

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Базарный В.В., Мандра Ю.В., Сиденкова А.П., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Семенцова Е.А.,
Светлакова Е.Н., Насретдинова Н.Ю., Котикова А.Ю.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 620028, г. Екатеринбург, Россия

В последнее время идет активный поиск маркеров возрастзависимых процессов. Особую актуальность имеют неинвазивные методы, в частности, изучение буккального эпителия. Цель исследования – установить нормальные значения буккальной цитограммы в разных возрастных группах, в том числе, у спортсменов. Обследованы 200 практически здоровых добровольцев разного возраста, которые в соответствии с классификацией возрастов ВОЗ были разделены на 4 группы. Кроме того, в исследовании приняли участие 125 профессиональных спортсменов. Всем пациентам было проведено комплексное стоматологическое обследование и стандартное цитологическое исследование буккальных мазков. Установлено, что цитологические характеристики буккальных эпителиоцитов, косвенно отражающие нарушения ядерного аппарата клетки, существенно не изменялись с возрастом, но отмечена некоторая тенденция к увеличению числа клеток с такими аномалиями, как микроядра, протрузии ядра. Также с возрастом незначительно увеличивается число двуядерных клеток и индекс апоптоза. Была выявлена высокая положительная корреляционная связь индекса апоптоза со старческим возрастом.

У спортсменов молодого возраста было установлено увеличение числа клеток буккального эпителия с перинуклеарной вакуолью – ранний признак повреждения клетки. Анализ результатов исследования буккальной цитограммы у людей разных возрастных групп показал незначительное нарастание уровня цитологических аномалий в старческом возрасте, в частности, признаков апоптоза. Кроме того, у здоровых спортсменов молодого возраста (18 лет – 44 года) в буккальной цитограмме было выявлено повышение числа клеток с признаками деградации ядра, что, скорее всего, отражает повышенные механические нагрузки на челюстно-лицевой аппарат во время спортивных занятий.

Ключевые слова: буккальная цитограмма; возраст; старение; спортсмены.

Для цитирования: Базарный В.В., Мандра Ю.В., Сиденкова А.П., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Насретдинова Н.Ю., Котикова А.Ю. Возрастные особенности буккального эпителия практически здоровых людей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (6): 345-349. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349>

Для корреспонденции: Максимова Арина Юрьевна, мл. науч. сотр. отд. общей патологии ЦНИЛ; e-mail: oreshkek92@list.ru

Финансирование. Статья выполнена в рамках государственного задания «Предикторы старения в полости рта и возможность их использования для персонализации стоматологического лечения» (№ госрегистрации АААА-А18-118042890061-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.03.2022

Принята к печати 25.04.2022

Опубликовано 20.06.2022

Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Sidenkova A.P., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Nasretdinova N. Yu., Kotikova A. Yu.

AGE FEATURES OF BUCCAL EPITHELIUM IN PRACTICALLY HEALTHY PEOPLE

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Recently, buccal epithelium has been used to study age-dependent processes. This approach is of particular relevance due to its non-invasiveness. The purpose of this study is to establish the normal values of the buccal cytogram in different age groups, including athletes. 200 practically healthy volunteers of different ages were examined, who were divided into 5 groups in accordance with the WHO age classification. In addition, 125 professional athletes took part in the study. All patients underwent a comprehensive dental examination and a standard cytological examination of buccal smears. It has been established that the cytological characteristics of buccal epitheliocytes, indirectly reflecting disorders of the nuclear apparatus of the cell, did not change significantly with age, but there was a certain upward trend in the number of cells with such anomalies (micronucleus, protrusions). The number of binuclear cells and the apoptotic index also slightly increase with age.

At the same time, a high positive correlation was found between the apoptosis index and senile age. In young athletes, an increase in the number of buccal epitheliocytes with a perinuclear vacuole (an early sign of cell damage) was found. Analysis of the cytological examination results of the buccal epithelium in people a slight increase in the level of cytological abnormalities in old age, in particular, signs of apoptosis. In addition, in healthy young athletes (18 years old – 44 years old), an increase in the number of cells with signs of nuclear degradation, which most likely reflects increased mechanical stress on the maxillofacial apparatus during sports activities.

Key words: buccal cytology; age; aging; athletes.

