

УДК 616.31; 616-02; 616-092; 616.5
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.6>

О.О. Поліщук,

асистент кафедри терапевтичної стоматології,
Вінницький національний медичний університет імені
М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, Вінниця, Україна, індекс
21018, olhapolishchuk7@ukr.net

В.Я. Скиба,

доктор медичних наук, професор, Державна установа
«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України», вул.
Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
vesnikstom@gmail.com

К.В. Литовкин,

кандидат біологічних наук, старший науковий
співробітник ДУ «Інститут стоматології та
щелепно-лицевої хірургії НАМН України», вул.
Рішельєвська 11, Одеса, Україна, індекс 65000,
vesnikstom@gmail.com

О.В. Скиба,

доктор медичних наук, Державна установа «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної
академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11,
м. Одеса, Україна, індекс 65026, vesnikstom@gmail.com

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Червоний плоский лишай слизової оболонки ротової порожнини є хронічним аутоімунним захворюванням, яке характеризується рецидивуючим і хронічним затяжним перебігом, та вражає до 1,5 % світової популяції людства, переважно жінок середнього та літнього віку. Етіологія та патогенез червоного плоского лишая слизової оболонки ротової порожнини остаточно не з'ясовані; розвитку захворювання можуть сприяти різні фактори, у тому числі генетична схильність, фактори довкілля, фізіологічні, ендокринні, психологічні, інфекційні фактори та імунні порушення. Дослідження генетичної детермінанти даного захворювання свідчать про асоціацію поліморфізмів деяких генів з ЧПЛ СОРП. В наш час найбільше вивчений зв'язок ЧПЛ СОРП з поліморфізмом генів, що кодують фактори некрозу пухлини, інтерферон, інтерлейкіни, деякі ферменти, рецептори, а також генів-представників деяких інших сімейств. Психологічні фактори, такі як стрес, депресія та тривога, сприяють розвитку шкірних уражень при червоному плоскому лишаї. Виявлено значне підвищення експресії серотоніну в біопсії шкіри пацієнтів із червоним плоским лишаєм порівняно з контролем, при цьому інтенсивність експресії корелювала з тяжкістю депресії/тривожності. Таким чином, поліморфізм генів може відігравати важливу роль у схильності до червоного

плоского лишая слизової оболонки порожнини рота та у патогенезі даного захворювання. У той же час більшість досліджень можна вважати попередніми, оскільки в них розглядають поодинокі поліморфізми та поодинокі гени без урахування взаємодій з іншими генами та факторами, хоча червоний плоский лишай без сумніву є багатофакторною та полігенною патологією. Досліджувані популяції найчастіше моноетнічні, чисельність груп пацієнтів невелика, а методика дослідження відносно проста, переважно це дослідження «випадок-контроль». Також далеко не завжди досліджується функціональність досліджуваних поліморфізмів. У зв'язку з цим у майбутніх дослідженнях слід враховувати комбінований ефект кількох генів, проводити мультирегіональні дослідження, а також досліджувати зв'язок SNP із конкретною функцією.
Ключові слова: червоний плоский лишай, слизова оболонка, порожнина рота, поліморфізм.

V.S. Polishchuk,

Assistant of the Department of Surgical Dentistry and
Maxillofacial Surgery, National Pirogov Memorial Medical
University, Pirogova st. 56, Vinnytsia, Ukraine, postal code
21018, olhapolishchuk7@ukr.net

V.Ya. Skyba,

Doctor of Medical Sciences, Professor, State Establishment
«The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Science of Ukraine», 11
Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
vesnikstom@gmail.com

K.V. Lytovkyn,

candidate of Biological Sciences, senior researcher State
Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-
facial Surgery National Academy of Medical Science of
Ukraine», 11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal
code 65026, vesnikstom@gmail.com

O.V. Skyba,

Doctor of Medical Sciences, State Establishment «The
Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Science of Ukraine», 11
Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
vesnikstom@gmail.com

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF LICHEN PLANUS OF THE ORAL MUCOSA

Lichen planus erythematosus of the oral mucosa (RLP OM) is a chronic autoimmune disease characterized by a recurrent and chronic prolonged course, and affects up to 1.5% of the world's population, mainly middle-aged and elderly women.

