УДК 576.32/.36:577.2:577.1:616.002(048.8)

Для цитирования: Базарный В.В., Мельник А.А., Дик К.П., Сиденкова А.П. Цитологические, молекулярно-генетические, биохимические исследования буккального эпителия у лиц с нейродегенеративным заболеванием – болезнью Альцгеймера (систематический обзор). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 3 (132). С. 112-129. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-112-129

Цитологические, молекулярно-генетические, биохимические исследования буккального эпителия у лиц с нейродегенеративным заболеванием – болезнью Альцгеймера (систематический обзор)

Базарный В.В., Мельник А.А., Дик К.П., Сиденкова А.П.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 620028, Екатеринбург, ул.Репина, 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Находки протеомных исследований указывают на экспрессию в периферических тканях патологических белков, характерных для нейродегенеративных заболеваний. Объектом научного познания нейродегенеративного процесса могут быть ткани общего эмбрионального происхождения с головным мозгом, например, ткани эпидермального типа эпителия. Доступным для эксфолиативной цитологии является эпителий слизистой оболочки внутренней поверхности щеки (буккальный эпителий). **Цель**. Обобщение опубликованных результатов цитологических, биохимических и молекулярно-генетических лабораторных исследований буккального эпителия пациентов с болезнью Альцгеймера, как нейродегенеративного заболевания. **Материал исследования**. Научные публикации, доступные в научных базах eLibrary.ru и PubMed. Дата поиска: январь 2026 года. В eLibrary.ru поиск осуществлялся по ключевым словам: биомаркеры, буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера. В PubMed применены комбинации ключевых слов: biomarkers, buccal cells, Alzheimer`s disease; oralmucosal epithelium, biomarkers, Alzheimer's disease; oralmucosa, Alzheimer's disease; oral epithelium, Alzheimer's disease; buccal cavity cells, oral cavity cells, Alzheimer's disease. В обзор включено 20 сравнительных исследований, отобранных по критериям с учетом методологии, репрезентативности, объективности, применимости полученных результатов, полноты выводов**.** Результаты исследований указывают на повышенную частоту цитологических аномалий, нарушенную экспрессию амилоида и гиперфосфорилированных p-tau, укорочение теломер и др. в клетках буккального эпителия у пациентов с болезнью Альцгеймера и при когнитивных расстройствах. Протеомические исследования различных периферических тканей, в том числе буккального эпителия, представляются надежным исследуемым материалом со стойкой молекулярной структурой, что повышает их диагностический потенциал, опираясь на концептуальный подход к данному заболеванию как системной протеинопатии.

Ключевые слова: биомаркеры, буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера, протеинопатия, протеомика.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни населения в сочетании с высокой распространенностью болезни Альцгеймера (БА), ассоциированной с тяжелыми когнитивными расстройствами, поражающей до 10% лиц старше 65 лет, актуализируют исследования этого заболевания. Приводятся данные, что число людей с деменцией, вызванной БА, на продромальной и преклинической стадиях составило (416 млн, или 22% от числа людей 50 лет и старше) [1]. В 2013 г. в США – около 5,2 млн, 5 млн 65 лет и старше, около 200 тысяч – моложе 65 лет. БА указана как шестая по значимости причина смерти. В 2012 г. прямые расходы на уход за людьми с БА или другими деменциями оценивались примерно в 203 млрд долларов [2]. Долгое время наибольшая активность ученых, работавших с проблемами БА, была сосредоточена на изучении патологических белков в ЦНС, что основывалось на концептуальном представлении о БА как о центральной протеинопатии. У больных БА в спинномозговой жидкости обнаруживали повышенный уровень растворимого VCAM1, что коррелировало с нарушением миграции микроглии в направлении к бляшкам и худшим очищением Aβ [3]. Исследователи говорят о мультифакторной природе заболевания: в его основе лежит взаимодействие генетической предрасположенности и внешних факторов, затрагивающих разные системы организма [4].

