

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ В НОРМЕ, ПРИ МЕЛАНОЗЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

¹Кафедра терапевтической стоматологии
Туркменского государственного медицинского университета,
²Международный центр лечения глазных болезней
Дирекции международных медицинских центров им. Сапармырата Туркменбаши

Морфологическими и морфометрическими методами изучено количественное содержание и морфофункциональное состояние тучных клеток в слизистой оболочке десен в норме, при некоторых воспалительных заболеваниях пародонта и при меланозной пигментации десен. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия в содержании общего числа тучных клеток у больных с меланозом, воспалительными заболеваниями пародонта и в нормальной слизистой. Результаты исследования позволяют утверждать, что предиктором возникновения меланозной пигментации десен на фоне воспалительных заболеваний пародонта является уменьшение как общего числа тучных клеток, так и их различных морфотипов. Данные позволяют расширить представление о патогенетических механизмах меланозной пигментации десен.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, хронический генерализованный катаральный гингивит, хронический генерализованный пародонтит, меланозная пигментация десен, тучные клетки.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MAST CELLS GINGIVAL MUCOSA POPULATION IN NORMAL, MELANOSIS AND INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

Kh.Dzh. Dzhumayev¹, L.N. Shchetinina²
¹Turkmen State Medical University
²International Center for the Treatment of Eye Diseases
Directorate of International Medical Centers named after Saparmyrat Turkmenbashi

Morphological and morphometric quantification techniques investigated the content and morphofunctional state of mast cells in the mucosa of the gums in the norm, in some inflammatory periodontal diseases and melanotic pigmentation of gums. Comparative analysis revealed statistically significant differences in the content of the total number of mast cells in patients with melanosis, inflammatory periodontal diseases and in normal mucosa. The results of the study make it possible to assert, that the predictor of occurrence of melanotic pigmentation of gums on the background of inflammatory periodontal diseases is a decrease in both the total number of mast cells and their various morphotypes. Data allows extend the understanding of the pathogenic mechanisms of melanotic pigmentation of the gums.

Key words: inflammatory periodontal diseases, chronic generalized catarrhal gingivitis, chronic generalized periodontitis, melanosis pigmentation of gums, mast cells.

Введение

Нарушения пигментации слизистой оболочки полости рта (СОПР) в виде меланоза обнаруживаются при некоторых воспалительных заболеваниях пародонта (ВЗП) с частотой от 15 до 30% [1–3]. На основании изучения биопсий СОПР патологи констатируют, что морфологическим субстратом меланозной пигментации десен (МПД), так же, как и меланоза кожи, является избыточное накопление меланина в базальном слое многослойного плоского эпителия слизистой [3–6].

Участие тучных клеток (ТК) в регуляции воспаления и регенерации тканей обуславливает повышенный интерес исследователей к изучению их роли в возникновении и течении ВЗП, однако подобных сообщений крайне мало [3, 7–8]. При этом нам не удалось обнаружить работ по морфометрии

и оценке морфофункциональной характеристики ТК, а также их роли в патогенезе МПД, возникшей на фоне ВЗП. Актуальность подобного исследования продиктована еще и тем, что одним из продуктов синтеза ТК является мелатонин, участие которого во многих адаптивных процессах, в том числе и в регуляции меланогенеза, является доказанным фактом [9–15].

Целью исследования явилось изучение количественных характеристик и функциональной активности ТК десны в норме, при ВЗП и у пациентов с МПД, возникшей на фоне ВЗП.

Материалы и методы

Исследованы биоптаты пигментированной и непигментированной слизистой оболочки десны, полученные путем ее иссечения во время удаления

не подлежащего лечению зуба. Контролем послужили фрагменты слизистой оболочки десны, взятые у лиц, страдающих гингивитом или пародонтитом без МПД, и у лиц без заболеваний полости рта.

