

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-11-15
УДК 616-092.18

МАРКЕРЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В ОЦЕНКЕ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

Базарный В. В., Мандра Ю. В., Полушина Л. Г., Семенцова Е. А., Копенкин М. А.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Данное исследование посвящено изучению биомаркеров старения в ротовой жидкости при возраст-ассоциированных стоматологических заболеваниях. Обследовано 63 пациента, которые были распределены на три группы в зависимости от клинического синдрома: 1 группа — окклюзионный синдром (повышенная стираемость зубов, клиновидные дефекты), 2 группа — с воспалительный пародонтальный синдром (хронический генерализованный пародонтит), 3 группа — дистрофический синдром (лейкоплакия, кандидозный стоматит). Возраст пациентов в этих группах составил 60–74 года, что соответствует пожилому возрасту. Контрольную группу включили 20 здоровых добровольцев в возрасте до 40 лет. В ротовой жидкости определяли содержание фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6), белка р53. Концентрацию этих белков определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-систем ProcartaPlex Apoptosis 6-Plex Human ProcartaPlex™ Panel и ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, USA). По мнению ряда авторов, это параметры, косвенно характеризующие процессы клеточного старения. Нами были выявлены лабораторные маркеры ротовой жидкости, характерные для возраст-ассоциированных синдромов, для окклюзионного синдрома: это слюварный ФНО, для воспалительного пародонтального — ФНО и, возможно, ИЛ-6, для дистрофического синдрома — белок р53. Кроме того, обнаружена корреляционная связь между возрастом и тяжестью процесса. Данные слюварные маркеры могут рассматриваться в дальнейшем как кандидаты для включения в лабораторный мониторинг при оценке эффективности новых технологий персонализированного стоматологического лечения пациентов старших возрастных групп.

Ключевые слова: клеточное старение, возраст-ассоциированные синдромы, ротовая жидкость, цитокины, Luminex

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа проводилась в рамках государственного задания «Генетические и эпигенетические основы прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека». Регистрационный номер 122120100026-3.

Владимир Викторович БАЗАРНЫЙ ORCID ID 0000-0003-0966-9571

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
vlad-bazarny@yandex.ru

Юлия Владимировна МАНДРА ORCID ID 0000-0002-8439-3272

д.м.н., профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
jmandra@mail.ru

Лариса Георгиевна ПОЛУШИНА ORCID ID 0000-0002-4921-7222

к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
polushina-larisa@bk.ru

Елена Анатольевна СЕМЕНЦОВА ORCID ID 0000-0002-0296-8723

к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
vapevs@mail.ru

Максим Александрович КОПЕНКИН ORCID ID 0000-0002-6092-3734

младший научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
maximkopenkin@yandex.ru

Адрес для переписки: Лариса Георгиевна ПОЛУШИНА

620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская 5, Центральная научно-исследовательская лаборатория
+7 (950) 2002441
polushina-larisa@bk.ru

Образец цитирования:

Базарный В. В., Мандра Ю. В., Полушина Л. Г., Семенцова Е. А., Копенкин М. А.

МАРКЕРЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В ОЦЕНКЕ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ.

Проблемы стоматологии. 2023; 2: 11-15.

© Базарный В. В. и др., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-11-15

Поступила 12.05.2023. Принята к печати 05.06.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-11-15

THE SIGNIFICANCE OF ORAL FLUID MARKERS IN THE CELLULAR AGING EVALUATION IN GERONTOSTOMATOLOGICAL SYNDROMES

Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Kopenkin M.A.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Annotation