Результаты протеомных исследований указывают на экспрессию патологических белков, характерных для нейродегенеративных заболеваний, не только в головном мозге, но и в периферических тканях, в которых в значительной степени активизируется ген белка-предшественника амилоида (Amyloid Precursor Protein Gene, APP) , с со-

ответствующей продукцией периферического APP и родственных пептидов: β- и γ-секретазы, ферменты, необходимые для образования токсичных форм амилоида–бета (Аβ). В слюнных железах людей с БА и мышей трансгенных линий находили APP и Аβ, т.е. слюнной эпителий может продуцировать Аβ – слюна не просто пассивно получает пептид из крови, а является местом его локального синтеза. При БА происходят изменения, затрагивающие не только мозг, но и другие ткани и системы организма, включая ротовую полость [5]. Протеомный подход позволяет анализировать белковый «портрет» ткани мозга, спинномозговой жидкости, плазмы крови и других биоматериалов [6]. Такие исследования помогают отделить патологические эффекты от возможных физиологических. Понимание того, какие нормальные функции выполняет Аβ, может открыть новые направления для терапии – модулировать его полезные взаимодействия [7]. Параметры сетчатки (отложения Аβ, изменения толщины слоёв, показатели микроциркуляции, наличие гиперфосфорилированного тау-белка) могут служить биомаркерами БА [8]. Результаты МРТ, ПЭТ демонстрируют, что дисфункция сердечно-сосудистой системы коррелирует с атрофией мозга, поражениями белого вещества, нарушением работы лимфатической системы и накоплением протеинопатий, связанных с БА [9]. Возраст-ассоциированный амилоидоз способствует митохондриальной дисфункции, а снижение накопления амилоида за счёт поддержки NAD+ улучшает митохондриальный статус [10]. Снижение печёночной очистки Аβ с возрастом может способствовать развитию БА [11]. Тромбоциты переносят Аβ из периферической крови в мозг, нарушая целостность ГЭБ, что ускоряет развитие патологии, демонстрирующей схожую с АБ клиническую картину в мышиных моделях [12].

Результаты исследований tau-белка (p-tau) свидетельствуют об общности генетической регуляции центральной и периферической протеинопатий. Несмотря на то, что p-tau ЦНС и p-tau нецентральной локализации различаются по молекулярной массе изоформ, оба кодируются одним и тем же геном. Эксперименты in vitro показали, что Аβ может индуцировать конформационные изменения в α-синуклине, запуская его агрегацию. Амилин может ко-откладываться вместе с Аβ в сенильных бляшках пациентов с БА [13]. Тау-белок может распространяться между клетками по принципу прионизации, заражая соседние клетки [14]. Периферический p-tau, подвергаясь посттрансляционным фосфорилированию и ацетилированию, вносит вклад в патологическую протеиновую нагрузку при нейродегенеративных заболеваниях. Это позволяет исследователям рассматривать аномальное фосфорилирование и агрегацию периферического p-tau как критическое событие в сценарии БА. Патологические включения (нейрофибриллярные клубки при БА) нарушают работу нейронов, запускают окислительный стресс, воспаление и приводят к гибели нервных клеток [15]. Повреждение стромальных нервов возникало до появления когнитивных нарушений и признаков периферической нейропатии [16].

Пример связи периферической и центральной таупатии продемонстрирован в исследовании, в котором оценивались уровни РНК и p-tau, включая общую и фосфорилированную формы, в коже (шейной и голени) у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [17]. В некоторых исследованиях выявлена способность кардиомиоцитов, эпителиальных клеток респираторных путей и энтероэндокринных клеток кишечника продуцировать p-tau [18]. Периферически возникшие патологические белки активно участвуют в развитии БА. Подчеркивая потенциальную роль периферических патологических белков в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, ученые указывают на их участие в нескольких звеньях патогенеза БА [19, 20]. Даже вялотекущее периферическое воспаление усугубляет патологию мозга при БА. В экспериментальных моделях описано двухфазное влияние периферического Аβ на иммунитет головного мозга и поддержание хронического вялого нейровоспаления при БА [21]. Системная токсичность центрального и периферического амилоида вызывает окислительный стресс, нарушение регуляции кальция и апоптоз, способствуя дальнейшей дегенерации и неправильному сворачиванию белков в различных органах и головном мозге [22]. Повышенное содержание агрегатов Аβ в кишечнике у пациентов с БА способствует патологическому прогрессированию БА [23].