For citation: Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Sidenkova A.P., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Nasretidinova N.Yu., Kotikova A.Yu. Age features of buccal epithelium in practically healthy people. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 345-349 (in Russ.).
DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349>

For correspondence: *Maksimova A.Yu.*, junior Researcher, Department of General Pathology, Central Research Laboratory; e-mail: oreshek92@list.ru

Information about authors:

Bazarnyi V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>;
Mandra Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272>;
Sidenkova A.P., <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>;
Polushina L.G., <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>;
Maksimova A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>;
Sementsova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0296-8723>;
Svetlakova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-7592-8343>;
Nasretidinova N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-7033-0687>;
Kotikova A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8810-2957>.

Acknowledgment. *The article was completed out within the framework of the state task «Predictors of aging in the oral cavity and the possibility of their use for the personification of dental treatment» (state registration number AAAA-A18-118042890061-4).*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 25.03.2022

Accepted 25.04.2022

Published 20.06.2022

Полость рта является доступным источником различных биологических субстратов для лабораторного исследования: буккального (щечного) эпителия, ротовой жидкости, десневой жидкости и других, что делает ее перспективным объектом для оценки состояния организма, в том числе, возрастных изменений. Например, ранее установлено, что при старении в тканях пародонта повышается экспрессия генов матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-8), провоспалительных генов (IL-1, IL-6, остеопротегерин, RANKL и др.), увеличивается резорбция костной ткани [1–3].

Буккальный эпителий (БЭ) также используется для изучения возрастзависимых процессов [4]. Существуют методы интегральной оценки состояния организма на основе электрокинетических характеристик БЭ, с помощью теломерного теста (определение длины теломер методом ПЦР), различных вариантов микроядерного теста, иммуногистохимического выявления маркера клеточного старения p16 (INK4a) и других [5–13].

Таким образом, исследование БЭ биофизическими, иммуноморфологическими и молекулярно-биологическими методами является важным инструментом мониторинга здоровья человека [14]. Вместе с тем, рутинное цитологическое исследование БЭ может также занять свое место в изучении процессов старения как один из экономичных, информативных и легко воспроизводимых методов, которому присущи все достоинства неинвазивной диагностики [15]. Возможно, это обеспечит поиск биомаркеров (предикторов) возрастзависимых процессов, что является актуальным в контексте персонализированного подхода к здоровью человека.

Цель исследования – установить нормальные значения буккальной цитограммы в разных возрастных группах, в том числе, у спортсменов.

Материал и методы. Работа основана на исследовании БЭ у 200 практически здоровых добровольцев разного возраста, которые были отобраны на профилактическом стоматологическом приеме. Эта группа была распределена с учетом рекомендаций по классификации возрастных периодов ВОЗ (1963 г.) и РАН [16] на подгруппы: 12–15 лет – детский возраст, $n = 54$; 18–44 года – молодой возраст, $n = 59$; 45–59 лет – средний возраст,

$n = 49$; 60–74 года – пожилой возраст, $n = 24$; 75–89 лет – старческий возраст, $n = 14$.

Соотношение женщины/мужчины в группах составило 1.2 – 1.4.

Кроме того в исследовании приняли участие 125 профессиональных спортсменов, среди них 84% ($n = 105$) мужчин и 16% ($n = 20$) женщин, в возрасте от 18 до 44 лет, в разные периоды тренировочного цикла. Средняя продолжительность профессиональным занятием спорта 15 лет. В предварительном исследовании все испытуемые были разделены на три подгруппы согласно Олимпийской классификации видов спорта: подгруппа занимающихся циклическими видами спорта (легкая атлетика, плавание, лыжный спорт и др.), скоростно-силовыми (теннис, бокс, тяжелая атлетика и др.), игровыми видами спорта (футбол, хоккей и другие).

Всем участникам исследования проводилось комплексное стоматологическое обследование, которое включало определение жалоб, сбор анамнеза, внешний осмотр, осмотр полости рта, и оценка стоматологических индексов: КПУ (сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов у одного пациента), ОНІ-S (упрошенный индекс гигиены полости рта), РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс). Кроме того, у всех оценивали буккальную цитограмму.

