колеблется от 25% до 85%. Однако некоторые пациенты совершенно не реагируют на лечение. Уровень рецидивов в различных исследованиях колеблется от 0 до 20% [17, 27, 28].

В 2016 году Истоминым Ю. П. с соавторами было проведено исследование, направленное на оценку переносимости, безопасности и непосредственных результатов лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта с помощью фотодинамической терапии с использованием фотолона. Ими отмечено, что все пациенты в процессе лечения имели чувство жжения, покалывания и выраженный болевой синдром, который снимался ненаркотическими аналгетиками и седативными препаратами. Заживление сопровождалось

геморрагическим некрозом, с последующим образованием фибринозных наложений, отеком окружающих тканей разной выраженности, который исчезал на 3–5 сутки. В итоге был получен хороший косметический и функциональный эффект от проведенной фотодинамической терапии с фотолоном на месте резорбированных патологических тканей формировался небольшой рубец [29].

Несмотря на то, что хирургическое удаление признается основным методом лечения лейкоплакии большинством ведущих специалистов, убедительных доказательств его эффективности в снижении риска озлокачествления СОР до сих пор не получено. Такого рода подтверждения могли бы быть получены в ходе рандомизированных контролируемых исследований, однако до настоящего времени они не проводились [5, 20].

Имеются исследования, посвященные лечению лейкоплакии с использованием различных лазеров: аргонового, CO₂-, NdYAG- и КТР-лазеры [5, 20, 30, 31].

Начиная с 70 годов исследования показали, что CO₂-лазер является эффективным инструментом для лечения поражений слизистой оболочки рта. Слизистая оболочка легко иссекается путем поверхностной абляции с минимальным термическим повреждением соседних тканей, что приводит к минимальному образованию рубцов, небольшой послеоперационной боли и отеку. Однако эффективность лечения лейкоплакии CO₂-лазером, согласно исследованию, составила всего 43,2%, а частота рецидивов и злокачественной трансформации от 5,3% до 40,7% и от 0 до 10,2% соответственно [30].

Также существует современное клиническое исследование с применением метода лазерной теплоабляции при лейкоплакии слизистой оболочки и красной каймы губ. Авторы утверждают, что подбирая мощность и длительность излучения лазера, можно добиться полного теплового повреждения ткани-мишени, что также уменьшает тепловое воздействие на окружающие здоровые ткани. Преимуществом метода, авторы считают возможность локального воздействия на патологический участок без повреждения здоровых тканей, минимальные риски осложнения и хорошие эстетические результаты [16].

Литература/references

1. Тогонидзе А.А. Оптимизация диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта; автореф. дис. ... к.м.н.; 14.01.14. Москва; 2015. 24 с. [Togonidze A.A. Optimization of diagnosis and treatment of leukoplakia of the oral mucosa; abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 2015. 24 p. (In Russ.)]. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005567827/
2. Arduino P.G., Bagan J., El-Naggar A.K., Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Diseases*. 2013;19(7):642-659. <https://doi.org/10.1111/odi.12065>
3. Gillenwater A.M., Vigneswaran N., Fatani H., Saintigny P., El-Naggar A.K. Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity. *Advances in Anatomic Pathology*. 2013;20(6):416-423. <https://doi.org/10.1097/pap.0b013e3182a92df1>
4. Parlatescu I., Gheorghe C., Coculescu E., Tovaru S. Oral leukoplakia — an update Maedica (Buchar). 2014;9(1):88-93. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4268300/>
5. Лунитына Ю.В., Зяблицкая К.В., Токмакова С.И., Бондаренко О.В., Чудова Л.В., Штейнке Э.А. Методы диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта (литературный обзор). Проблемы стоматологии. 2022;18(3):49-56. [Lunitsyna Y.V., Zablitskaya K.V., Tokmakova S.I., Bondarenko O.V., Chudova L.V., Shtainke E.A. Methods of diagnosis and treatment of oral mucosal leukoplakia (literature review). Actual problems in dentistry. 2022;18(3):49-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-49-56>
6. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Тогонидзе А.А. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии. Стоматология. 2014;93(5):75-81. [Rabinovich O.F., Abramova E.S., Togonidze A.A. Clinic, diagnostic and treatment of various forms of a leykoplakiya. Stomatology. 2014;93(5):75-81. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2014/5/030039-17352014516>
7. Zubairy Y.F., Patil V.W., Benjamin T., Jangam D., Bijle M.N., Patil S. Effect of methylxanthines (coffee/tea consumers) on oral precancer and oral cancer patients with smoking and smokeless tobacco habits. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2012;13(6):745-758. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1221>

Также используется криохирургия, однако исследования свидетельствуют о том, что она не является самым эффективным способом удаления патологического очага, поскольку частота рецидивов и озлокачествления при ней выше по сравнению с другими хирургическими методами [24, 32].