Вероятно, биологический процесс, лежащий в основе БА, включая периферическое и центральное звено, является системным по своей сути и отражает взаимосвязь между периферическими протеинопатиями и нейродегенеративными заболеваниями, что позволяет рассматривать периферическую и центральную протеинопатии как патофизиологические этапы единого патологического процесса, а БА – как системную протеинопатию. Публикации, посвященные концептуальному понимаю БА как системной протеинопатии, содержат противоречивые сведения о наличии прямых корреляций между уровнями амилоида и p-tau в головном мозге и периферических органах [24, 25, 26, 27]. При БА в нервной ткани нарушаются процессы сворачивания белков. Часть из них выходит из погибающих клеток во внеклеточное пространство, а затем в церебрально-спинальную жидкость, которая, циркулируя, разносит эти патологические структуры по разным отделам мозга.

Ряд исследователей высказывают предположение, что перспективным объектом научного познания нейродегенеративного процесса могут быть ткани, имеющие общее эмбриональное происхождение с головным мозгом [28, 29]. В кожных тканях в фибробластах) находят мРНК или сами белки, связанные с БА. Анализируя уровень их экспрессии, можно получить косвенную информацию о состоянии ЦНС. Стромальные клетки, выделенные из пульпы молочных зубов, естественным образом выпавшие у детей, обладают потенциалом к нейральной дифференцировке – могут превращаться в клетки нервной системы. Примером таких тканей является эпидермальный тип эпителия (эпидермис кожи, железы кожи, эмаль зубов, эпителий ротовой полости, глотки, прямой кишки), формирующийся из наружного зародышевого листка (эктодермы) [30, 31, 32]. В коже с возрастом и при нейродегенерации изменяются системы микроциркуляции, иннервации, функции эккринных желёз, а также состав внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, гликозаминогликаны). В процессе старения процессы апоптоза начинают преобладать над процессами репарации. Изменения в тканях и жидкостях рта могут отражать процессы, которые происходят в мозге, и помогать выявить риски на доклинической стадии или на этапе мягкого когнитивного снижения. Наиболее доступным для эксфолиативной цитологии является эпителий слизистой оболочки внутренней поверхности щеки (буккальный эпителий) [33].

В слизистой оболочке полости рта людей с когнитивными нарушениями присутствует больше p-Tau и мРНК тау-белка, чем у здоровых. По мнению некоторых авторов, сравнение наличия и количественного содержания патологических пептидов в клетках слизистой оболочки полости рта у когнитивно здоровых и у лиц с БА может служить дополнительным подтверждением связи периферической и центральной протеинопатии [34].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Обобщение опубликованных результатов цитологических, биохимических и молекулярно-генетических лабораторных исследований буккального эпителия пациентов с болезнью Альцгеймера как нейродегенеративного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились научные публикации, размещенные на российском информационно-аналитическом портале, а также в научной электронной библиотеке ELibrary.ru и англоязычной поисковой системе биомедицинских публикаций PubMed. Дата поиска публикаций: январь 2026 г. Для поиска исследовательских ресурсов в eLibrary.ru использовались ключевые слова: биомаркеры, буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера.

Для поиска в PubMed применены комбинации ключевых терминов: biomarkers, buccal cells, Alzheimer`s disease; oralmucosal epithelium, biomarkers, Alzheimer's disease; oralmucosa, Alzheimer's disease; oral epithelium, Alzheimer's disease; buccal cavity cells, oral cavity cells, Alzheimer's disease.