Для проведения клинико-морфологического исследования были сформированы три группы больных. I группа (основная) представлена пациентами с различной степенью МДП на фоне хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ) или хронического генерализованного пародонтита (ХГП) (21 мужчина и 8 женщин). II группу (контрольную) составили пациенты с ХГКГ или ХГП без МПД (12 мужчин и 9 женщин). III группа (контрольная) была сформирована здоровыми лицами (14 мужчин и 3 женщины). Возраст пациентов колебался от 16 до 49 лет. Контингент обследованных включал в себя 12 больных ХГКГ, у 29 пациентов был установлен ХГП различной степени тяжести.

Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке. Для верификации гистологического диагноза срезы тканей толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином-эозином по Ван Гизону. Окраска гистологических препаратов толуидиновым синим и с помощью ШИК-реакции (Шифф-йодная кислота) была предпринята для подсчета и определения структурно-функциональной организации ТК.

Световая микроскопия и фоторегистрация осуществлялись с помощью микроскопа «Leica DM 1000». Морфометрия проводилась на основании изучения ступенчатых срезов биоптатов десны с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова при увеличении $\times 400$ (окуляр $\times 20$, объектив $\times 40$) не менее чем в 9 полях зрения с последующим перерасчетом на единицу площади $S = 1 \text{ мм}^2$.

Статистическая обработка показателей морфометрического исследования между группами проводилась с использованием t-теста Стьюдента (стандартный пакет программ Microsoft Office Excel, 2010). Для оценки значимости различий между группами использовали следующие приемы: определение средней, стандартной ошибки, вычисление t-критерия Стьюдента, дисперсионный анализ, с последующим попарным сравнением для вычисления вероятности ошибки (p). При $p < 0,05$ различия между средними считались значимыми. При $p < 0,01$ и ниже различия оценивали как в высшей степени значимые.

Результаты исследования

Микроскопически у всех пациентов I и II групп были обнаружены классические изменения в эпителии и собственной пластинке десны, описанные в многочисленных руководствах [1, 16–18].

Морфологические особенности различных типов ТК, которыми мы руководствовались при подсчете, представлены на рис. 1. На основании характеристик ТК, описанных разными авторами [19–21], мы идентифицировали 4 типа ТК. I тип составили относительно мелкие ТК с ортохроматическими гранулами при окраске толуидиновым синим или клетки с со-

зревающими гранулами (рис. 1a); II тип представлен более крупными ТК с обильной метахроматической ШИК-негативной зернистостью или гранулированными клетками (рис. 1b); к III типу отнесены клетки с выраженной дегрануляцией и выходом гранул в межклеточное вещество или частично дегранулированные ТК (рис. 1c); IV тип – опустошенные в результате секреции клетки, которые почти не содержат гранул и дают лишь легкую гомогенную окраску метахромазию или PAS-положительную окраску цитоплазмы или ТК, опустошенные в результате дегрануляции (рис. 1d).

Результаты морфометрического исследования ТК и их типов, а также сравнительный анализ данных представлены в табл. 1.

У пациентов с ХГКГ и ХГП с МДП общее количество ТК на 1 мм^2 составило $7,4 \pm 0,7$. При этом их количество в разных полях зрения отличалось крайней неравномерностью, а размах ряда колебался от 5,3 до 18,3 на 1 мм^2 . Различия показателей между всеми тремя группами пациентов было высоко значимым ($p < 0,001$). При исследовании параметров по числу ТК I типа между I и II группами пациентов были выявлены высокозначимые различия ($p < 0,001$), а между I и III группами – статистически незначимые ($p < 0,3$). Такая же картина была выявлена и при статистическом анализе результатов подсчета числа ТК II и III типов. Различия количества ТК IV типа были высокозначимы при сравнении пациентов I и III, II и III групп соответственно ($p < 0,001$). Сравнительный анализ этих данных в I и II группах указал на статистически незначимые различия ($p < 0,1$). В собственной пластинке у больных I группы преобладали клетки III типа (рис. 2a).