The etiology and pathogenesis of lichen planus of the oral mucosa are not fully understood; various factors can contribute to the development of the disease, including genetic predisposition, environmental factors, physiological, endocrine, psychological, infectious factors

and immune disorders. Studies of the genetic determinant of this disease indicate an association of polymorphisms of certain genes with RLP OM. Currently, the most studied relationship of RLP OM with polymorphism of genes encoding tumor necrosis factors, interferon, interleukins, some enzymes, receptors, as well as genes from some other families. Psychological factors such as stress, depression, and anxiety contribute to the development of skin lesions in lichen planus. A significant increase in serotonin expression was found in skin biopsies of patients with lichen planus compared to the control group, with the intensity of expression correlated with the severity of depression/anxiety. Thus, gene polymorphism may play an important role in the predisposition to lichen planus of the oral mucosa and in the pathogenesis of this disease. At the same time, most studies can be considered preliminary, since they consider individual polymorphisms and individual genes without taking into account interactions with other genes and factors, although lichen planus is undoubtedly a multifactorial and Polygenic pathology. The study populations are most often monoethnic, the number of patient groups is small, and the research methodology is relatively simple, mainly a case-control study. Also, the functionality of the polymorphisms under study is not always investigated. In this regard, future studies should take into account the combined effect of multiple genes, conduct Multi-Region Studies, and investigate the Association of SNPs with a specific function.

Key words: lichen planus, mucous membrane, oral cavity, polymorphism.

Червоний плоский лишай слизової оболонки ротової порожнини (ЧПЛ СОРП) є хронічним аутоімунним захворюванням, яке характеризується рецидивуючим і хронічним затяжним перебігом, та вражає до 1,5% світової популяції людства, переважно жінок середнього та літнього віку. При цьому у 5 – 44% пацієнтів з ураженням слизової оболонки порожнини рота також виявляються супутні ураження шкірних покривів. Основною особливістю захворювання є запальна реакція на невстановлений антиген у базально-епітеліальному шарі/зоні базальної мембрани.

Етіологія та патогенез ЧПЛ СОРП остаточно не з'ясовані; розвитку захворювання можуть сприяти різні фактори, у тому числі генетична схильність, фактори довкілля, фізіологічні, ендокринні, психологічні, інфекційні фактори та імунні порушення. У рандомізованому дослідженні на основі порівняння дослідної та контрольної груп пацієнтів було показано, що спеціально підібраний режим боротьби із зубним нальотом сприяє зменшенню симптомів червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота (ЧПЛ СОРП) та покращенню загальної якості життя. Дослідження генетичної детермінанти даного захворювання свідчать про асоціацію поліморфізмів деяких генів з ЧПЛ СОРП.

В наш час найбільше вивчений зв'язок ЧПЛ СОРП з поліморфізмом генів, що кодують фактори некрозу пухлини, інтерферон, інтерлейкіни, деякі ферменти, рецептори, а також генів-представників деяких інших сімейств.

Цитокіни є потужними медіаторами, які відіграють центральну роль, як у вроджених, так і в адаптованих імунних реакціях. Порушення продукції цитокінів можуть призвести до виникнення імунодефіциту, алергії або аутоімунної реакції, що має значення у розвитку різних імуноопосередкованих запальних захворювань. У ряді досліджень описані аномальні патерни експресії прозапальних та протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни IL-1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 17, 18, TGF- β , IFN- γ та TNF- α , у враженнях слизової оболонки порожнини рота, слині, сироватці та мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів з ЧПЛ СОРП, які можуть відображати статус імуного дисбалансу та відігравати центральну роль в імунопатогенезі даного захворювання.

У роботі Zhu та співавторів показано, що рівні в слині TNF- α , гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора G-CSF, IL-1 α , IL-1 β та IL-8 були статистично значуще вище у слині пацієнтів, як з ерозивним, так і з ретикулярним ЧПЛ СОРП порівняно з аналогічним показником у здорових індивідуумів, тоді як рівень IL-13 був значно нижчим. Рівні TNF- α , GM-CSF, макрофагальних білків запалення MIP-1 α та MIP-1 β , IL-1 β , IL-6 та IL-8 у слині були вищими у групі з ерозивним ЧПЛ СОРП у порівнянні з іншими групами. Рівні TNF- α , GM-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-1 β та IL-6 позитивно корелювали з тяжкістю ураження слизових.