Для исследования БЭ материал собирали с внутренней поверхности щеки с помощью цитощетки и переносили на предметное стекло, равномерно распределяя биоматериал для рутинного приготовления препарата. Фиксацию и окрашивание препаратов осуществляли по Лейшману [17].

При подсчете 500 клеток БЭ определяли содержание клеток с кариологическими аномалиями: клетки с микроядрами, клетки с протрузиями, двуядерные клетки, клетки с признаками кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса, клетки с апоптозными тельцами и перинуклеарной вакуолью, результат выражали в процентах.

С целью комплексной оценки цитограммы использовали расчетные индексы [18, 19]:

1. Индекс апоптоза (Ia) – сумма клеток с конденсацией хроматина, кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом и апоптозными тельцами.

2. Репаративный индекс (RI) – сумма клеток с кариорексисом и кариолизисом/сумма клеток с микроядрами и протрузиями ядра.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на основании принципов вариационной статистики. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова установили, что выборки имеют неправильное распределение, поэтому использовали непараметрические критерии. Результаты лабораторных исследований сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни, данные представлены как медиана (Me), 25-й; 75-й квартиль (Q1; Q3). Достоверность различий между группами оценивали по величине критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ использовали для установления взаимосвязей между параметрами. Расчет коэффициента производили методом Спирмена.

Для решения графических задач применяли электронные таблицы Excel 2007 (Windows 7). Для статистической обработки данных применен классический дискриминантный анализ на базе программного пакета статистического анализа Statistica 9.

При проведении исследований соблюдали этические принципы, принятые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000). Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом УГМУ (выписки из протокола № 10 от 16.12.2016 г., протокола № 3 от 19.03.2021 г.).

Результаты. Ранее было показано, что цитологическое исследование БЭ является надежным и объективным инструментом в лабораторном мониторинге различных па-

тологических процессов и воздействия факторов внешней среды на организм [19–22]. В данной работе мы приводим сравнительную оценку буккальных эпителиоцитов в возрастном аспекте у практически здоровых людей (табл. 1).

Количество клеток с микроядрами и протрузиями ядра (как в виде «языка», так и «разбитого яйца»), косвенно отражающее нарушения ядерного аппарата клетки [21, 22] существенно не изменяется с возрастом, но имеет некоторую тенденцию к увеличению.

С возрастом происходит кажущееся повышение числа клеток с микроядрами и протрузиями ядра (в сумме в 4 раза). Число двуядерных клеток существенно не меняется – незначительно увеличивается с возрастом.

Учитывая достаточно большое число показателей цитограммы, мы анализировали не только каждый признак, но и рассчитывали интегральные индексы (табл. 2).

Конденсация хроматина, кариорексис, кариолизис, кариопикноз, появление апоптотных телец характеризуют разные стадии апоптоза. Для комплексной оценки этих процессов рассчитан индекс апоптоза. Он увеличивается с возрастом, что представляется логичным, поскольку имеются данные о связи процессов апоптоза и темпов старения [23]. Для установления взаимосвязи цитологических особенностей БЭ и возраста, был проведен корреляционный анализ (табл. 3).

Следовательно, в ходе проведенного исследования было установлено, что с возрастом в буккальном эпителии нарастает число кариологических аномалий (микроядра, протрузии) клеток. Выявленные изменения обусловлены, возможно, эффектом накопления. Поскольку

Таблица 1

Буккальная цитограмма в различных возрастных группах, Me (Q1;Q3)

