



Сирак С.В. ✉, Перикова М.Г., Максимова Е.М.
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Клинический опыт лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка концепции, формирование идеи, формулировка или развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант – Сирак С.В., Перикова М.Г.; анализ и интерпретация данных, подготовка, создание и презентация опубликованной работы – Максимова Е.М.

Подана: 15.02.2023

Принята: 20.03.2023

Контакты: kaf.stom@yandex.ru

Резюме

Введение. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) остается актуальной и требующей дальнейшего изучения проблемой. Наряду с системной терапией ХРАС важно правильно подобрать средства местной терапии для устранения афт на слизистой оболочке полости рта.

Цель исследования. Повысить эффективность лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита путем применения разработанного адгезивного лечебного средства.

Материалы и методы. После обследования и выявления этиологии ХРАС основной группе пациентов (18 человек) предложен альтернативный метод местного лечения афт с помощью разработанного адгезивного лечебного средства (РАЛС), обладающего противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим, кровоостанавливающим, противоотечным, обезболивающим, разжижающим слюну свойствами. В контрольной группе (10 человек) применялся адгезивный бальзам для десен. Контроль клинической эффективности РАЛС проводили инструментально ежедневно, оценивали индекс гигиены полости рта и функциональную активность слюнных желез до и после лечения.

Результаты. Трехлетний клинический опыт местного применения РАЛС на слизистой оболочке полости рта показал следующие результаты: ускорение сроков эпителизации афт, быстрое устранение их болезненности, увеличение продолжительности ремиссии заболевания, улучшение гигиенического состояния полости рта и функциональной активности слюнных желез.

Заключение. Разработанное адгезивное лечебное средство обладает как прямым антимикробным действием, так и способностью стимулировать саливацию и повышать местный иммунитет.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий афтозный стоматит, лечение, афты



Sirak S. ✉, Perikova M., Maksimova E.
Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Clinical Experience in the Treatment of Chronic Recurrent Aphthous Stomatitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: development of a concept, formation of an idea, formulation or development of key goals and objectives, analysis and interpretation of data, critical revision of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content, acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version – Sirak S., Perikova M.; analysis and interpretation of data, preparation, creation and presentation of the published work – Maksimova E.

Submitted: 15.02.2023

Accepted: 20.03.2023

Contacts: kaf.stom@yandex.ru

Abstract

Introduction. The treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis remains an urgent problem requiring further study. Along with systemic therapy for CRAS, it is important to choose the right local therapy to eliminate aphthae on the oral mucosa.

Purpose of the study. To increase the effectiveness of the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis by using the developed adhesive therapeutic agent.

Materials and methods. After examining and identifying the etiology of CRAS, the main group of patients (18 people) was offered an alternative method of local treatment of aphthae using the developed adhesive therapeutic agent (RALS), which has antiinflammatory, antibacterial, wound healing, hemostatic, decongestant, analgesic, salivary thinning properties. In the control group (10 people), adhesive gum balm was used. The clinical effectiveness of RALS was monitored instrumentally daily, the index of oral hygiene and the functional activity of the salivary glands were assessed before and after treatment.

Results. A three-year clinical experience of topical application of RALS on the oral mucosa showed the following results: acceleration of aphthae epithelialization, rapid elimination of their pain, increase in the duration of disease remission, improvement of oral hygiene and functional activity of the salivary glands.

Conclusion. The developed adhesive drug has both a direct antimicrobial effect and their ability to stimulate salivation and increase local immunity.

Keywords: chronic recurrent aphthous stomatitis, treatment, aphthae

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) – широко распространенное хроническое заболевание слизистой полости рта, характеризующееся периодическими ремиссиями и обострениями с высыпанием афт. ХРАС диагностируется чаще у школьников и подростков с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Реже заболевание встречается у лиц в возрасте от 20 до 40 лет, в основном у женщин. По мнению ряда исследователей, почти у 20% населения появляются афты в тот или иной период жизни [1, 2].

Сложность лечения этого заболевания заключается в разнообразии этиологических факторов, которые представлены как нарушением микробиоценоза слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, так и аутоиммунной патологией [3, 4]. Многообразны и клинические проявления ХРАС в полости рта, что также затрудняет дифференциальную диагностику [5, 6], профилактику и лечение этого заболевания [7].