Аберантна експресія цитокінів та інших факторів може бути частково зумовлена функціональними одонуклеотидними поліморфізмами (SNP, single nucleotide polymorphism) у промоторних ділянках та послідовностях відповідних генів. Зокрема, ген TNF- α (фактор некрозу пухлини- α), картований на ділянці р21.3 хромосоми 6 та кодуючий однойменний прозапальний цитокін, містить ряд SNP у промоторній ділянці. Ця гіпермутована промоторна ділянка також містить кілька сайтів-елементів відгуку (response elements), варіабельність яких може мати потенційне регуляторне значення для зв'язування факторів транскрипції типу білка-активатора (AP)-1, AP-2, циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та інших факторів, які можуть відігравати роль у патогенезі ЧПЛ СОРП. Велика кількість досліджень сконцентрована на вивченні поліморфізму G>A у позиції -308 по відношенню до сайту іні-

ціації транскрипції. Мінорний А-аллель даного поліморфізму пов'язують з деяким підвищенням експресії гена, яка асоціюється з різноманітними патологіями, включаючи серцево-судинні захворювання, тоді як найпоширеніший аллель G може знижувати транскрипцію TNF- α . У тому числі показано, що TNF- α відіграє центральну роль у патогенезі ЧПЛ СОРП, а також інших захворювань із подібними клінічними та гістохімічними проявами. Підвищена частота А-алелю поліморфізму -308G>А може бути фактором ризику розвитку ерозивної форми червоного плоского лишая слизової оболонки ротової порожнини і посилювати місцеву запальну реакцію. Генотип GA достовірно асоціювався з ЧПЛ СОРП у порівнянні з генотипом GG в індійській популяції. За даними метааналізу [zhon], асоціація поліморфізму -308G>А із захворюванням відповідає доміантній моделі спадкування (AA+GA vs GG); подібна асоціація була статистично достовірною у змішаній етнічній групі, але не окремо в азіатській чи кавказькій популяціях, а також не виявлялася у групі хворих на гепатит С.

Однонуклеотидний поліморфізм 252G>А (сайт NcoI) у першому інтроні гена фактора некрозу опухли- β (TNF- β), який розташований на хромосомі 6 у комплексі HLA, між HLA-B та HLA-C1, також може бути пов'язаний з патогенезом червоного плоского лишая. Al-Mohaya та співавтори виявили, що частота генотипу TNF- β +252GA була значно вищою у групі пацієнтів з ЧПЛ СОРП саудівської популяції порівняно з контрольною групою, і в дослідній групі був відсутній генотип AA [Al-]. Відповідно, в індійській популяції генотип GA переважав над генотипом AA у дослідній групі порівняно зі здоровим контролем [Gurta].

Ген IFN- γ , що кодує розчинний цитокін, який належить до класу людських інтерферонів II типу, розташований на хромосомі 12 і містить 6 поліморфних ділянок, які розташовані в промоторній ділянці, інтронах 1 і 3, а також і 3'-кінцевій ділянці, що не транскрибується. Найбільш вивченим є поліморфізм А>Т сайту +874, варіабельність якого, як вважають, безпосередньо впливає на експресію IFN- γ шляхом зміни зв'язування факторів транскрипції. За даними Bai та співавторів генотип IFN- γ +874TT та аллель Т можуть бути пов'язані з виникненням та прогресуванням ЧПЛ СОРП у китайській популяції. Т-аллель даного поліморфізму також переважав у дослідній групі саудівських пацієнтів у порівнянні зі здоровим контролем, проте відмінності не були статистично достовірними [Al-Mohaya M.A.].

Ген IL8, що кодує прозапальний інтерлейкін 8, розташований на хромосомі 4q13-21 і містить функціональні SNP в промоторній і кодуючій ділянках, два з яких, -251A>Т і +781C>Т, асоціюють з патогенезом ЧПЛ СОРП [Lu R.]. У дослідженні Azab та співавторів виявлено, що єгипетська група пацієнтів з ЧПЛ СОРП, пов'язаного з гепатитом С, характеризувалася підвищеною частотою алелю -251A порівняно з контрольною групою. У той же час у дослідженні Dan та співавторів за участю китайської популяції був отриманий протилежний результат: частоти генотипу -251AA та алелі -251A були значно нижчими у групі пацієнтів з ерозивним ЧПЛ СОРП у порівнянні з контрольною групою. Аналіз гаплотипів комбінації двох поліморфізмів показав, що частота гаплотипу -251A/+781C була нижчою, а частота гаплотипу -251T/+781C – вище у групі з ерозивним ЧПЛ СОРП порівняно з контролем.