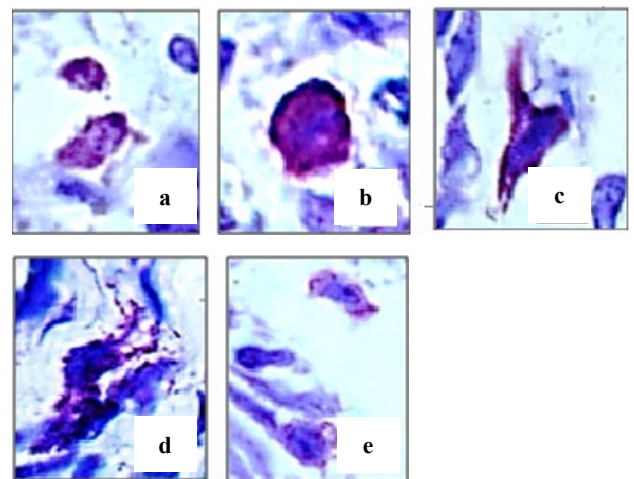


Рис. 1. Различные типы ТК: а) I тип – относительно мелкие ТК с ортохроматическими гранулами при окраске толуидиновым синим (клетки с созревающими гранулами); б) II тип – более крупные ТК с обильной метахроматической ШИК-негативной зернистостью (гранулированные клетки); в, д) III тип – клетки с выраженной дегрануляцией (частично дегранулированные); е) IV тип – относительно мелкие ТК, которые почти не содержат гранул и дают легкую гомогенную метахромазию или PAS-положительную окраску цитоплазмы (опустошенные ТК). Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10×90

Таблица 1

Общее количество тучных клеток и их типов в слизистой оболочке десны в норме и при различных воспалительных заболеваниях пародонта

Группы пациентов	Количество тучных клеток на 1 мм ² (абс.)				Общее количество тучных клеток
	Типы тучных клеток				
	I тип	II тип	III тип	IV тип	
I группа	0,34 ± 0,2	0,4 ± 0,1	4,9 ± 0,5	1,7 ± 0,3	7,4 ± 0,7
II группа	2,76 ± 0,4	5,5 ± 0,3	12,4 ± 0,8	2,1 ± 0,2	22,7 ± 0,9
III группа	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1	4,3 ± 0,5	0	5,1 ± 0,5
P	Между I и II, II и III группами p < 0,001*, между I и III группами p < 0,3**	Между I и II, II и III группами p < 0,001*, между I и III группами p < 0,3**	Между I и II, II и III группами p < 0,001*, между I и III группами p < 0,2**	Между I и III, II и III группами p < 0,001*, между I и II группами p < 0,1**	Между I, II и III группами p < 0,001*

* Различие в высшей степени значимо (p < 0,01);