Развитие ХРАС происходит при взаимодействии нескольких факторов: микроорганизмов, макроорганизма и окружающей среды [8].

Согласно многолетним исследованиям, микробный фактор играет ведущую роль в этиологии стоматитов, что предопределяет включение антибактериального компонента в состав всех лекарственных средств для местного лечения ХРАС. Нельзя не сказать о важной роли иммуномодуляторов в повышении уровня антимикробной защиты тканей полости рта, так как патогенез стоматитов строится на снижении неспецифического и специфического иммунитета. С целью иммуностимуляции при стоматитах используются различные адаптогены [9, 10].

Как правило, ХРАС сопровождается нарушением целостности эпителия, местной воспалительной реакцией и выраженным болевым синдромом, ухудшающим качество жизни пациентов [11].

Таким образом, комплекс лечебных мероприятий при ХРАС должен строиться с учетом многообразия клинических симптомов, характера сопутствующих заболеваний, возрастных особенностей и лабораторных исследований. Неадекватная системная терапия, отсутствие дифференциального подхода к лечению пациентов с различной клинической картиной приводят к увеличению рецидивов заболевания, сокращению периода ремиссии, удлинению сроков эпителизации элементов при обострении [12].

Наряду с системной терапией ХРАС важно правильно подобрать средства местной терапии для устранения афт на слизистой оболочке полости рта. Учитывая жалобы пациентов и морфологические особенности афт, такие средства должны обладать обезболивающим, противовоспалительным, кровоостанавливающим, антисептическим и ранозаживляющим действием. При лечении ХРАС важно не только ускорить процессы эпителизации афт, но и снизить количество рецидивов [13].

Составы различных лекарственных форм для лечения стоматитов непрерывно совершенствуются. Врачи-стоматологи находятся в постоянном поиске более эффективных и оптимальных по составу и свойствам препаратов. Наиболее частым элементом поражения в клинической практике являются афты, как различные травматические или аллергические афты, так и афты при ХРАС.

Однако существующие готовые фармакологические препараты не позволяют использовать их в качестве моносредства для местного лечения, так как могут не обеспечивать длительное депонирование лекарственных веществ на слизистой оболочке, проникновение в глубокие зубодесневые карманы, а также не обладать выраженным обезболивающим действием.

Особый интерес представляет клинический опыт разработки и применения новых составов для лечения афтозного стоматита.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита путем применения разработанного адгезивного лечебного средства.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение трех лет (2019–2022 гг.) на кафедре стоматологии СтГМУ проводились клинические наблюдения пациентов с ХРАС. После обследования и выявления этиологии ХРАС основной группе пациентов предложен альтернативный метод местного лечения афт с помощью разработанного адгезивного лечебного средства (РАЛС). В контрольной группе применялся адгезивный бальзам для десен. Всего в исследовании приняли участие 28 человек (в контрольной группе – 10, в основной – 18). Для получения объективных данных исследований ротовой жидкости и индекса гигиены полости рта обследована группа из 20 практически здоровых лиц.

Клиническому применению РАЛС предшествовали экспериментальные и лабораторные испытания по изучению возможного его негативного влияния *in vivo*.

Проведенные экспериментальные исследования показали отсутствие негативно-го воздействия РАЛС на организм при длительном его применении.

Разработанное адгезивное лечебное средство для местной терапии содержит: многоатомный спирт глицерин, эфирные масла лаванды колосовой, тимьяна обыкновенного, шалфея лекарственного, мяты перечной, цветков липы и питьевую воду, сок каланхоэ, крапивы двудомной, глюкозамина гидрохлорид, полисорб МП, пектин и диметилсульфоксид [14].

Сок крапивы двудомной был выбран как кровоостанавливающее средство, сок каланхоэ – как репаративное средство, глюкозамина гидрохлорид – как противовоспалительное и обезболивающее средство, диметилсульфоксид использовали как проводник и слабый антисептик. Компоненты средства обладают фармакологическим синергизмом.

РАЛС представляет собой однородный прозрачный гель от светло-желтого до коричневого цвета с приятным травяным, освежающим мятным, пряным запахом. РАЛС наносили тонким слоем на пораженную слизистую оболочку полости рта после каждого приема пищи, чистки зубов утром и вечером.