Ген IL10 на хромосомі 1q31-32 кодує протизапальний цитокін інтерлейкін-10 і містить велику кількість поліморфізмів у промоторній та транскрибованих ділянках. Найчастіше об'єктами досліджень є три поліморфізми промоторної ділянки -1082G>А, -819C>Т і -592C>А. Виділяють гаплотипи даних поліморфізмів GCC, ATA та ACC, які по-різному впливають на рівень експресії IL10 *in vivo*, що тісно пов'язаний з патогенезом різних захворювань. У саудівській популяції гаплотип ATA переважав у групі пацієнтів з ЧПЛ СОРП, хоча кожен із поліморфізмів окремо не асоціювався з цією патологією (Al-Mohaya MA). Результати метааналізу Shi та співавторів, показали що аллель А та генотип AA поліморфізму -592C>А підвищували ризик розвитку ЧПЛ СОРП. Потрібні подальші ретельно сплановані дослідження для з'ясування ролі поліморфізмів гена IL10 у патогенезі даного захворювання (Shi Q.)

Прозапальний інтерлейкін-12, що бере участь у диференціації Т-хелперів першого типу (Th1), є гетеродимерним цитокіном, який кодується двома окремими генами IL12A та IL12B. А-аллель поліморфізму rs568408 3'UTR G>А в гені IL12A, а також генотип AA, асоціювався з ризиком ерозивного ЧПЛ СОРП у китайській популяції Хань (Jiang C.).

Прозапальний інтерлейкін IL-17A належить до сімейства інтерлейкінів-17 та кодується однойменним геном, локалізованим на хромосомі 6p12.1. Найбільш вивченим промоторним поліморфізмом IL17A є SNP-197G>А. У бразильській популяції частота А-алелю була істотно вищою в групі ЧПЛ СОРП у порівнянні з контрольною групою (Gueiros LA). У дослідній групі

також спостерігалися підвищені рівні IL-17A у сироватці.

Нарешті, прозапальний цитокін інтерлейкін-18 індукує диференціювання Th1 цитотоксичні функції Т-лімфоцитів, які, як вважають, беруть участь у патогенезі ЧПЛ СОРП. Ген IL18, розташований на довгому плечі хромосоми 11 (11q22.2-q22.3), містить кілька функціональних поліморфізмів у промоторній ділянці, а саме -656G>T, -607C>A та -137G>C, які можуть впливати на секрецію IL -18 [Ваі J.]. У китайській популяції спостерігалась відмінність у розподілі генотипів поліморфізму -607C>A між дослідною та контрольною групами, з переважанням А-алелю у контролі. Підвищена частота G-алелю поліморфізму -137G>C спостерігалась у групі з ерозивним ЧПЛ СОРП. Передбачається, що аллель-607C є фактором ризику розвитку ЧПЛ СОРП, а аллель-137G може посилювати перебіг даного захворювання. Крім того, зазначено, що в групі хворих переважали гаплотипи -137GG/-607CC, -137GG/-607CA та -137CC/-607CA.

Вітамін D є потужним імунонутрієнтом, який за допомогою свого основного метаболіту кальцитріолу регулює імуномодуляцію макрофагів, дендритних клітин, Т- та В-лімфоцитів. Дефіцит вітаміну D пов'язують із підвищеним ризиком деяких запальних захворювань, серед яких запальні захворювання кишечника та ЧПЛ СОРП [Du J.]. У пацієнтів з ЧПЛ СОРП спостерігалось майже 50% зниження рівня вітаміну D у слизовій оболонці, що може бути викликане імунологічними реакціями (Du J.). Показано, що до 65% варіації рівня вітаміну D у сироватці може бути обумовлено генетичним компонентом.

Ген TNFR2 (tumor necrosis factor receptor 2, рецептор 2 фактора некрозу пухлини) однойменний мембранний білок, що належить до надродини рецепторів фактора некрозу пухлини TNFα поряд з TNFR1. Якщо зв'язування TNFα з TNFR1 індукує клітинний апоптоз та прозапальну активність, то активація TNFR2 більше асоціюється з проліферацією та виживанням клітин, захисним ефектом для олігодендроцитів, кардіоміцитів та кератиноцитів, хоча в ряді випадків TNFR2 також може мати проти-запальний ефект (Medler J.). За даними Fujita та співавторів G-аллель поліморфізму rs1061622+587T>G гена TNFR2 переважав у когорті японських пацієнтів з ЧПЛ СОРП [Fujita H].