В обзоре использованы сокращения: БА – болезнь Альцгеймера, APP –ген белка-предшественника амилоида (Amyloid Precursor Protein Gene), Aβ – амилоид-бета, p-tau – tau-белок, БЭ – буккальный эпителий, MCI – синдром мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment), NINCDS-ADRDA – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, DSM-V Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition), MMSE (Mini-Mental State Examination) – Краткая шкала оценки психического статуса.

Таблица 1. **Результаты поиска в PubMed материала исследования по комбинациям ключевых слов**

Комбинации ключевых слов	Количество публикаций
Biomarkers, buccal cells, Alzheimer`s disease	18
Oralmucosal epithelium, biomarkers, Alzheimer's disease	1
Oralmucosa, Alzheimer's disease; oral epithelium, Alzheimer's disease	8
Buccal cavity cells, oral cavity cells, Alzheimer's disease	69

Критерии включения: 1) публикации, представляющие результаты исследования по теме настоящей работы в соответствии с ключевыми словами; 2) публикации, содержащие результаты исследований пациентов с БА и синдромом мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment, MCI), диагностированных в соответствии с критериями МКБ-10 или DSM-V, а также на основании критериев NINCDS-ADRDA (2018,2024); 3) публикации, содержащие описание методов и результатов исследования БЭ; 4) публикации, отображающие результаты сравнительных исследований БЭ здорового контроля и пациентов с БА и MCI; 5) поиск публикаций осуществлялся без ограничений по глубине; 6) языки публикаций: русский, английский.

Из рассмотрения исключены дубликаты статей; теоретические статьи без первичных данных; тезисы конференций без полных текстов; публикации, содержащие отчеты об исследованиях с участием лабораторных животных; исследования, посвященные изучению иной нейродегенерации (не БА);

наличие сопутствующей соматической патологии у лиц-участников исследования; наличие патологии в ротовой полости.

Отбор научных публикаций для окончательного анализа осуществлялись двумя соавторами настоящего исследования независимо друг от друга. Решение о включении в анализ публикаций осуществлялся коллективом соавторов.

Оценка качества исследований

Настоящий обзор охватывает 20 различных сравнительных исследований и экспериментов. При проверке их качества учитывались методология, репрезентативность, объективность, валидность методик, надежность, применимость полученных результатов, полнота выводов (табл. 2).

Таблица 2. **Оценка качества исследований, подвергнутых настоящему анализу**

Критериальный показатель	Номер публикации в списке литературы																			
	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54]
Объекты сравниваются в одинаковых условиях или контекстах	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сравниваемые данные измеряются одинаковыми инструментами	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Выборка достаточна для того, чтобы делать выводы о закономерностях	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Отсутствие конфликта интересов у авторов	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Прозрачность данных, качественное описание методологии получения результатов исследования	-	_	_	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Отделение корреляции от причинно-следственной связи	-	_	+	+	-	-	+	-	+	_	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
Полнота выводов	-	-	-	-	-	-	-	-	-	_	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-

Анализ опубликованных результатов исследований продемонстрировал обоснованность и корректность сравнения объектов в опубликованных исследованиях, их применение адекватно целям и задачам инструменты исследований.