** Различие незначимо (p > 0,05).

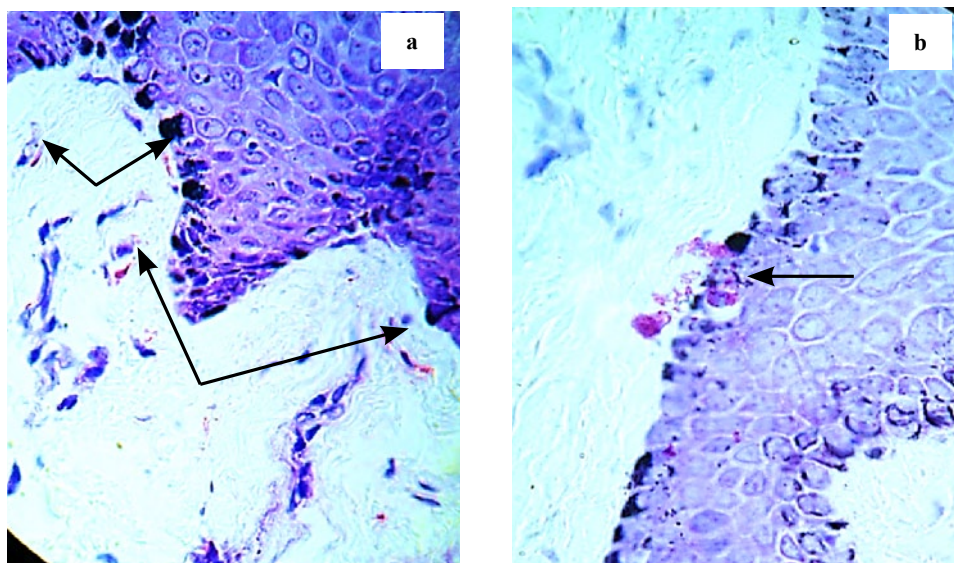


Рис. 2. Различные типы ТК у пациентов с ХГКГ и ХГП с МПД: а) мужчина 31 года, диагноз – ХГП с МПД II степени, крупнодисперсный пигмент в базальных эпителиоцитах и слое шиповатых клеток, стрелками указаны ТК III и IV типов в собственной пластинке слизистой; б) мужчина 35 лет, диагноз – ХГКГ с МПД I степени, трансэпителиальный диапедез ТК III типа с выбросом гранул в собственную пластинку и эпителий (указан стрелкой). Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10×90

Причем нами был обнаружен трансэпителиальный диапедез единичных ТК с выбросом гранул в эпителий и собственную пластинку (рис. 2b). При изучении современной научной литературы по пародонтологии мы не встретили сообщений о подобной миграции ТК.

Во II группе больных общее количество ТК на 1 мм² составило 22,7 ± 0,9, минимальное их число было 16,7, максимальное – 33,7. Сравнительный анализ показателей по общему числу ТК и их типам во II группе больных выявил ту же закономерность, как и в I группе пациентов: у больных с ХГКГ и ХГП без МПД преобладали ТК III типа. Как и у больных I группы, у них наряду с расположением ТК в собственной пластинке был зафиксирован активный трансэпителиальный диапедез клеток II и III типа не только в базальный слой (рис. 3b, c, d), но и в слой шиповатых клеток, зернистый и даже роговой слой эпителия (рис. 3a, d). Сообщений о по-

добном феномене при ВЗП в научной литературе мы также не встретили.

При подсчете числа ТК в нормальной слизистой (III группа) было установлено, что общее их число на 1 мм² составило 5,1 ± 0,5 (минимум – 2,1, максимум – 10,9). При этом преобладавшие ТК II и III морфотипов отличались небольшими размерами и неправильной формой, имели отростки. Вокруг ТК в собственной пластинке визуализировались единичные гранулы. Сопоставление общего числа ТК во всех сравниваемых группах указало на высокую значимость различий (p < 0,001), а сравнение числа различных типов ТК показало результат, идентичный полученному в первых двух группах. На светооптическом уровне в собственной пластинке нормальной слизистой оболочки преобладали вытянутые или неправильной, отросчатой формы ТК III типа и, в меньшей степени – II типа (рис. 4a). При изучении серийных срезов в III контрольной группе