Показатели	Возраст, годы				
	Детский, до 18 лет (n=34)	Молодой, 18-44 года (n=51)	Средний, 45-59 лет (n=62)	Пожилкой, 60-74 года (n=38)	Старческий, 75-90 лет (n=15)
Клетки с микроядрами	0,1 (0-0,2)	0 (0-1,6) p=0,40	0,2 (0,1 – 3,9) p=0,04	0,3 (0-0,5) p=0,02	0,2 (0-0,4) p=0,05
Клетки с протрузиями	0 (0-0)	0,2 (0,1-1,5) p=0,03	0,1 (0-0,5) p=0,06	0,2 (0-0,4) p=0,03	0,5 (0,3-1,0) p=0,01
Двуядерные клетки	0,3 (0-0,6)	1,2 (0,8-2,0) p=0,01	0,9 (0,6 – 1,9) p=0,05	0,6 (0,2-1,0) p=0,04	1,0 (0,9-1,1) p=0,04
Конденсация хроматина	3,4 (2,7-3,8)	1,9 (0,8- 3,6) p=0,03	2,0 (0,6 – 3,0)	0,5 (0-0,9) p=0,01	0,5 (0-0,8) p=0,02
Клетки с признаками кариопикноза	0,2 (0-1,0)	0,8 (0,4- 1,4) p=0,04	0,8 (0,3-1,5) p=0,04	1,0 (1,0-2,0) p=0,05	1,5 (1,2-1,7) p=0,03
Клетки с признаками кариорексиса	0,1 (0-0,9)	0,6 (0-2,2) p=0,01	0,5 (0,1-1,7) p=0,04	1,2 (0,8-1,5) p=0,02	1,0 (0,8-1,1) p=0,04
Клетки с признаками кариолизиса	0,1 (0-0,3)	2,4 (1,1- 4,8) p=0,02	1,1 (0,6-1,9) p=0,04	1,4 (0,5-2,1) p=0,01	1,5 (0,8-1,9) p=0,03
Клетки с апоптотными тельцами	0 (0-0)	0,2 (0-0,6) p=0,07	0,1 (0-0,3) p=0,01	0,1 (0-0,3) p=0,01	0,2 (0-0,4) p=0,01
Клетки с перинуклеарной вакуолью	0 (0-0)	0,6 (0,2-1,0) p=0,04	0,5 (0,1-1,0) p=0,04	1,0 (0,6-1,5) p=0,02	1,6 (1,2-1,9) p=0,04

Примечание. Различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$. Здесь и в табл. 2,4: n – число обследованных.

Интегральные цитологические индексы у лиц разного возраста, Me (Q1;Q3)

Показатели	Возраст, годы				
	Детский, до 18 лет (n=34)	Молодой, 18-44 года (n=51)	Средний, 45-59 лет (n=62)	Пожилой, 60-74 года (n=38)	Старческий, 75-90 лет (n=15)
Индекс апоптоза	3,3 (0,6-4,5)	4,0 (3,2-4,8) <i>p</i> >0,05	3,7 (2,9-4,0) <i>p</i> >0,05	4,0 (3,7-5,1) <i>p</i> >0,05	3,9 (1,7- 5,1) <i>p</i> >0,05
Репаративный индекс	0,1	2,1 <i>p</i> <0,05	2,8 <i>p</i> <0,05	3,5 <i>p</i> <0,05	2,9 <i>p</i> <0,05

Таблица 3

Корреляция цитологических параметров с возрастом у практически здоровых добровольцев

Возраст	Клетки с микроядрами	Двухядерные клетки	Ia	RI
Молодой	-0,6 <i>p</i> =0,57	-0,18 <i>p</i> =0,17	-0,21 <i>p</i> =0,11	0,03 <i>p</i> =0,82
Средний	0,48 <i>p</i> =0,44	0,57 <i>p</i> =0,46	0,14 <i>p</i> =0,83	0,49 <i>p</i> =0,43
Пожилой	-0,58 <i>p</i> =0,34	-0,57 <i>p</i> =0,36	0,99 <i>p</i> =0,05	-0,96 <i>p</i> =0,03
Старческий	0,98 <i>p</i> =0,04	-0,99 <i>p</i> =0,06	0,99 <i>p</i> =0,05	0,97 <i>p</i> =0,04

Таблица 4

Буккальная цитограмма, Me (Q1;Q3)

Показатели	Молодой возраст (18–44 года)	
	Контрольная группа (n=51)	Группа спортсменов (n=125)
Клетки с микроядрами	0 (0-1,6)	0,1 (0-1,2); <i>p</i> =0,09
Клетки с протрузиями	0,2 (0,1-1,5)	0,1 (0-0,1); <i>p</i> =0,08
Двухядерные клетки	1,2 (0,8-2,0)	2 (0,1-3,2); <i>p</i> =0,08
Клетки с перинуклеарной вакуолью	0,6 (0,2-1,0)	1,2 (0,3-2,3); <i>p</i> =0,04
Конденсация хроматина	1,9 (0,8-3,6)	2,9 (0,4-3,6); <i>p</i> =0,06
Клетки с признаками кариопикноза	0,8 (0,4-1,4)	1,1 (0,9-1,8); <i>p</i> =0,07
Клетки с признаками кариорексиса	0,6 (0-2,2)	0,8 (0,1-1,2); <i>p</i> =0,09
Клетки с признаками кариолизиса	2,4 (1,1-4,8)	2,8 (1,6-3,1); <i>p</i> =0,07
Клетки с апоптозными тельцами	0,2 (0-0,6)	0,1 (0-0,3); <i>p</i> =0,08