Психологічні фактори, такі як стрес, депресія та тривога, сприяють розвитку шкірних уражень при червоному плоскому лишайі. Виявлено значне підвищення експресії серотоніну в біопсії шкіри

пацієнтів із червоним плоским лишаем порівняно з контролем, при цьому інтенсивність експресії корелювала з тяжкістю депресії/тривожності [Kurmuş GI.].

Таким чином, поліморфізм генів може відігравати важливу роль у схильності до червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота та у патогенезі даного захворювання. У той же час більшість досліджень можна вважати попередніми, оскільки в них розглядають поодинокі поліморфізми та поодинокі гени без урахування взаємодій з іншими генами та факторами, хоча червоний плоский лишай без сумніву є багатофакторною та полігенною патологією. Досліджувані популяції найчастіше моноетнічні, чисельність груп пацієнтів невелика, а методика дослідження відносно проста, переважно це дослідження «випадок-контроль». Також далеко не завжди досліджується функціональність досліджуваних поліморфізмів. У зв'язку з цим у майбутніх дослідженнях слід враховувати комбінований ефект кількох генів, проводити мультирегіональні дослідження, а також досліджувати зв'язок SNP із конкретною функцією.

Література:

1. Al-Mohaya, M.A., Al-Harathi, F., Arfin, M., & Al-Asmari, A. TNF-α, TNF-β and IL-10 gene polymorphism and association with oral lichen planus risk in Saudi patients. *J Appl Oral Sci.* 2015. № 23(3), P. 295-301 doi: 10.1590/1678-775720150075
2. Shu-Lai, Lu., Xiang-Min, Qi., Gang, Dong., Shu-Lan, Chen., Da-Wei, Guo, Yun-Long Wang, & Pi-Shan Yang Clinical characteristics and analysis of familial oral lichen planus in eight Chinese families, 2016. № 12(4). P. 2281–2284 DOI: 10.3892/etm.2016.3597.
3. Akhoondzadeh Haqiqi, M., Pourmohshir, N., & Hosseini Bereshneh, A. (2016). Clinical and Genetic Aspects of Oral Lichen Planus. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 7(6), 251–256. doi.org/10.7439/ijbar.v7i6.3269
4. Al-Mohaya, M.A., Al-Otaibi, L., Al-Harathi, F., Al Bakr, E., Arfin, M., & Al-Asmari, A. Association of genetic polymorphisms in interferon-γ, interleukin-6 and transforming growth factor-β1 gene with oral lichen planus susceptibility. *BMC Oral Health.* 2016. № 20, V.16(1) P. 76 doi.org/10.1186/s12903-016-0277-x
5. Antonicelli, R., Olivieri, F., Cavallone, L., Spazzafumo, L., Bonafè, M., Marchegiani, F., Cardelli, M., Galeazzi, R., Giovagnetti, S., Perna, G.P., & Franceschi, C. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. *Coron Artery Dis.* 2005. № 16(8). P. 489-93.