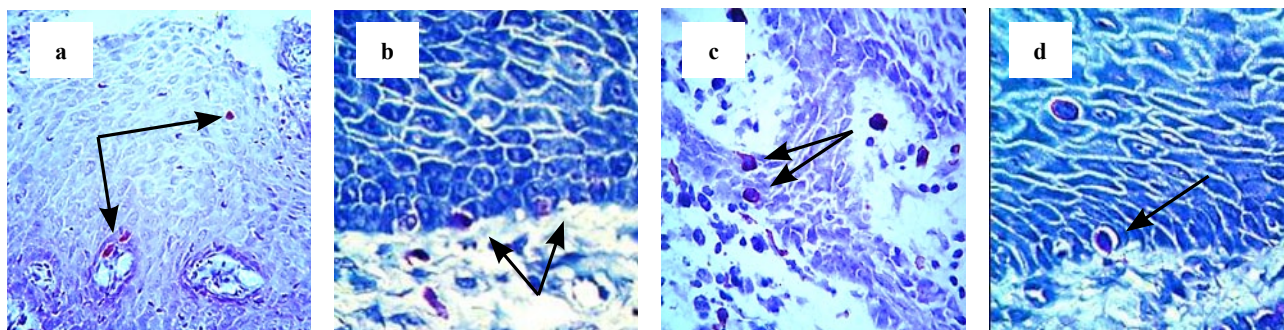


Рис. 3. Различные типы ТК и их локализация у пациентов с ХГКГ и ХГП без МПД: а) женщина 43 лет, диагноз – ХГКГ, в слое базальных эпителиоцитов и роговом слое ТК II и III типов (указаны стрелками), увеличение 10×40; б) женщина 23 лет, диагноза – ХГП, пенетрация ТК II типа в базальный слой многослойного плоского эпителия (указаны стрелками), увеличение 10×90; в) женщина 23 лет, диагноз – ХГП, трансэпителиальный диапедез ТК II и III типа в базальный слой и слой шиповатых клеток эпителия (указаны стрелками), увеличение 10×90; д) мужчина 44 лет, диагноз – ХГП, ТК II и III типа проникают в базальный слой эпителия (нижняя стрелка) и в слой шиповатых клеток (верхняя стрелка), увеличение 10×90. Окраска толуидиновым синим

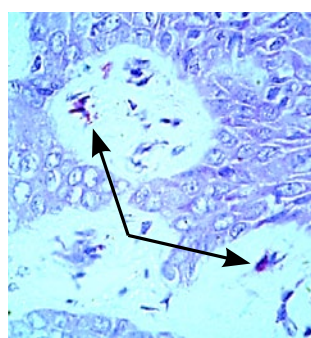


Рис. 4. Различные типы ТК и их локализация в слизистой оболочке десны в норме

мы не обнаружили явлений трансэпителиального диапедеза ТК.

Мужчина 35 лет. Маргинальный край десны. В сосочковом слое единичные ТК II и III типов (указаны стрелками). Увеличение 10×90. Окраска толуидиновым синим.

Обсуждение

Патогенез меланопатии, развившейся на фоне ХГКГ и ХГП, до сих пор остается малоизученным. Ожидает своего решения и вопрос, представляет ли собой этот процесс новообразование или является следствием ВЗП. Полифункциональность ТК и их участие в патогенезе воспаления с одновременным изменением структурно-функциональной организации этой популяции клеток является обоснованием многочисленных исследований по изучению роли ТК в возникновении и течении ВЗП, в том числе и у пациентов с сопутствующей соматической патологией [7, 22–23]. Доказано, что среди множества биологически активных веществ, секретируемых ТК, именно мелатонин, наряду с многообразными биологическими эффектами, принимает участие в регуляции меланогенеза и пролиферации меланоцитов [10–11, 13, 15, 24].

Согласно полученным нами данным, у пациентов II группы по сравнению с I и III группами статистически значимо увеличивается общее чис-

ло ТК на 1 мм² с преобладанием ТК II и III типа. Тогда как для I группы наблюдений сравнительно со II группой характерно статистически значимое снижение как общего числа ТК, так и их различных типов с преобладанием дегранулированных форм. Однако по сравнению с III (контрольной) группой значимых отличий по различным морфотипам ТК не обнаружено.

Результаты морфометрии ТК в нашей работе согласуются с данными ряда авторов, изучавших количественные показатели и изменение их морфофункциональных характеристик при ВЗП и некоторых реактивных состояниях [7–8, 22]. Некоторые отличия средних величин в разных источниках можно объяснить рядом объективных причин: различием в критериях дифференциальной диагностики в отношении пограничных позитивных клеток (например, только подсчет ТК, имеющих и ядро, и метакроматичные гранулы, с игнорированием кластеров метакроматичных гранул без видимого ядра), различием в методиках окраски. В нашем случае следует учесть также и влияние неблагоприятных факторов аридной зоны Туркменистана в виде жаркого и сухого климата, а также традиционного употребления населением горячего чая или, наоборот, охлажденных напитков. Эти особенности аридной зоны оказывают неблагоприятное воздействие как на весь организм в целом, снижая иммунитет, так и на слизистую оболочку полости рта, находящуюся в постоянном контакте с внешней средой.