This study is devoted to the study of biomarkers of aging in oral fluid in age-associated dental diseases. 63 patients were examined, who were divided into three groups depending on the clinical syndrome: group 1 – occlusive syndrome (increased tooth abrasion, wedge-shaped defects), group 2 – inflammatory periodontal syndrome (chronic generalized periodontitis), group 3 – dystrophic syndrome (leukoplakia, candidiasis stomatitis). The age of patients in these groups was 60–74 years, which corresponds to an elderly age. The control group included 20 healthy volunteers under the age of 40. The content of tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), and protein p53 were determined in the oral fluid. The concentration of these proteins was determined by multiparametric fluorescence analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Luminex 200, USA) using the ProcartaPlex Apoptosis 6-Plex Human ProcartaPlex™ Panel and ProcartaPlex test systems Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, USA). According to a number of authors, these parameters indirectly characterize the processes of cellular aging. We have identified laboratory markers of oral fluid characteristic of age-associated syndromes, for occlusive syndrome it is salivary TNF, for inflammatory periodontal – TNF and possibly IL-6, for dystrophic syndrome – protein p53. In addition, a correlation was found between age and the severity of the process. These salivary markers can be further considered as candidates for inclusion in laboratory monitoring when evaluating the effectiveness of new technologies for personalized dental treatment of patients of older age groups.

Keywords: *cellular senescence, age-related syndromes, oral fluid, cytokines, Luminex*

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

Financing. The study had no sponsor support.

Vladimir V. BAZARNY ORCID ID 0000-0003-0966-9571

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of General Pathology of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
vlad-bazarnyi@yandex.ru

Julia V. MANDRA ORCID ID 0000-0002-8439-3272

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
jmandra@mail.ru

Larisa G. POLUSHINA ORCID ID 0000-0002-4921-7222

PhD in Medical Sciences, Senior Researcher, Department of General Pathology of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
polushina-larisa@bk.ru

Elena A. SEMENTSOVA ORCID ID 0000-0002-0296-8723

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
vanevs@mail.ru

Maxim A. KOPENKIN ORCID ID 0000-0002-6092-3734

Researcher, Department of General Pathology of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
maximkopenkin@yandex.ru

Correspondence address: Larisa G. POLUSHINA

620109, Yekaterinburg, Klyuchevskaya str. 5, Central Research Laboratory

+7 (950) 2002441

+7 (950) 200-24-41

polushina-larisa@bk.ru

For citation:

Базарный В. В., Мандра Ю. В., Полушина Л. Г., Семенцова Е. А., Копенкин М. А.

МАРКЕРЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В ЦЕНКЕ ЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ.

Actual problems in dentistry. 2023; 2: 11-15. (In Russ.)

© Bazarnyi V.V. et al., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-11-15

Received 12.05.2023. Accepted 05.06.2023

Введение

Современные демографические тренды, в частности увеличение доли людей старших возрастных групп на планете [1], определяют сохраняющийся интерес к изучению механизмов старения и поиску маркеров возрастных изменений человека. Старение ведет к развитию возраст-ассоциированных заболеваний: онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, костно-мышечных и других [2]. Наряду с ними, существенное влияние на снижение качества жизни людей пожилого и старческого возраста оказывает нарушение стоматологического здоровья. Оно определяет состояние пищеварительной функции, влияет на внешний вид, участие в социальной, творческой деятельности и т. д. Интересны результаты одного исследования в Германии, в котором установили, что более половины стариков нуждаются в протезировании или лечении заболеваний пародонта [3]. В другом исследовании дисфункция полости рта была выявлена у 63% амбулаторных пациентов и ее распространенность значительно увеличивалась с возрастом. Однако информированность и врачей, и пациентов о гиподисфункции/дисфункции полости рта недостаточна [4, 5]. Поэтому неслучайно в последние годы активно изучаются возрастные изменения в полости рта [6, 7]. Высокая частота патологических изменений (хотя и не до конца исследованных) в ротовой полости пожилых людей и стариков привела к необходимости изучения специфических возраст-ассоциированных синдромов в стоматологии.