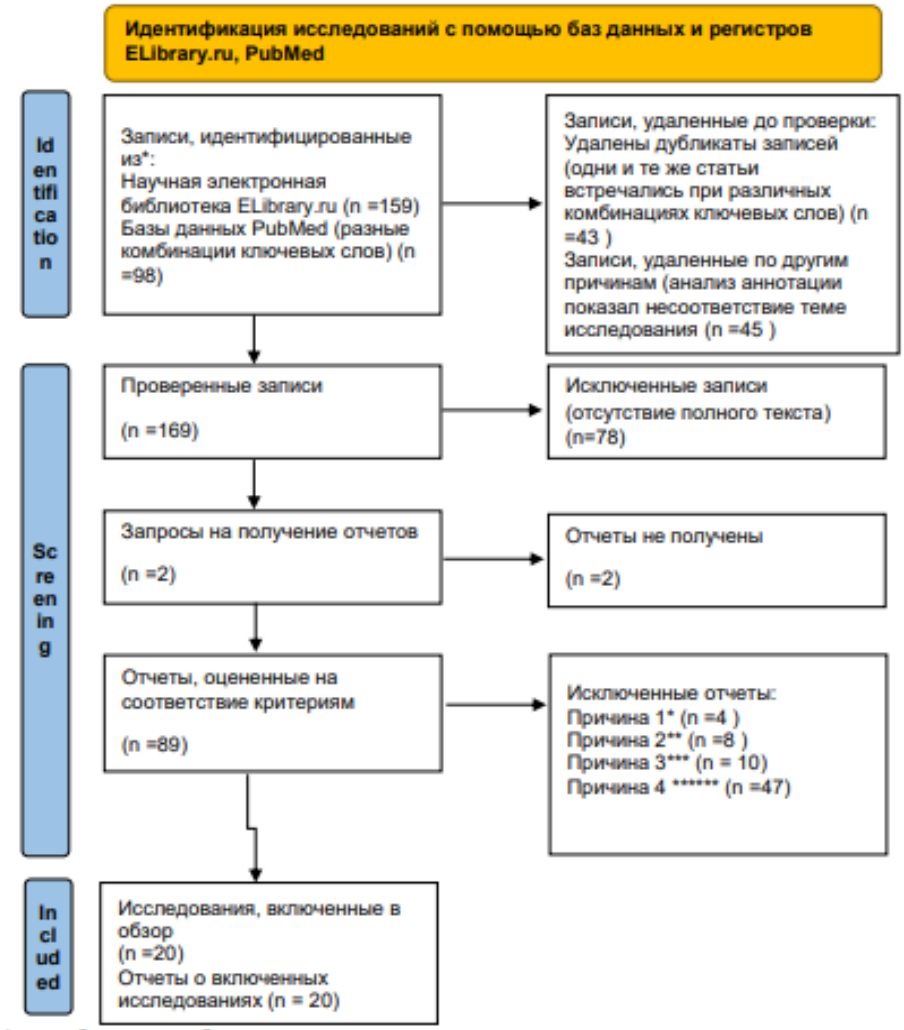
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами систематизированы и обобщены данные 20 оригинальных научных публикаций, содержащих результаты исследований БЭ у пациентов с БА или с MCI в сравнении со здоровым контролем (схема 1, табл. 3).

Общее количество пациентов с БА и /или MCI, участвовавших в данных исследованиях, составило 1 074 чел., из них пациентов с MCI – 199 человек. В группы сравнения включено 1 613 человек. Возраст участников основной группы варьировался от 58 до 90 и более лет. Группы сравнения в нескольких исследованиях были разделены на «молодую» и «старшую» подгруппы, что дало возможность в возрастном аспекте оценить исследуемые параметры слизистой оболочки полости рта [35, 37, 50]. Во всех исследованиях уровень состояния когнитивных функций оценивался посредством подсчета общего балла по шкале MMSE (когнитивные сферы: ориентировка во времени и месте, память, внимание и счёт, речь, чтение, письмо и зрительно-конструктивные навыки).

Изучение и анализ материалов вошедших в исследование публикаций демонстрирует, что выявленные виды патологических находок в клетках слизистой щечного эпителия у пациентов с БА или MCI включают нарушение морфологии клеток (снижение уровня базальных, кариолитических клеток и клеток с конденсированным хроматином, повышенное число клеток БЭ с микроядрами, нарушения цитоплазматической пропорции) [35-54], а также биохимической, генетической и хромосомной структуры этих клеток (увеличение количества и агрегация укороченных теломер, нестабильность ядерной ДНК, нарушенное соотношение (дисбаланс) содержания ДНК/нейтральных липидов) по сравнению с когнитивно здоровым контролем [35].