В связи с отсутствием в научной литературе сообщений о количественном содержании различных типов ТК при МПД, развившейся на фоне ХГКГ и ХГП, сравнительный анализ полученных нами результатов с данными других исследователей невозможен.

Обобщая данные литературы и результаты собственного наблюдения, мы видим, что патогенез МПД на фоне ХГКГ и ХГП выглядит следующим образом. Мелатонин, продуцируемый ТК и являющийся одним из мощнейших эндогенных антиоксидантов, оказывает также и подавляющее действие

на меланогенез и пролиферацию меланоцитов [9–10, 12–13, 24]. При уменьшении общей популяции и различных морфотипов ТК, что подтверждено нашими данными, а, следовательно, и популяции продуцирующих мелатонин ТК [7–8, 22–23], снижается уровень секретируемого ими мелатонина. Принадлежность ТК и меланоцитов к единой системе клеток (APUD-серии) и наличие на их поверхности многочисленных гомологичных рецепторов обеспечивает процесс тесного взаимодействия между ними. На фоне продолжающегося воспаления со снижением уровня мелатонина происходит активация меланоцитов десны с повышением уровня меланогенеза, так как меланины, кроме прочих свойств, также обладают мощным антиоксидантным эффектом [10–11, 15, 24–26]. Не исключено и то, что более стрессоустойчивые меланоциты вынуждены взять на себя выполнение части функций ТК.

Кроме того, многими авторами подтверждена способность меланоцитов, наряду с множеством различных пептидных гормонов, цитокинов, эйкозаноидов и компонентов внеклеточного матрикса, секретировать α -MSG-меланоцитстимулирующий гормон [10–11, 15, 24–26]. Экспериментальные исследования, проведенные на моделях животных и в культурах эпителиальных клеток человека в бесклеточном матриксе, выявили, что способностью вырабатывать α -MSG обладают и кератиноциты [11, 15, 25]. Отсутствие антагонизма с мелатонином (продуктом секреции ТК) ведет к активизации синтезируемого меланоцитами и кератиноцитами α -MSG, индуцирующего усиление меланогенетической и пролиферативной активности меланоцитов.

Гистохимически доказано, что в синтезе меланина одним из наиболее важных регуляторов является ферментативный процесс, катализируемый тирозиназой (тирозиновая активность). В результате ранее проведенных исследований при сравнении групп здоровых лиц и пациентов, страдающих ХГП без МПД, мы обнаружили статистически значимое повышение меланогенетической активности меланосом, выделенных из пигментированной ткани десны [28].

Заключение

Совокупность вышеуказанных морфологических (а именно, уменьшение общей популяции ТК и изменение их морфофункциональной активности) и гистохимических изменений (в частности, повышение тирозиназной активности в ткани пигментированной десны) способствует инициации меланогенеза, что, по-видимому, и является одним из звеньев патогенеза МПД. Для подтверждения этой гипотезы в дальнейшем нами планируется проведение комплексного исследования с оценкой функциональной активности всех элементов диффузной нейроэндокринной системы слизистой десны в норме и при МПД.

Полученные в результате нашего исследования данные об изменении количества и морфофункцио-

нального состояния ТК позволяют утверждать, что предиктором возникновения МПД на фоне ВЗП является уменьшение как общего количества ТК, так и их различных морфотипов. Эти сведения позволяют расширить представления о механизмах развития МПД, оптимизировать методы ранней диагностики и профилактики этой патологии, а также могут стать основой для разработки патогенетически обоснованной тактики лечения этой категории больных.