На основании представленных в литературе описаний дисфункциональных нарушений в полости рта и собственного опыта мы посчитали логичным и возможным сгруппировать основные возраст-ассоциированные стоматологические заболевания в следующие клинические возраст-ассоциированные синдромы: окклюзионный, воспалительный пародонтальный, дистрофический [8–10]. Они имеют определенные клинические характеристики, но лабораторные критерии данных синдромов отсутствуют. Между тем они необходимы для дальнейшего изучения патогенеза синдромов, разработки новых технологий диагностики, лечения, профилактики и оценки их эффективности. В поиске таких лабораторных маркеров может быть использована ротовая жидкость (РЖ), исследование которой с диагностическими целями называют в последние годы «саливадиагностикой», а ее клиническая ценность проверена большим количеством исследований [11, 12].

В современной литературе широко представлены различные механизмы и лабораторные признаки старения [13, 14], которые могут служить основой для поиска биомаркеров старения полости рта. Предметом изучения в данном исследовании стали признаки клеточного старения.

Клеточное старение — реакция клеток на повреждение в виде угнетения/блокады клеточного цикла, изменения активности сигнальных путей и секреции, ассоциированных со старением. Примечательно, что клеточное старение может оказывать как благотворное, так и негативное влияние на ткани. Это динамичное сложно регулируемое состояние клеток выполняет важные физиологические функции, в частности стимулирует репарацию тканей после альтерации (при остром повреждении). Противоположные эффекты клеточное старение вызывает, способствуя тканевой дисфункции, хроническому воспалению и множеству связанных с возрастом расстройств. Его индукторами являются укорочение теломер, повреждение ДНК, митохондриальный окислительный стресс, индукция онкогенов и некоторые другие. В результате активируются различные внутриклеточные сигнальные каскады, ведущие к изменению морфологии клеток и различным метаболическим нарушениям [15, 16]. К лабораторным признакам, характерным для «стареющих» клеток, наряду с изучением длины теломер и других генетических маркеров, авторы относят чаще всего фермент β -галактозидазу, связанную со старением (SA β g), признанную одним из важных потенциальных маркеров [17]. Однако изучение экспрессии этого фермента существенно ограничено в отечественной практике и пока не нашло широкого применения.

Другим показателем процесса клеточного старения является уровень белка p53. В ответ на повреждение ДНК он подвергается посттрансляционной модификации и индуцирует угнетение клеточного цикла через ингибирование циклин-зависимой киназы [18].

Большое внимание в последние годы уделяется изучению ассоциированного со старением секреторного фенотипа (senescence-associated secretory phenotype — SASP). Он включает в себя выработку сложного набора провоспалительных цитокинов (хемокинов/интерлейкинов), факторов роста, в том числе ангиогенных, и протеиназ (матриксные металлопротеиназы) [19, 20]. В результате их повышенной продукции усиливается торможение клеточного цикла в стареющей клетке и поддерживается хроническое воспаление — важный механизм прогрессирования возрастзависимых состояний [16, 21], в том числе и в полости рта, изучаемых в данной работе.

Перечисленные выше показатели обычно определяют в крови, а определение их содержания в РЖ с целью оценки старения тканей полости рта оставалось проблематичным. Это определило **цель исследования**: оценить уровень маркеров клеточного старения в ротовой жидкости при различных возраст-ассоциированных синдромах.

Материалы и методы исследования

В проспективном исследовании приняли участие 63 пациента (39 женщин, 24 мужчины), которые

в соответствии с клиническими стоматологическими признаками были распределены на три группы: окклюзионный синдром (повышенная стираемость зубов, клиновидные дефекты), воспалительный пародонтальный синдром (хронический генерализованный пародонтит), дистрофический синдром (лейкоплакия, кандидозный стоматит) — по 21 человеку в каждой группе. Возраст пациентов в этих группах составил 60–74 года, половозрастных различий между ними не было. Пациенты с окклюзионным синдромом характеризовались наименее выраженными клиническими симптомами поражения слизистой оболочки и тканей пародонта [10], поэтому они составили группу сравнения. Кроме того, в исследовании была сформирована контрольная группа, которую составили 20 здоровых добровольцев в возрасте до 40 лет. Распределение пациентов и добровольцев по возрасту соответствовало рекомендациям ВОЗ для оценки состояния полости рта (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548649>). Клиническое обследование пациентов и добровольцев проведено в стоматологической клинике ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

У пациентов и здоровых добровольцев исследовали нестимулированную РЖ, которую получали не ранее чем через 2 часа после приема пищи и полоскания полости рта, собирали в пробирки эппендорф и хранили при температуре -40 °С. Перед исследованием биологический материал размораживали и центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин на лабораторной центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Элекон».