реактивность буккальных эпителиоцитов очень высока, то воздействие на протяжении всей жизни факторов как внешней, так и внутренней среды находят отражение в БЭ [24–28].

Большой интерес вызывает особая группа здоровых людей – спортсменов. При проведении осмотра пациенты жалоб не предъявляли. В ходе оценки стоматологического статуса у лиц данной группы было выявлено механическое повреждение эмали зубов: из-за травматической окклюзии, гипертонуса и парафункции

жевательных мышц. Вместе с этим, имела место тенденция к повышению стоматологических индексов – КПУ, РМА, ОНI-S.

Поэтому не удивительно, что некоторые цитологические характеристики БЭ спортсменов отличались от таковых в контрольной группе (здоровые люди того же возраста, 18 – 44 года) (табл. 4).

Исключение составили клетки с перинуклеарной вакуолью, уровень которых был выше в 2 раза. Большинство авторов данный признак связывают с ранними стадиями деструкции ядра, которые могут возникать как в результате апоптоза, так и некроза клетки. Повышение числа клеток с перинуклеарной вакуолью у здоровых спортсменов объясняют деструктивным психоэмоциональным состоянием, возникающим, как в ходе тренировок, так и во время соревнований [29]. В то же время было установлено, что в условиях современного спорта физические нагрузки приводят к более выраженным воспалительным процессам в слизистой оболочке ротовой полости и тканях пародонта [30]. Это может быть обусловлено длительным сдавливанием челюсти в ходе тренировок, а также и другими факторами.

Полученные нами данные, в целом, не противоречат результатам других исследований [24]. При анализе результатов в небольших группах спортсменов в зависимости от вида спорта, мы не выявили заметной разницы в цитологической картине БЭ.

Следовательно, анализ представленных результатов позволяет полагать, что увеличение числа буккальных эпителиоцитов с перинуклеарной вакуолью связано с физическими нагрузками и связанным с этим окклюзионным синдромом, что в дальнейшем можно учитывать при разработке лабораторного мониторинга спортсменов.

Заключение. В проведенном исследовании установлено, что с возрастом в буккальном эпителии нарастает число клеток с признаками дегенерации ядра – апоптозом. Индекс апоптоза имеет высокую положительную корреляционную связь со старческим возрастом. У спортсменов молодого возраста увеличено число буккальных эпителиоцитов с перинуклеарной вакуолью, что, скорее всего, отражает повышенные механические нагрузки на челюстно-лицевой аппарат во время спортивных занятий. Полученные данные требуют внимания специалистов при разработке алгоритма лабораторного мониторинга в целях персонализированного подхода к охране стоматологического здоровья спортсменов и лиц старших возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1 – 4, 6 – 15, 19, 21 – 23, 25 – 28 см. REFERENCES)

- Седов Е.В., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Кветная Т.В., Коновалов С.С. Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма. *Успехи геронтологии*. 2013; 26.(4): 610–3.
- Залевская М.А. Возрастная периодизация в Российской Федерации в современных условиях. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 102(12): 17–20.
- Клиническая лабораторная аналитика. Том 2. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. Меньшиков В.В., ред. М.: Лабинформ-РАМЛД; 1999.
- Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека. *Гигиена и санитария*. 2012; (6): 68–72.