В обеих группах проводились лечение сопутствующих заболеваний, санация полости рта, устранение механических и химических повреждающих факторов, способствующих образованию афт. Общее лечение проходило на фоне десенсибилизирующей терапии (цетрин, зодак, лоратадин, супрастинекс по 1 таблетке 2 раза в день).

Инструментальный контроль процессов заживления поражений слизистой оболочки полости рта при лечении ХРАС проводили каждые сутки.

Гигиеническое состояние полости рта оценивали в первое посещение и спустя 7 суток, рассчитывали индекс гигиены полости рта (индекс Грина – Вермильона). Индекс основан на определении площади окрашивания зубных отложений красящими растворами щечной и губной поверхности зубов 16, 11, 24 верхней челюсти и язычной поверхности зубов 44, 31 и 36 нижней челюсти и оценивается в баллах: 0 – отсутствие окрашивания зубного налета; 1 – на 1/3 поверхности коронки окрашен зубной налет; 2 – зубной налет окрашен и покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности коронок зубов; 3 – окрашенный зубной налет покрывает более 2/3 площади коронок зубов.

При этом считали, что при значении индекса 0–1 гигиеническое состояние полости рта хорошее; при значениях 1–2 – удовлетворительное и при значениях 2–3 – плохое.

Для оценки гомеостаза полости рта в первое посещение также определяли функциональную активность слюнных желез на основании изучения скорости стимулированного и нестимулированного слюноотделения. Скорость слюноотделения выражали объемом выделенной слюны за единицу времени (мл/мин). Сбор ротовой жидкости осуществляли утром натощак. После центрифугирования при 2500 g в течение 10 минут при температуре +4 °C отбирали надосадочную жидкость, которую использовали для дальнейших биохимических исследований. Сбор ротовой жидкости повторяли через каждую неделю, когда афты эпителизировались, и спустя 1 месяц после их полной эпителизации.

Также эффективность лечения оценивалась по исчезновению жалоб пациентов, скорости эпителизации афт, продолжительности периода ремиссии в течение года после первичного применения РАЛС.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследования пациентов с ХРАС показали, что уровень гигиены полости рта у таких пациентов очень низкий из-за болезненности афт, мешающих говорить, жевать и глотать (рис. 1А, В).

Применение РАЛС значительно улучшило гигиеническое состояние полости рта за счет прямого антимикробного действия разработанного состава, а также способности стимулировать слюноотделение и повышать местный иммунитет (табл. 1).

В табл. 1 представлены результаты определения индекса гигиены полости рта по Грину – Вермильону в первое посещение и спустя 7 суток после начала лечения. Анализ данных показал, что гигиеническое состояние полости рта у пациентов с



A



B

Рис. 1. Множественное афтозное поражение слизистой оболочки, дна полости рта, языка (А), преддверия рта и губ (В)

Fig. 1. Multiple aphthous lesions of the mucous membrane, floor of the mouth, tongue (A), vestibule of the mouth and lips (B)



Таблица 1
Индекс гигиены полости рта у пациентов с ХРАС в основной и контрольной группах
Table 1
Oral hygiene index in patients with CRAS in the main and control groups

№	Группы	Индекс гигиены	
		1-е сутки	7-е сутки
1	Группа практически здоровых лиц	0,25±0,02	0,28±0,02
2	Контрольная группа (адгезивный бальзам для десен)	2,85±0,10 p<0,001	1,95±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001
3	Основная группа (РАЛС)	2,92±0,08 p<0,001	1,26±0,04 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечания: p – показатель достоверности различий с группой практически здоровых лиц; p₁ – показатель достоверности различий с группой, где использовали адгезивный бальзам для десен; p₂ – показатель достоверности различий с группой, где использовали РАЛС.

хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом при первичном обследовании неудовлетворительное. При опросе пациентов выяснилось, что почти все они не могли выполнять элементарные гигиенические процедуры из-за резкой боли. Через неделю гигиенические показатели значительно улучшились в обеих группах, но прогресс больше заметен в основной группе.