Однако согласно исследованию, комплексное применение криохирургии и местной озонотерапии (озонированный раствор оливкового масла) позволяет облегчить болезненные ощущения в послеоперационном периоде и ускорить сроки эпителизации [33].

Было установлено, что различие в частоте развития рака СОР между пациентами с лейкоплакией, прошедшими хирургическое лечение, и нелеченными пациентами оказалось несущественным [20].

В настоящее время ни один из существующих методов физического удаления лейкоплакии не обеспечивает стопроцентной гарантии долгосрочного результата, исключающего рецидивы или перерождение в злокачественную опухоль.

Заключение

Таким образом, анализ существующей литературы по лейкоплакии показал, что механизмы ее возникновения и прогрессирования остаются не полностью понятными. Важно подчеркнуть многогранность факторов риска развития заболевания, включая как внешние раздражители (такие как табакокурение, алкоголь и острые пищи), так и внутренние факторы, такие как инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ), заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и генетическая предрасположенность. Нельзя не упомянуть важность ранней диагностики лейкоплакии и выявления факторов риска развития рака СОР. Это позволит своевременно начать лечение и предотвратить прогрессирование заболевания. Наконец, важно отметить, что хотя существуют различные методы лечения, включая консервативные, хирургические и фотодинамическую терапию, но ни один из них не гарантирует полного излечения или предотвращения рецидива. В связи с вышеизложенным необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития этого заболевания, что позволит разработать новые, более эффективные методы лечения.