В РЖ исследовали содержание фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6), белка p53. Концентрацию этих белков определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-систем ProcartaPlex Apoptosis 6-Plex Human ProcartaPlex™ Panel и ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, USA).

Пробы РЖ инкубировали в 96-луночном планшете со смесью окрашенных инфракрасными флуоресцентными красителями магнитных микросфер, нагруженных моноклональными антителами, специфичных для исследуемых цитокинов, и стрептавидин-R-фикоэритрина. Полученную суспензию пропускали через проточную камеру Luminex 200. Для обнаружения магнитных частиц прибор имеет два лазера: красный для различения спектральной сигнатуры и зеленый — для определения уровня флуоресценции RPE, который пропорционален количеству белка в пробе. Концентрацию каждого аналита рассчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц по калибровочному графику с помощью программного обеспечения xPONENT и ProcartaPlex.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на основании принципов вариационной статистики с использованием непараметрических кри-

териев. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова установили, что выборки имели неправильное распределение, поэтому использовались непараметрические критерии. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице как медиана (Me), 25-й; 75-й квартиль (Q1; Q3). Достоверность различий между группами оценивали по величине критерия Манна-Уитни. Оценка взаимосвязей между признаками рассчитывалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для решения задач многомерной статистики использовали программу «Gretal».

При проведении исследований соблюдались этические принципы, принятые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000). Научно-исследовательская работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 19.03.2021 г.).

Результаты и обсуждение

Для окклюзионного синдрома, характеризующегося преимущественно повышенной стираемостью зубов и повышенным тонусом жевательной мускулатуры без поражения мягких тканей полости рта, в РЖ было отмечено повышение уровня ФНО в сравнении с здоровыми добровольцами среднего возраста (таблица 1).

При воспалительном пародонтальном синдроме в сравнении с контрольной группой наблюдалось более выраженное увеличение уровня ФНО и увеличение концентрации ИЛ-6, что укладывается в концепцию хронического воспалительного процесса. При дистрофическом синдроме отмечено существенное возрастание белка p53 (в 4,5 раза, $p < 0,05$). Это отражает, вероятно, как активность клеточного

Таблица 1

Показатели клеточного старения в ротовой жидкости при различных возраст-ассоциированных синдромах

Table 1. Indicators of cellular aging in oral fluid in various age-associated syndromes

Группы обследованных	Концентрация, пкг/мл		
	ФНО	ИЛ-6	p53
Дистрофический синдром	6,0 (1,2; 3,3)	87,8 (24,0–146,9)	915* (852;1320)
Воспалительный пародонтальный синдром	70,7 ** (0,5; 81,2)	72,0 (39,1–90,8)	299 (194;345)
Окклюзионный синдром (группа сравнения)	33,3 ** (0,1; 207,7)	67,13 (15,2–76,5)	201 (57;252)
Контрольная группа	5,5 (1,0; 20,9)	9,6 (2,7; 24,9)	298 (57; 2036)

Примечание: * p1 — в сравнении с окклюзионным синдромом $p < 0,05$

** p2 — в сравнении с контрольной группой (до 40 лет) $p < 0,05$

старения, так и то, что у пациентов в этой группе более тяжелые клинические проявления. Кроме того, при данном синдроме отмечается увеличение слюварного ИЛ-6 (в 9 раз, $p < 0,05$) в сравнении со здоровыми добровольцами среднего возраста, что отражает, в определенной степени, состояние SASP.