Результаты определения скорости саливации у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом до и после лечения представлены в табл. 2. Как видно из полученных данных, у пациентов с хроническим афтозным стоматитом достоверно снижена как нестимулированная, так и стимулированная саливация, что может свидетельствовать о важной роли гипосаливации в развитии ХРАС. Известен тот факт, что снижение скорости саливации приводит к нарушению микробиоценоза полости рта.

Представленные данные по слюноотделению показали, что применение РАЛС уже через 2 недели значительно улучшило саливацию в основной группе по сравнению с контрольной. Так, к концу четвертой недели в основной группе показатель стимулированной саливации составил 1,45±0,13 мл/мин по сравнению с 1,21±0,12 мл/мин в контрольной группе.

Из 18 человек основной группы у 16 пациентов эпителизация элементов поражения наступила уже к 4–5-м суткам без признаков рубцевания; болезненность афт исчезала уже после 2 суток использования РАЛС. У пациентов контрольной группы разрешение очагов поражения слизистой оболочки полости рта наступало только на 7–10-е сутки в зависимости от тяжести патологического процесса. Все пациенты основной группы отметили увеличение продолжительности периодов ремиссии в течение года, у 10 из них за год не было ни одного обострения заболевания. В контрольной группе изменений в продолжительности периодов обострения и ремиссии не выявлено.

В качестве примера эффективного лечения ХРАС с помощью РАЛС приводим случай сложного течения данного заболевания в виде афт Сеттона.

Таблица 2

Показатели саливации (мл/мин) у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом основной и контрольной групп до и после проведенного лечения

Table 2

Salivation indices (ml/min) in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis of the main and control groups before and after treatment

Группы	Кол-во, n	Нестимулированная саливация	Стимулированная саливация
Практически здоровые лица	20	0,59±0,04	1,64±0,13
Контрольная группа, n=10			
1-й день	10	0,39±0,05 p<0,05	0,84±0,10 p<0,001
14-й день	6	0,46±0,04 p>0,05	0,93±0,11 p<0,01
28-й день	8	0,49±0,04 p>0,05	1,21±0,12 p<0,05
Основная группа, n=18			
1-й день	18	0,44±0,04 p<0,05	0,88±0,11 p<0,001
14-й день	10	0,53±0,05 p>0,3	1,25±0,12 p<0,05
28-й день	8	0,65±0,04 p>0,5 p ₁ <0,05	1,45±0,13 p>0,05 p ₁ >0,05

Примечания: p – показатель достоверности различий с группой практически здоровых лиц; p₁ – показатель достоверности различий с контрольной группой.

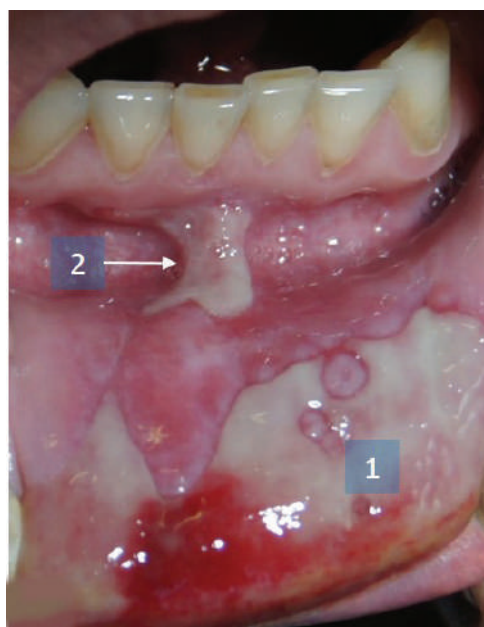
Клинический пример местного использования РАЛС при ХРАС

Пациентка К., 42 года, обратилась с жалобами на чувства жжения, покалывания и сухости в полости рта, неприятный запах изо рта, боль при приеме пищи, кровоточивость десен и высыпания на слизистой в виде белых пятен. Также пациентка отмечает общее недомогание, головную боль и повышение температуры тела до 38 °С.

Объективно: внутренняя поверхность нижней губы гиперемирована и отечна, имеются резко болезненные глубокие кровоточащие афты, расположенные в проекции фронтальной группы зубов, сливающиеся между собой (размер очага в диаметре составляет 5 см). В процесс вовлечена уздечка нижней губы. Дно афтозного очага выстлано серовато-белым плотным трудноотделяемым налетом (рис. 2А). При пальпации подчелюстные лимфатические узлы увеличены. Аналогичные патологические изменения отмечаются и на слизистой оболочке щек (рис. 2В). Гигиена полости рта неудовлетворительная.