Литература/References

1. *Артюшкевич, А.С.* Клиническая периодонтология: практическое пособие / А.С. Артюшкевич, Е.К. Трофимова, С.В. Латышева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 303 с.
2. *Artjushkevich, A.C.* Klinicheskaja periodontologija: praktičeskoe posobie / A.S. Artjushkevich, E.K. Trofimova, S.V. Latysheva. – М.: MEDpress-inform, 2002. – 303 s.
3. *Джумаев, Х.Д.* Клиника меланоза десен при заболеваниях пародонта / Х.Д. Джумаев, К.П. Пашаев, К.Э. Оразов // Здравоохранение Туркменистана. – 1996. – № 1. – С. 32–34.
4. *Dzhumaev, H.D.* Klinika melanoza desen pri zaboлевaniyah parodonta / H.D. Dzhumaev, K.P. Pashaev, K. Je. Orazov // Zdravoohranenie Turkmenistana. – 1996. – № 1. – S. 32–34.
5. *Pais, S.* Oral melanotic Macule – A case report / S. Pais, S.K. Hegde, S.S. Bhat // J. Ind. Sos. Ped. Prev. Dent. – 2004. – Vol. 22 (June). – P. 73–75.
6. Вопросы этиопатогенеза и тактика лечения гипермеланозов / А.Я. Юцковская, И.Н. Кизей, Н.Б. Метляева [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2007. – № 3. – С. 48–51.
7. *Voprosy jetiopatogeneza i taktika lechenija gipermelanozov / A. Ja. Juckovskaja, I.N. Kizej, N.B. Metljaeva [i dr.] // Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija. – 2007. – № 3. – S. 48–51.*
8. *Hedin, C.A.* Oral melanin pigmentation in 467 Thai and Malaysian people with special emphasis on smoker's melanosis / C.A. Hedin, T. Axell // J. Oral Pathol. Med. – 1991. – Vol. 20, № 1. – P. 8–12.
9. *Veraldi, S.* Langier-Hunziker syndrome: A clinical, histopathologic and ultrastructural study of four cases and review of the literature / S. Veraldi [et al.] // J. Amer. Dermatol. – 1991. – Vol. 25. – P. 632–636.
10. *Булкина, Н.В.* Мелатонинпродуцирующие тучные клетки слизистой оболочки десны в норме и при генерализованном пародонтите / Н.В. Булкина, А.В. Лепилин // Фундаментальные исследования (Материалы конференций). – 2004. – № 1. – С. 102.
11. *Bulkina, N.V.* Melatoninproducirujushhie tuchnye kletki slizistoj obolochki desny v norme i pri generalizovannom parodontite / N.V. Bulkina, A.V. Lepilin // Fundamental'nye issledovaniya (Materialy konferencij). – 2004. – № 1. – S. 102.
12. Comparative analysis of mast cell count in normal oral mucosa and oral pyogenic granuloma / R. Kamal [et al.] // J. Clin. Exp. Dent. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 1–4.
13. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this «molecular handyman»? / J.A. Boga [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 323–338.
14. Melatonin in diseases of the oral cavity / G. Gómez-Moreno [et al.] // Oral Dis. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 242–247.
15. *Imokawa, G.* Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders / G. Imokawa // Pigment Cell Res. – 2004. – Vol. 17. – P. 96–110.