Для оценки взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами с возрастом при изучаемых возраст-ассоциированных синдромах оценивали коэффициент корреляции Спирмена (таблица 2).

Отмечалась тенденция к наличию заметной связи между возрастом и уровнем ИЛ-6 ($p > 0,05$) при воспалительном пародонтальном синдроме. В то же время заметная и достоверная зависимость опреде-

лена только между возрастом и содержанием белка p53 при окклюзионном и дистрофическом синдромах.

Заключение

В проведенных лонгитудинальных исследованиях (например, Newcastle 85-plus) показаны различные физические, соматические и ментальные особенности стариков [22]. При этом до сих пор стоматологическому здоровью в старших возрастных группах было уделено недостаточное внимание.

В данном исследовании определено, что в РЖ пациентов пожилого и старческого возраста содержатся белки, косвенно характеризующие процессы клеточного старения. Установлены относительно характерные для возраст-ассоциированных синдромов лабораторные маркеры ротовой жидкости, имеющие определенную корреляцию с возрастом пациентов: для окклюзионного синдрома — слюварный ФНО, для воспалительного пародонтального — ФНО и, в меньшей степени, ИЛ-6, для дистрофического синдрома — белок p53. Данные слюварные маркеры могут рассматриваться в дальнейшем как кандидаты для включения в лабораторный мониторинг при оценке эффективности новых технологий персонализированного стоматологического лечения пациентов старших возрастных групп. Можно надеяться, что это приведет к повышению качества жизни людей пожилого и старческого возраста.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи лабораторных тестов с возрастом

Table 2. Correlations of laboratory tests with age

Группы	Коэффициент Спирмена		
	ФНО	ИЛ-6	p53
Окклюзионный синдром	- 0,387 $p > 0,05$	- 0,567 $p > 0,05$	- 0,800 $p < 0,05$
Воспалительный пародонтальный синдром	0,213 $p > 0,05$	- 0,765 $p > 0,05$	- 0,400 $p > 0,05$
Дистрофический синдром	0,071 $p > 0,05$	- 0,366 $p > 0,05$	- 0,750 $p < 0,05$