Наличие вышеперечисленных симптомов позволяет поставить предварительный диагноз – афты Сеттона. После проведения анализов крови, мочи, аллергологического и иммунологического исследования поставлен окончательный диагноз – ХРАС, афты Сеттона.

Лечение. В качестве общего лечения назначена десенсибилизирующая, противоаллергическая (цетрин, зодак, лоратадин или супрастинекс по 1 таблетке 2 раза в день), детоксикационная (энтеросгель, полисорб МП) и общеукрепляющая терапия (витамины группы В, С и D, поливитаминные комплексы). В связи с выраженной



A



B

Рис. 2. Пациентка К. А – крупная афта на слизистой оболочке нижней губы в проекции фронтальной группы зубов (1), афта средних размеров в области уздечки нижней губы (2); В – афта на слизистой оболочке щеки (1)

Fig. 2. Patient K. А – a large aphtha on the mucous membrane of the lower lip in the projection of the frontal group of teeth (1), a medium-sized aphtha in the region of the frenulum of the lower lip (2); В – aphtha on the buccal mucosa (1)

болезненностью пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты (найз, нимесил) до трех раз в сутки, от которых смогла отказаться после первых суток местного лечения РАЛС.

Местная обработка очагов поражения выполнялась следующим образом: после антисептической обработки 0,05%-ным раствором хлоргексидина биглюконата или раствором мирамистина с помощью шпателя очищали поверхность афт от налета, затем наносили на очищенную слизистую оболочку РАЛС. Частота нанесения варьировала от 3 до 5 раз в сутки. Профессиональную гигиену полости рта решено провести во второе посещение в связи с выраженностью болевого синдрома и наличием глубоких кровоточащих афт.

В следующее посещение на 2-е сутки после антисептической обработки не требовалось снимать налет с афты шпателем, очищение поверхности афты проводили с помощью протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин). Со слов пациентки, боль и жжение слизистой значительно уменьшились. Объективно: афты значительно уменьшились в диаметре (2,5–3 см), при пальпации мягкие, слегка кровоточат при дотрагивании, количество налета уменьшилось (рис. 3), подчелюстные лимфоузлы при пальпации мягкие, безболезненные.

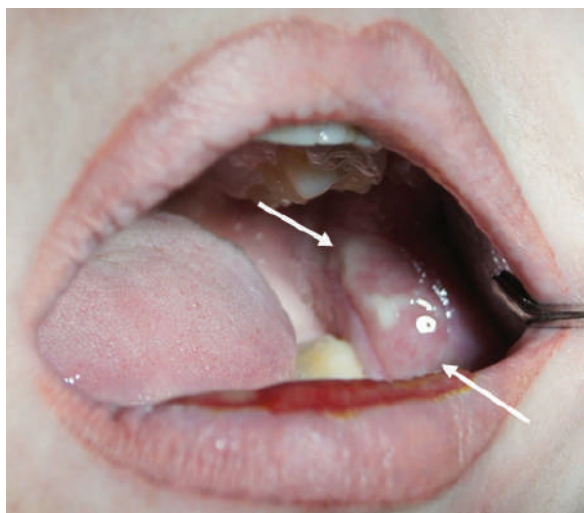


Рис. 3. Пациентка К., афта на слизистой оболочке щеки через 2 суток после лечения
Fig. 3. Patient K., aphthae on the buccal mucosa 2 days after treatment

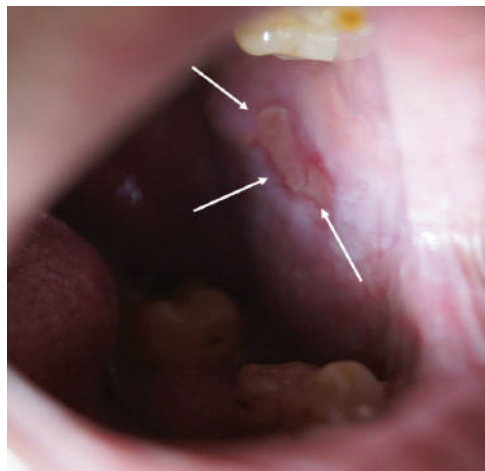


Рис. 4. Пациентка К., афта на слизистой оболочке щеки на 4-е сутки лечения
Fig. 4. Patient K., aphthae on the buccal mucosa on the 4th day of treatment