20. Дерюгина А.В., Иващенко М.Н., Игнатьев П.С., Самodelкин А.Г., Белов А.А., Гушин В.А. Оценка генотоксичных эффектов в буккальном эпителии при нарушениях адаптационного статуса организма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;(12):297-301.
24. Калаев В.Н., Нечаева М.С. Аномалии ядра в клетках буккального эпителия спортсменов-единоборцев с разным уровнем агрессивности и полиморфизмом генов серотонинергической системы. Сборник научных статей Всероссийской с международным участием очно-заочной научно-практической конференции. *Физическая культура, спорт и здоровье в современном обществе*. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга»; 2016: 360-6.
29. Калаев В.Н., Нечаева М.С. Изучение частоты клеток с аномалиями ядра в буккальном эпителии спортсменов в зависимости от места, занятого на спортивном соревновании. *Гигиена и санитария*. 2016;(10): 992-6.
30. Булкина Н.В. Взаимосвязь и взаимовлияние воспалительных заболеваний пародонта на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт. *Клиническая стоматология*. 2010;(2): 28-9.
13. Selvi B., Demirtas H., Eroz R., Imamoglu N. Reduction of the argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis with age in buccal epithelial cells of healthy individuals. *Aging Clin. Exp. Res.* 2015;27(2):201-8. DOI: 10.1007/s40520-014-0263-6.
14. Carroll J.E., Mahrer N.E., Shalowitz M., Ramey S., Dunkel Schetter C. Prenatal maternal stress prospectively relates to shorter child buccal cell telomere length. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;121:104841. DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104841.
15. Torres-Bugarin O., Zavala-Cerna M.G., Nava A., Flores-García A., Ramos-Ibarra M.L. Potential uses, limitations, and basic procedures of micronuclei and nuclear abnormalities in buccal cells. *Dis. Markers*. 2014;956835. DOI: 10.1155/2014/956835.
16. Zalevskaya M.A.. Age periodization in the Russian Federation in modern conditions. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2020: 102(12):17-20. (in Russian)
17. Clinical laboratory analytics. Private analytical technologies in the clinical laboratory. Vol.2. [Klinicheskaya laboratornaya analitika. Chastnye analiticheskie tekhnologii v klinicheskoy laboratorii. Tom 2]. Men'shikov V.V., ed. Moscow: Labinform-RAML; 1999. (in Russian)
18. Sycheva L.P. Cytogenetic monitoring to assess the safety of the human environment. *Gigiena i sanitariya*. 2012;6: 68-72. (in Russian)
19. Taghibakhsh M., Farhadi S., Babae A., Sheikhi M. The effect of hookah use on buccal mucosa: evaluation of repair index. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019;20(4):1109-12.
20. Deryugina A.V., Ivashchenko M.N., Ignat'ev P.S., Samodelkin A.G., Belov A.A., Gushchin V.A. Evaluation of genotoxic effects in the buccal epithelium in violation of the adaptive status of the organism. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018: (12): 297-301. (in Russian)
21. Driessen H.E., Voorn S.M., Bourfiss M., Mirzad F., Mirzad F., On-sri L. E. et al. Buccal mucosa cells as a potential diagnostic tool to study onset and progression of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;21; 23(1):57. DOI: 10.3390/ijms23010057.
22. Reimann R H., Stopper H., Polak T., Lauer M., Herrmann M.J., Deckert J. et al. Micronucleus frequency in buccal mucosa cells of patients with neurodegenerative diseases. *Sci. Rep.* 2020: 10(1): 22196. DOI: 10.1038/s41598-020-78832-y.
23. Tower J. Programmed cell death in aging. *Ageing. Res. Rev.* 2015: 23: 90-100. DOI: 10.1016/j.arr.2015.04.002.
24. Kalaev V.N., Nechaeva M.S. Nucleus anomalies in buccal epithelial cells of combat athletes with different levels of aggressiveness and polymorphism of serotonergic system genes. Collection of scientific articles of the All-Russian with international participation part-time scientific and practical conference. *Fizicheskaya kul'tura, sport I zdorov'e v sovremennom obshchestve*. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2016: 360-6. (in Russian)
25. Cuello-Almarales D.A., Almaguer-Mederos L.E., Vázquez-Mojena Y., Almaguer-Gotay D., Zayas-Feria P., Laffita-Mesa J.M. et al. Buccal cell micronucleus frequency is significantly elevated in patients with spinocerebellar ataxia type 2. *Archives of Medical Research*. 2017;48(3):297-302.
26. Gajaria P.K., Maheshwari U.M., Borkar D.B., Dhar R., Pancholi V. Buccal mucosa exfoliative cell prussian blue stain co-relates with iron overload in β -thalassemia major patients. *Indian Journal Hematology Blood Transfusion*. 2017;33(4):559-64.
27. Khan S., Khan A.U., Hasan S. Genotoxic assessment of chlorhexidine mouthwash on exfoliated buccal epithelial cells in chronic gingivitis patients. *Journal Indian Society Periodontology*.2016;20(6):584-91.
28. Sahu M., Suryawanshi H., Nayak S., Kumar P. Cytomorphometric analysis of gingival epithelium and buccal mucosa cells in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal Oral and Maxillofacial Pathology*. 2017;21(2): 224-8.
29. Kalaev V.N., Nechaeva M.S. The study of the frequency of cells with nuclear anomalies in the buccal epithelium of athletes, depending on the place occupied in a sports competition. *Gigiena i sanitariya*. 2016: (10): 992-6. (in Russian)
30. Bulkina N.V. The relationship and mutual influence of inflammatory periodontal diseases on the cardiovascular system and the gastrointestinal tract. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2010: (2): 28-9. (in Russian)