Литература/References

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing. 2019. *Highlights* (ST/ESA/SER.A/430). <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/>.
- Li Z., Zhang Z., Ren Y., Wang Y., Fang J., Yue H. et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. – 2021;22(2):165-187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>.
- Schmalz G., Denkler C.R., Kottmann T., Rinke S., Ziebolz D. Oral Health-Related Quality of Life, Oral Conditions, and Risk of Malnutrition in Older German People in Need of Care-A Cross-Sectional Study // *J Clin Med*. – 2021;10(3):426. <https://doi.org/10.3390/jcm10030426>.
- Hatanaka Y., Furuya J., Sato Y., Uchida Y., Shichita T., Kitagawa N., Osawa T. Associations between Oral Hypofunction Tests, Age, and Sex // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021;18(19):10256. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910256>.
- Ramsay S.E., Papachristou E., Watt R.G., Tsakos G., Lennon L.T., Papacosta A.O., Moynihan P., Sayer A.A., Whincup P.H., Wannamethee S.G. Influence of Poor Oral Health on Physical Frailty: A Population-Based Cohort Study of Older British Men // *J Am Geriatr Soc*. – 2018;66(3):473-479. [doi: 10.1111/jgs.15175](https://doi.org/10.1111/jgs.15175).
- Thompson L.A., Chen H. Physiology of Aging of Older Adults: Systemic and Oral Health Considerations-2021 Update // *Dent Clin North Am*. – 2021;65(2):275-284. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2020.11.002>.
- Chan A.K.Y., Tamrakar M., Jiang C.M., Lo E.C.M., Leung K.C.M., Chu C.H. Common Medical and Dental Problems of Older Adults // A Narrative Review. *Geriatrics (Basel)*. – 2021;6(3):76. <https://doi.org/10.3390/geriatrics6030076>.
- An J.Y., Darveau R., Kaeberlein M. Oral health in geroscience: animal models and the aging oral cavity // *Geroscience*. – 2018;40(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-0004-9>.
- Nam Y., Kim N.H., Kho H.S. Geriatric oral and maxillofacial dysfunctions in the context of geriatric syndrome // *Oral Dis*. – 2018;24(3):317-324. [doi: 10.1111/odi.12647](https://doi.org/10.1111/odi.12647).
- Семенов Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В., Полушина Л.Г., Григорьев С.С., Еловицова Т.М. и др. Взаимосвязь клинических стоматологических возраст-ассоциированных синдромов и некоторых предикторов старения полости рта. *Пародонтология*. 2022;27(1):74-79. [E.A. Sementsova, Yu.V. Mandra, V.V. Bazarnyi, L.G. Polushina, S.S. Grigoriev, T.M. Elovikova et al. The relationship of clinical dental age-associated syndromes and some predictors of oral aging. *Periodontology*. 2022;27(1):74-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-74-79>.
- Базарный В.В., Мандра Ю.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н. Клиническая информативность хемокинов ротовой жидкости при хроническом пародонтите. *Медицинская иммунология*. 2021;23(2):345-352. [V.V. Bazarnyi, Yu.V. Mandra, L.G. Polushina, A.Yu. Maksimova, E.N. Svetlakova. Clinical informativeness of oral fluid chemokines in chronic periodontitis. *Medical immunology*. 2021;23(2):345-352. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CVO-2162>.
- Nonaka T., Wong D.T.W. Saliva Diagnostics // *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*. – 2022;15(1):107-121. [doi: 10.1146/annurev-anchem-061020-123959](https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-061020-123959).
- Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing // *Nat Rev Genet*. – 2018;19(6):371-384. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>.
- López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging // *Cell*. – 2013;153(6):1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
- González-Gualda E., Baker A.G., Fruk L., Muñoz-Espín D. A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo // *FEBS J*. – 2021;288(1):56-80. <https://doi.org/10.1111/febs.15570>.
- Zhou D., Borsari M., Simon A.K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells // *Aging Cell*. – 2021;20(2):e13316. <https://doi.org/10.1111/acel.13316>.
- Du T.T., Liu N., Zhang W., Shi H.G., Zhang T. Effect of aging on proliferative and differentiation capacity of human periodontal ligament stem cells // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2017;37(3):360-366. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2017.03.14>.
- Liu Y., Tavara O., Gu W. p53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian // *J Mol Cell Biol*. – 2019;11(7):564-577. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz060>.
- Lopes-Paciencia S., Saint-Germain E., Rowell M.C., Ruiz A.F., Kalegari P., Ferbeyre G. The senescence-associated secretory phenotype and its regulation // *Cytokine*. – 2019;117:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.01.013>.
- Kumari R., Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype // *Front Cell Dev Biol*. – 2021;9:645593. [doi: 10.3389/fcell.2021.645593](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593).
- Nakata H., Masaki Y., Watanabe Y., Ohkubo M., Sugiyama T., Kobayashi K. Relationship between Knowledge and Attitude toward Oral Function in Middle-Aged and Older Adults // *Int J Dent*. – 2022;2022:3503644. [doi: 10.1155/2022/3503644](https://doi.org/10.1155/2022/3503644).
- Palapar L., Kerse N., Rolleston A., den Elzen W.P.J., Gussekloot J., Blom J.W., Robinson L., Martin-Ruiz C., Duncan R., Arai Y., Takayama M, Teh R. TULIP Consortium. Anaemia and physical and mental health in the very old: An individual participant data meta-analysis of four longitudinal studies of ageing // *Age Ageing*. – 2021;50(1):113-119. [doi: 10.1093/ageing/afaa178](https://doi.org/10.1093/ageing/afaa178).