Схема 1. **Этапы поиска материала настоящего исследования**



* тип публикации – обзорная статья.
**публикация посвящена не БА, а иной нейродегенерации
*** участники исследования – лабораторные животные
**** категория участников исследования не соответствует цели настоящей работы
(наличие сопутствующей или иной патологии или заболеваний полости рта)

Таблица 3. **Особенности буккального эпителия в соответствии с данными авторов**

Автор, год, ссылка	Целевой показатель	Материал исследования	Метод измерения	Выборка и основные характеристики исследования	Основной результат, соответствующий целевому показателю
Hattori H. et al., 2002 [35]	Содержание p-tau в клетках эпителия полости рта и СМЖ	Эпителий ротовой полости	Вестерн-блоттинг – молекулярная масса p-tau в ротовой полости. Иммуноферментный анализ – p-tau в СМЖ	Группы: БА (n=34, ср. возраст 74,8 года), сосудистая деменция (n=29, 78 лет), когнитивно здоровые (n=34, 74,9 года)	Уровень p-tau в эпителии полости рта показал значительную положительную корреляцию с его уровнем в СМЖ ($p<0,05$).
Thomas P et al., 2007 [36]	Содержание микроядер в клетках БЭ	Буккальный эпителий	Цитологический анализ клеток БЭ	Группы: БА (n=54, ср. возраст 76,9 года), когнитивно здоровые (n=26, 68,7 года)	Уровень базальных клеток, клеток с конденсацией хроматина и кариорексисом у пациентов с БА был ниже ($p<0,05$)
Thomas P et al., 2008 [37]	Длина теломер лейкоцитов, клеток БЭ, гиппокампа при старении дегенерации	Клетки БЭ и гиппокампа, лейкоциты	Полимеразная цепная реакция для измерения абсолютной длины теломер клеток	Группы: БА (n=54, 58–93 года), контрольная (n=30, 18–26 лет), контрольная (n=26, 64–75 лет)	Длина теломер в клетках БЭ у пациентов с БА снижена на 32,3% ($p<0,01$) относительно контроля. Отношение шансов 4,6 (95% ДИ 1, 22–17,16), если длина теломер менее 40 кб на диплоидный геном, при ДЧ 72,7% и ДС 63%