8. Rhodus N.L., Kerr A.R., Patel K. Oral cancer: leukoplakia, premalignancy, and squamous cell carcinoma. *Dental Clinics of North America.* 2014;58(2):315-340. <https://doi.org/10.1016/j.eden.2013.12.004>
9. Костина И.Н., Епишова А.А., Григорьев С.С., Чернышева Н.Д., Сорокуомова Д.В. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: учебное пособие для врачей-стоматологов хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов. Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ»; 2019. 84 с. [Kostina I.N., Epishova A.A., Grigor'ev S.S., Chernysheva N.D., Sorokoumova D.V. Precancerous diseases of the oral mucosa, the red border of the lips and facial skin: a textbook for dental surgeons, maxillofacial surgeons and dental therapists. Yekaterinburg: «ТИРАЖ» Publishing House; 2019. 84 p. (In Russ.).] <https://dental-press.ru/upload/21232f297a57a5a743894a0e4a801fc3/files/0aca07294b424f6b3818b8b94814fa3e.pdf>
10. Семкин В.А., Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Безруков А.А. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз. *Стоматология.* 2017;96(1):72-76. [Syomkin V.A., Rabinovich O.F., Babichenko I.I., Bezrukov A.A. Leukoplakia: clinical and pathological diagnosis. *Stomatologiya.* 2017;96(1):72-76. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/stomat201796172-76>
11. Wu L., Feng J., Shi L., Shen X., Liu W., Zhou Z. Candidal infection in oral leukoplakia: a clinicopathologic study of 396 patients from eastern China. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2013;17(1):37-40. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2012.05.002>
12. Islam M., Ali M.N., Anwar R.B., Asaduzzaman M., Islam S.M.A., Hussain M. et al. The Role of Vitamin A, Vitamin C and Vitamin E for Chemoprevention of Oral Leukoplakia. *Update Dental College Journal.* 2023;13(2):23-29. <http://dx.doi.org/10.3329/updcj.v13i2.68329>
13. Zhang D., Wen X., Wu W., Guo Y., Cui W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PLoS One.* 2015;10(5):e0123423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123423>
14. Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Ивина А.А., Рабинович И.М., Тогонидзе А.А. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Архив патологии.* 2014;76(1):32-36. [Babichenko I.I., Rabinovich O.F., Ivina A.A., Rabinovich I.M., Togonidze A.A. Papillomavirus in the genesis of oral leukoplakia. *Arkhiv Patologii.* 2014;76(1):32-36. (In Russ.).] <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2020/1/1000419552014011032>
15. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Тогонидзе А.А., Безруков А.А., Агаритова Л.П. Применение противовирусной терапии в комплексном лечении пациентов с verrucозной формой лейкоплакии. *Клиническая стоматология.* 2017;1(1):16-19. [Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Togonidze A.A., Bezrukov A.A., Agaritova L.P. Anti-viral therapy application in comprehensive treatment of patients with verruciform leukokeratosis. 2017;1(1):16-19]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28794637>
16. Тиунова Н.В., Любомирский Г.Б. Клинико-диагностические аспекты и подходы к лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ. *Клиническая стоматология.* 2020;(3):24-31. [Tiunova N.V., Lyubomirskii G.B. Clinical and diagnostic aspects and approach to the treatment of oral leukoplakia. *Clinical dentistry.* 2020;(3):24-31.] https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_3_24
17. Герасимова Л.П., Чемиковская Т.С., Вильданов М.Н. Комплексное лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Проблемы стоматологии.* 2017;13(1):61-64. [Gerasimova L.P., Chemikovska T.S., Vildanov M.N. Complex treatment for homogeneous oral leukoplakia. Actual problems in dentistry. 2017;13(1):61-64. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2017-13-1-61-64>
18. Петрова С.Ю., Альбанова В.И., Ноздрин К.В., Гузев К.С. Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023;99(1):6-17. [Petrova S.Y., Albanova V.I., Nozdrin K.V., Guzev K.S. Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2023;99(1):6-17. (In Russ.).] <https://doi.org/10.25208/vdv1375>
19. Mayne S.T., Ferrucci L.M., Cartmel B. Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention. *Annual Review of Nutrition.* 2012;32:369-390. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071811-150659>
20. Скородумова Л.О., Мураев А.А., Володина Е.В., Иванов С.Ю., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения. Вопросы онкологии. 2013;59(5):548-554. [Skorodumova L.O., Muraev A.A., Volodina E.V., Ivanov S.Yu., Gnuchev N.V., Georgiev G.P. et al. Leukoplakia of the oral mucosa: classification, histopathology, diagnosis and treatment. *Problems in oncology.* 2013;59(5):548-554. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20354086>
21. Shah N., Ray J.G., Kundu S., Sardana D. Surgical management of chronic hyperplastic candidiasis refractory to systemic antifungal treatment. *Journal of Laboratory Physicians.* 2017;9(2):136-139. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199622>
22. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. Радиация и риск. 2013;22(3):115-123. [Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchev V.V., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S. et al. Photodynamic therapy: results and prospects. *Radiation and risk.* 2013;22(3):115-123. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20872785>
23. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Рыбкина О.А. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;3(3):20-24. [Evstigneev S.V., Kulakov M.T., Rybkina O.A. Photodynamic therapy and diagnosis of lower lip cancer with photosense. *Photodynamic therapy and photodiagnosis.* 2014;3(3):20-24. (In Russ.).] <https://www.pdt-journal.com/jour/article/view/43/46>
24. Kawczyk-Krupka A., Waszkowska J., Raczkowska-Siostronek A., Kościarz-Grzesiok A., Kwiatek S., Straszak D. et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2012;9(2):148-155. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.12.007>
25. Pietruska M., Sobanięc S., Bernaczyk P., Cholewa M., Pietruski J.K., Dolińska E. et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014;11(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.10.003>
26. Wong S.J., Campbell B., Massey B., Lynch D.P., Cohen E.E.W., Blair E. et al. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncology.* 2013;49(9):970-976. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.05.011>
27. Del Vecchio A., Palaina G., Tenore G., Russo N., Romeo U. The photodynamical treatment of oral verrucous proliferative leukoplakia. Case report at 18 months follow up. *Annali di stomatologia.* 2013;4(suppl 2):13-14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3860197/>
28. Romeo U., Russo N., Palaina G., Tenore G., Del Vecchio A. Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. *Annali di stomatologia.* 2014;5(2):77-80. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4071362/>
29. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотоном. *Biomedical Photonics.* 2016;5(2):13-20. [Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tserkovskiy D.A. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia. *Biomedical Photonics.* 2016;5(2):13-20. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2016-5-2-13-20>
30. Campos W.G., Esteves C.V., Gallo C.B., Domaneschi C., Aranha A.C., Lemos C.A. Treatment of oral leukoplakia with CO₂ laser (10,600 nm): analysis of 37 cases. *Brazilian oral research.* 2022;36:e014. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0014>
31. Коленко Ю.Г. Использование аргоноплазменной коагуляции для лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. В сб.: Академическая наука - проблемы и достижения: материалы XI международной научно-практической конференции; North Charleston; 06–07 февраля 2017 года. Том 2. North Charleston: CreateSpace; 2017. С. 19-24. [Kolenko Yu.G. The use of argonplasmic coagulation for the treatment of leukoplakia of the oral mucosa. In: Academic science-problems and achievements XI; North Charleston; 06-07 February 2017. Vol. 2. North Charleston: CreateSpace; 2017. P. 19-24. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28515205>
32. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S., Maiya G.A. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial. *Oral Oncology.* 2012;48(9):893-897. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.008>
33. Зяблицкая К.В. Применение озонотерапии для профилактики осложнений после хирургического лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта. Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». Стоматология. 2022;101(3):96-97. [Zyablitkaya K.V. The use of ozone therapy for the prevention of complications after surgical treatment of leukoplakia of the oral mucosa. Thesis of the XIII annual young scientist conference «Advances in modern dentistry and maxillofacial surgery». *Stomatologiya.* 2022;101(3):96-97. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/stomat202210103193>