6. Axéllбю T., & Rundquist, L. Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987. № 15(1). P. 52-62.
7. Azab, N.A., Abd, El Salam, L., Ahmed, E., El Sharkawy, M., El Sharkawy, A., & El Asheiry, S.G. Interferon gamma and interleukin 8 gene polymorphisms in patients with hepatitis C virus related oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 2018. № 96. P. 189-194.
8. Bai, J., Jiang, L., Lin, M., Zeng, X., Wang, Z., & Chen, Q. Association of polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes with oral lichen planus: a study in a chinese cohort with Han ethnicity. *J Interferon Cytokine Res.* 2009. № 29(7). P. 381-388.
9. Bai, J., Lin, M., Zeng, X., Zhang, Y., Wang, Z., Shen, J., Jiang, L., Gao, F., & Chen, Q. (2008). Association of polymorphisms in the human IFN-gamma and IL-4 gene with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *J Interferon Cytokine Res.* 28(6), 351-358.
10. Bai, J., Zhang, Y., Lin M Zeng, X., Wang, Z., Shen J, Jiang L, Gao, F., & Chen, Q. Interleukin-18 gene polymorphisms and haplotypes in patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *Tissue Antigens.* 2007. № 70(5). P. 390-397.
11. Dan, H, Liu, W, Zhou, Y, Wang, J, Chen, Q, & Zeng, X. Association of interleukin-8 gene polymorphisms and haplotypes with oral lichen planus in a Chinese population. *Inflammation.* 2010. № 33(2):76-81.
12. Du, J, Chen, Y, Shi, Y, Liu, T, Cao, Y, Tang, Y, Ge, X, Nie, H, Zheng C, & Li, YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 № 21(11):2495-506.
13. Du, J., Li, R., Yu, F., Yang, F., Wang, J., Chen, Q., Wang, X., Zhao, B., & Zhang, F. Experimental study on 1,25 (OH)₂ D₃ amelioration of oral lichen planus through regulating NF-κB signaling pathway. *Oral Dis.* 2017 № 23(6):770-778.
14. Fujita, H., Kobayashi, T., Tai, H., Nagata, M., Hoshina, H., Nishizawa, R., Takagi, R., & Yoshie, H. Assessment of 14 functional gene polymorphisms in Japanese patients with oral lichen planus: a pilot case-control study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 № 38(9):978-983.
15. Gueiros, L.A., Araújo, T., Souza, T., Vieira, CL., Gomez, R.S., Almeida, O.P., Lodi, G., & Leão, J.C. IL17A polymorphism and elevated IL17A serum levels are associated with oral lichen planus. *Oral Dis.* 2018 № 24(3):377-383.
16. Gupta, S., Nigam, K., Srivastav, R.K., Ahmad, M.K., Mahdi, A.A., & Sanyal, S. Genetic polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and tumor necrosis factor beta (TNF-β) genes and risk of oral pre-cancer and cancer in North Indian population. *Oral Maxillofac Surg.* 2022. № 26(1):33-43.
17. Gupta, S., Nigam, K., Srivastav, R.K., Ahmad, M.K., Mahdi, A.A., & Sanyal, S. Genetic polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and tumor necrosis factor beta (TNF-β) genes and risk of oral pre-cancer and cancer in North Indian population. *Oral Maxillofac Surg.* 2022. № 26(1):33-43.
18. Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol.* 2018. № 45 Suppl 20:S28-S43.
19. Ioannides, D., Vakirlis, E., Kemeny, L., & et al. European s1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European dermatology forum with the European academy of dermatology and venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. № 34. P.1403–1414.
20. Jiang, C., Yao, H., Cui, B., Zhou, Y., Wang, Y., & Tang, G. Association of interleukin 12A gene polymorphisms with oral lichen planus in Chinese population. *J Oral Pathol Med.* 2015. № 44(8). P.602-606.
21. Kurmuş, G.I., Gönül, M., Canpolat, F., Yılmaz, D., & Cankurtaran, E.Ş. Serotonin Expression in Lichen Planus Lesions and Its Relationship with Depression/Anxiety. *Ann Dermatol.* 2019. № 31(2). P. 146-153.
22. Lu, R., Zhang, J., Sun, W., Du, G., & Zhou, G. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview. *J Oral Pathol Med.* 2015. № 44(1). P.1-14.
23. Lu, R., Zhang, J., Sun, W., Du, G., & Zhou, G. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview. *J Oral Pathol Med.* 2015. № 44(1). P. 1-14.
24. Medler, J., & Wajant, H. Tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR2): an overview of an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets.* 2019. № 23(4). P. 295-307.
25. Sesti, L.F., Crispim, D., Canani, L.H., Polina, E.R., Rheinheimer, J., Carvalho, P.S., Gross, J.L., & Santos, K.G. The -308G>a polymorphism of the TNF gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasian Brazilians with type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015. № 29. P. 56(2):1184-90.
26. Shi, Q., Zhang, T., Huo, N., Huang, Y., Xu, J., & Liu, H. Association between polymorphisms in interleukins and oral lichen planus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017. № 96(11). P.e6314.
27. Stone, S.J., McCracken, G.I., Heasman, P.A., Staines, K.S., & Pennington, M. Cost-effectiveness of personalized plaque control for managing the gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol.* 2013. № 40(9). P.859-867.
28. Suger mann, P.B., Savage, N.W., Seymour, G.J., & Walsh, L.J. Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med.* 1996. № 25(5). P. 219-24.
29. Zhou, Y., & Vieira, A.R. Association between TNFα – 308 G/A polymorphism and oral lichen planus (OLP): a meta-analysis. *J Appl Oral Sci.* 2018. № 5(26). P. e20170-184.
30. Zhu, Z.D., Ren, X.M., Zhou, M.M., Chen, Q.M., Hua, H., & Li, C.L. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *J Dent Sci.* 2022. № 17(1). P. 100-105.