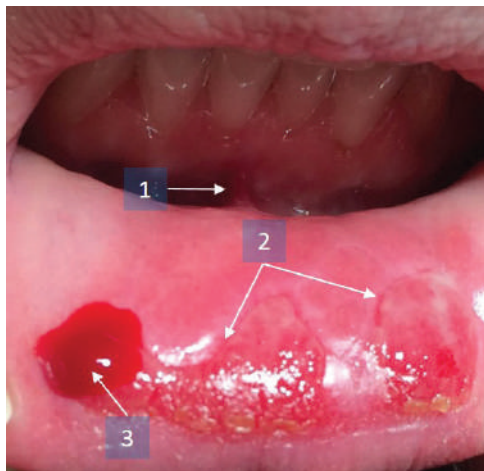


Рис. 5. Пациентка К. на 4-е сутки лечения: отсутствие афты в области уздечки нижней губы (1), афта Сеттона на слизистой оболочке нижней губы имеет вид гиперемического пятна без налета (2), слегка кровоточит при пальпации (3)
Fig. 5. Patient K. on the 4th day of treatment: no aphthae in the frenulum of the lower lip (1), Setton's aphthae on the mucous membrane of the lower lip looks like a hyperemic spot without plaque (2), bleeds slightly on palpation (3)



Особенность применения РАЛС заключается в легкости нанесения его на все поверхности слизистой оболочки полости рта и хорошей адгезии, в связи с чем средство практически не проглатывается пациентом и длительно сохраняется на поверхности афт.

На четвертые сутки лечения при объективном обследовании обнаружено значительное уменьшение в размере афты на слизистой оболочке щеки (1,5 см), отсутствие кровоточивости при пальпации и отсутствие ободка уплотнения вокруг и на дне афты; подчелюстные лимфатические узлы не пальпируются (рис. 4).

Афта Сеттона на слизистой оболочке нижней губы имеет вид гиперемизированного пятна без налета, слегка кровоточит при пальпации. В области уздечки нижней губы отсутствуют какие-либо элементы поражения (рис. 5). Индекс гигиены в это посещение составил 0,95 балла (хорошее состояние).

Рекомендации: в период рецидивов тщательно придерживаться диеты с употреблением не раздражающих пищи и напитков, санировать полость рта и очаги хронической инфекции, не реже 2 раз в год проходить обследование у стоматолога, в случае появления элементов поражения использовать разработанное адгезивное лечебное средство.

■ ВЫВОДЫ

Результаты лечения пациентов с ХРАС показали, что использование в качестве местной терапии разработанного адгезивного лечебного средства позволяет ускорить эпителизацию афт до 4–5 дней вместо 7–10 дней при традиционной терапии, устранить их болезненность уже после первого применения, а также увеличить продолжительность ремиссии заболевания с сокращением количества рецидивов до 2 раз в год.

Анализ уровня гигиены полости рта в динамике показал, что начальные неудовлетворительные показатели связаны с наличием болезненных афт. Однако за счет эпителизации очагов поражения слизистой оболочки уровень гигиены полости рта улучшился, что можно объяснить как прямым антимикробным действием компонентов разработанного адгезивного лечебного средства, так и их способностью стимулировать саливацию и повышать местный иммунитет.

Известно, что нормальное функционирование больших и мелких слюнных желез обеспечивает гомеостаз слизистой оболочки полости рта. Ротовая жидкость содержит ряд факторов, обладающих антимикробным действием, а содержащиеся в ней протеолитические и вазоактивные ферменты могут оказывать как повреждающее, так и трофическое влияние на слизистую оболочку полости рта. Есть обоснованные предположения о том, что постоянное проникновение ферментов ротовой жидкости в ткани слизистой оболочки полости рта может оказывать регулирующее влияние на нее, запускать или поддерживать в ней воспалительно-дистрофические процессы [15, 16].