12. *Kostoglou-Athanassiou, I.* Therapeutic applications of melatonin / I. Kostoglou-Athanassiou // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 13–24.
13. An investigation on the possible role of melatonin in melanogenesis / A. Rizzi [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 517–526.
14. *Slonimski, A.* Melatonin Inhibits Proliferation and Melanogenesis in Rodent Melanoma Cells / A. Slonimski, D. Pruski // *Exp. Cell Res.* – 1993. – Vol. 206, № 2. – P. 189–194.
15. *Tsatmali, M.* Melanocyte Function and Its Control by Melanocortin Peptides / M. Tsatmali, J. Ancans, A.J. Thody // *J. Histochemistry & Cytochemistry.* – 2002. – Vol. 50, № 2. – P. 125–133.
16. *Боровский, Е.В.* Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллејсон. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 320 с.
- Borovskij, E.V.* Zabolevanija slizistoj obolochki polosti rta i gub / E.V. Borovskij, A.L. Mashkillejson. – М.: MEDpress-inform, 2001. – 320 s.
17. *Ботушанов, П.* Пародонтология / П. Ботушанов. – Пловдив: Автоспектр, 2000. – 333 с.
- Botushanov, P.* Parodontologija / P. Botushanov. – Plovdiv: Avtospekt, 2000. – 333 s.
18. Заболевания пародонта / В.Л. Быков, А.И. Кирсанов, Т.В. Кудрявцева [и др.] / Под ред. Л.Ю. Ореховой // М.: Поли Медиа Пресс. – 2004. – С. 65–66, 68–74.
- Zabolevanija parodonta / V.L. Bykov, A.I. Kirsanov, T.V. Kudrjavceva [i dr.] / Pod red. L. Ju. Orehovej // M.: Poli Media Press. – 2004. – S. 65–66, 68–74.*
19. Гистология, цитология и эмбриология: учебник для студ. мед. вузов / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – С. 209–212, 470–475.
- Gistologija, citologija i jembriologija: uchebnik dlja stud. med. vuzov / Pod red. Ju.I. Afanas'eva, N.A. Jurinoj. – 5 izd., pererab. i dop. – M.: Medicina, 2002. – S. 209–212, 470–475.*
20. *Серов, В.В.* Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
- Serov, V.V. Soedinitel'naja tkan' / V.V. Serov, A.B. Shehter. – M.: Medicina, 1981. – 312 s.*
21. *Струков, А.И.* Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: Медицина, 1995. – С. 136–137.
- Strukov, A.I. Patologicheskaja anatomija / A.I. Strukov, V.V. Serov. – M.: Medicina, 1995. – S. 136–137.*
22. *Булкина, Н.В.* Хронический пародонтит при заболеваниях органов пищеварения: клинико-инструментальные, морфологические и иммуногистохимические критерии возникновения и прогнозирования течения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Н.В. Булкина – Волгоград, 2005. – 231 с.
- Bulkina, N.V. Hronicheskij parodontit pri zabolevanijah organov pishhevarenija: kliniko-instrumental'nye, morfologicheskie i immunogistohimicheskie kriterii vozniknovenija i prognozirovanija techenija: dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.21 / N.V. Bulkina. – Volgograd, 2005. – 231 s.*
23. *Вулах, Н.А.* Роль мелатонин-, серотонинсекретирующих клеток десны и желудка в формировании воспалительных заболеваний пародонта при хроническом холецистите: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Н.А. Вулах. – Волгоград, 2003. – 142 с.
- Vulah, N.A. Rol' melatonin-, serotoninsekretirujushih kletok desny i zheludka v formirovanii vospalitel'nyh zabolevanij parodonta pri hronicheskom holecistite: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.21 / N.A. Vulah – Volgograd, 2003. – 142 s.*
24. Melatonin and cancer: current knowledge and its application to oral cavity tumours / A. Cutando [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 593–597.
25. *Курбанов, Х.К.* Структура и функция меланосом / Х.К. Курбанов. – Ашхабад: Ылым, 1985. – 156 с.
- Kurbanov, H.K. Struktura i funkcija melanosom / H.K. Kurbanov. – Ashhabad: Ylym, 1985. – 156 s.*
26. *Slonimski, A.* Liquid chromatography mass spectrometry detection of corticotropin-releasing hormone and proiomelanocortin-derived peptides in human skin / A. Slonimski, J. Wortsman, A. Szczeslewski // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3575–3581.
27. *Tsatmali, M.* Alpha-melanocyte-stimulating hormone modulates nitric oxide production in melanocytes / M. Tsatmali [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 520–526.
28. *Джумаев, Х.Д.* Биохимические аспекты меланоза слизистой оболочки десны // Х.Д. Джумаев // Пародонтология. – 2012. – Том 17, № 4. – С. 45–48.
- Dzhumaev, H.D. Biohimicheskie aspekty melanoza slizistoj obolochki desny // H.D. Dzhumaev // Parodontologija. – 2012. – Tom 17, № 4. – S. 45–48.*
- Джумаев Хаджамамед Джумаевич (контактное лицо) – к. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии Туркменского государственного медицинского университета. 744000, Туркменистан, Ашгабат, пр-т Арчабиль, д. 18. Тел. +993-65-53-28-62; e-mail: gulbik1990@mail.ru.*