REFERENCES

1. Kim Y.G., Lee S.M., Bae S., Park T., Kim H., Jang Y. et al. Effect of Aging on Homeostasis in the Soft Tissue of the Periodontium: A Narrative Review. *J. Pers. Med.* 2021;11(1): 58.
2. Meschiari C.A., Ero O.K., Pan H., Finkel T., Lindsey M.L. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience*. 2017; 39(1): 7-18. DOI: 10.1007/s11357-017-9959-9.
3. Song H.K., Noh E.M., Kim J.M., You Y.O., Kwon K.B., Lee Y.R. Reversine inhibits MMP-3, IL-6 and IL-8 expression through suppression of ROS and JNK AP-1 activation in interleukin-1 β -stimulated human gingival fibroblasts. *Arch. Oral Biol.* 2019;12:34-45.
4. Carbone A., Linkova N., Polyakova V., Mironova E., Hashimova U., Gadzhiev A. et al., Melatonin and sirtuins in buccal epithelium: potential biomarkers of aging and age-related pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020: 21(21): 8134. DOI: 10.3390/ijms21218134.
5. Sedov E.V., Lin'kova N.S., Kozlov K.L., Kvetnaya T.V., Kononov S.S. Buccal epithelium as an object for assessing the biological age and the rate of aging of the organism. *Uspekhi gerontologii*. 2013: 26 (4): 610-3. (in Russian)
6. Arul P., Shetty S., Masilamani S. Evaluation of micronucleus in exfoliated buccal epithelial cells using liquid-based cytology preparation in petrol station workers. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2017;38(3): 273-6.
7. Benvindo-Souza M., Assis R. A., Oliveira E. A.S., Borges R. E., Santos L. R.S. The micronucleus test for the oral mucosa: global trends and new questions. *Environ. Sci. Pollut Res. Int.* 2017: 24 (36): 27724-30.
8. Franzke B., Schober-Halper B., Hofmann M., Oesen S., Tosevska A., Nersesyan A., et al. Chromosomal stability in buccal cells was linked to age but not affected by exercise and nutrients – Vienna Active Ageing Study (VAAS), a randomized controlled trial. *Redox. Biol.* 2020: 28:101362. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101362.
9. Finnicum C.T., Dolan C.V., Willemsen G., Weber Z.M., Petersen J.L., Beck J.J. et al. Relative telomere repeat mass in buccal and leukocyte-derived DNA. *PLoS. One.* 2017;26:12(1):e0170765. DOI: 10.1371/journal.pone.0170765.
10. Hautekiet P., Nawrot T.S., Janssen B.G., Martens D.S., De Clercq E.M., Dadvand P. et al. Child buccal telomere length and mitochondrial DNA content as biomolecular markers of ageing in association with air pollution. *Environ. Int.* 2021;147:106332. DOI: 10.1016/j.envint.
11. Hopf N.B., Danuser B., Bolognesi C., Wild P. Age related micronuclei frequency ranges in buccal and nasal cells in a healthy population. *Environ. Res.* 2020;180:108824.
12. Nallamala S., Guttikonda V. R., Manchikatla P. K., Taneeru S. Age estimation using exfoliative cytology and radiovisiography: A comparative study. *J. Forensic. Dent. Sci.* 2017;9 (3):144-8.