По изменению работы слюнных желез можно судить о течении различных воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и об эффективности их лечения. Микробиоценоз полости рта напрямую коррелирует с качеством и количеством ротовой жидкости, за которую отвечают слюнные железы.

Изучение результатов скорости саливации у пациентов с ХРАС до и после лечения подтверждает существенную роль слюноотделения в развитии ХРАС. Снижение

скорости саливации может приводить к снижению неспецифической резистентности тканей полости рта, возрастанию обсемененности и агрессивных свойств микроорганизмов. Одной из задач при разработке состава РАЛС стала стимуляция слюноотделения, а также улучшение состава и свойств слюны, а следовательно, и ротовой жидкости. Повышение структурной резистентности тканей полости рта также зависит от скорости саливации и состава секрета слюнных желез.

Таким образом, разработанное адгезивное лекарственное средство не только сочетает в себе противовоспалительные, антибактериальные, ранозаживляющие, кровоостанавливающие, противоотечные, местнообезболивающие, разжижающие слюну компоненты, которые способствуют скорейшему заживлению эрозий и афт, но и улучшает гомеостаз, микробиоценоз и резистентность тканей полости рта.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yanushevich O.O., Maksimovsky Yu.M., Maksimovskaya L.N., Orekhova L.Yu. *Therapeutic dentistry*. 3rd. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 768 p. (in Russian)
2. Savychuk O., Beketova G., Zaitseva E., Shapovalova G. Method of complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2019;7(1):8–16. (in Russian)
3. Ibragimova M.Kh., Ubaydullaeva N.I. Features of the clinical manifestation of chronic recurrent aphthous stomatitis in the oropharyngeal region in patients with chronic cholecystitis. *Stomatologiya*. 2020;4:11–13. (in Russian)
4. Kamilov Kh.P., Ibragimova M.Kh., Ubaidullaeva N.I., Kamilova A.Z. Etiopathogenesis, clinic and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in chronic cholecystitis. *Stomatologiya*. 2020;4:41–45. (in Russian)
5. Sirak S.V., Chebotarev V.V., Sirak A.G., Grigoryan A.A. Experience of using local wound healing agents in the treatment of vulgar pemphigus with localization on the mucous membrane of the oral cavity and lips. *Medical News of North Caucasus*. 2013;1(8):59–62. Available at: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09060>. (in Russian)
6. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2021;20(9):689–709. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
7. Kravchuk I.V., Bobkova I.L., Zinovenko O.G. Complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis using low-intensity laser radiation. *Dentistry. Aesthetics. Innovation*. 2021;5(3):269–276. (in Russian)
8. Karpuk N.A., Rubnikov S.P., Medvedev M.N. Clinical and morphological analysis of leukoplakia of the oral mucosa. *Dentistry. Aesthetics. Innovation*. 2022;6(4):311–321.
9. Chiang C.P. Recurrent aphthous stomatitis-etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;9(118):1279–1289.
10. Akbarov A.N., Ziyadullaeva N.S., Irismetova B.D. Chronic recurrent aphthous stomatitis. Modern approaches to treatment. *European science*. 2021;4:46–52. (in Russian)
11. Abbasova D.B., Kodirova M.T. A modern approach to the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in adolescents. *Young scientist*. 2020;6:92–94. (in Russian)
12. Khapsirokova Z.Z., Ponomarev A.A. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Clinical dentistry*. 2022;25(3):120–125. (in Russian)
13. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomedical reports*. 2019;2(11):47–50.
14. Sirak S.V., Bykov I.M., Akopova L.V. Means for local therapy of recurrent aphthae of the oral cavity with stomatitis of the dentition and periodontitis. Applicant and patent holder: Stavropol, Sirak S.V., ООО NPO Polet. No. 2014107194/15 (011376); dec. 02/25/2014; publ. 12/20/2014; Bull. No. 15, 8 p. (in Russian)
15. Khotamova M.T. Bacteriorium in the post-natural period on the background of aphthous stomatitis. *New Day in Medicine*. 2020;1(29):448–449. (in Russian)
16. Makedonova Yu.A., Alexandrina E.S., Vargina S.A., Sinenko T.A. Comparative effectiveness of local treatment of aphthous stomatitis. *Endodontics Today*. 2021;2(19):95–100. (in Russian)