de Oliveira R.M. et al., 2008 [38]	Структура клеток БЭ у пациентов с БА и когнитивно здорового контроля	Буккальный эпителий	Цитологический анализ клеток БЭ из 3 участков полости рта	Группы: БА (n=10), пациентов с БА, когнитивно здоровые (n=9, без неврологических симптомов)	При БА в слизистой щеки снижение числа частично кератинизированных промежуточных клеток. Парабазальные клетки дна полости рта (p=0,017), слизистой щек (p=0,058), красные клетки спинки языка (p=0,013) имели большую площадь ядра. Соотношение ядра к цитоплазме снижено у промежуточных клеток слизистой щеки спинки языка (p<0,0001), повышено у поверхностных клеток слизистой щек (p=0,042) и парабазальных клеток спинки языка (p=0,003)
Mathur S. et al., 2014 [39]	Длина, агрегация, число, пространственное распределение, ядерный объем теломер	Буккальный эпителий	Трехмерный (3D) анализ теломер в клетках БЭ	Группы: БА (n=41), когнитивно здоровые (n=41), сопоставимые по полу и возрасту	3D-профили теломер демонстрировали неоднородность у здоровых в сравнении с пациентами с легкой, умеренной и тяжелой БА
François M. et al., 2014 [40]	Ядерная ДНК, нейтральные липиды БЭ при БА, MCI и у здорового контроля	Буккальный эпителий	Буккальная цитограмма, измерения содержания и формы ядерной ДНК и нейтральных липидов в клетках БЭ. Метод лазерной сканирующей микроскопии	Группы: БА (n=13, ср. возраст 77,7 года), MCI (n=13, ср. возраст 75,3 года), когнитивно здоровые (n=26), сопоставимые по параметрам пола и возраста (ср. возраст 76,1 года)	В клетках БЭ содержание ДНК выше при БА за счет увеличения доли ядер >2N. Округлость ядра более выражена в переходных клетках при MCI (p<0,001) и БА (p<0,01). Содержание нейтральных липидов ниже при MCI (p<0,05). Соотношение ДНК и нейтральных липидов при MCI в 2,8 раза, при БА – в 2,3 раза выше, чем в контроле
7.Thomas P., Fenech M., 2015 [41]	БЭ, плазменная концентрация фолата (B9), B12 и гомоцистеина у пациентов с БА	БЭ, витамины B9, B12, гомоцистеин в плазме крови	Иммунохимический анализ концентрации фолата, витамина B12 и гомоцистеина в плазме крови. Микроядерный тест, цитология БЭ	Группы: БА (n=54, 58-93 года), когнитивно здоровые (n=26, от 66 до 75 лет.)	При БА снижалось количество базальных клеток, клеток с признаками кариолизиса. Установлена корреляция при БА содержания витамина B12 и клеток с кариопикнозом, кариолизисом, клеток и с микроядрами. Уровень концентрации гомоцистеина отрицательно коррелировал с кариорексисом в БЭ
Leifert W.R. et al., 2015 [42]	Цитокератин буккального эпителия, $Mg2^+$ ЛПНП в плазме крови, гематологические показатели	Буккальный эпителий, $Mg2^+$, ЛПНП в плазме крови	Комбинированная панель биомаркеров экспрессия СК14 в БЭ. Иммунохимический анализ уровня витамина B12 в плазме и гомоцистеина	Группы: БА и MCI (n=34), когнитивно здоровые (n=20)	Уровень СК 14 в БЭ отрицательно коррелировал с плазменным $Mg2^+$ и ЛПНП, положительно – с B12, гематокритом/объемом эритроцитов, базофилами в группе MCI; положительно – с инсулином, B12 в группе БА. Комбинированная панель биомаркеров (экспрессия СК14, уровень B12 в плазме и гомоцистеин) ниже в группах MCI по сравнению с контрольной
Leifert W.R. et al., 2015 [43]	Ранние маркеры БА и старения	Букальный эпителий	Оценка экспрессии СК 14 в БЭ с использованием методов иммунофлуоресценции	Группы: БА (n=211), MCI (n=133), когнитивно здоровые (n=768)	Частота базальных клеток в БЭ, экспрессирующих СК14, ниже в группах MCI (p=0,0002) и БА (p<0,05). У носителей аллеля APOE ε4 в контрольной группе экспрессия СК14 на 21% ниже, чем в контрольной группе лиц, не являющихся носителями аллеля APOEε4
François M. et al., 2016 [44]	Буккальные клетки при старении и БА	Буккальный эпителий	Цитология БЭ, лазерная сканирующая цитометрия	Группы: БА (n=20), MCI (n=20), здоровые добровольцы (n=20)	Уровень p-tau ниже в базальных клетках и в клетках с кариолизисом БЭ по сравнению с дифференцированными буккальными клетками. Содержание Aβ выше в группе БА
Garcia A. et al., 2017 [45]	Структура ДНК БЭ при старении и БА	Буккальный эпителий	Высокоточная микроскопия сверхвысокого разрешения	Группы: БА (n=37), здоровые добровольцы (n=37), сопоставимые по полу и возрасту	При БА форма ядер клеток БЭ более эллипсоидна; изменяется пространственная организация ДНК, увеличивается межхроматиновое пространство. Различия в структуре ДНК клеток БЭ статистически значимы при разных степенях тяжести деменции

Garcia A. et al., 2017 [46]	Теломеры в клетках БЭ при БА различной тяжести	Буккальный эпителий	Трехмерная количественная флуоресцентная гибридизация теломер клеток БЭ	Группы: БА (n=44), когнитивно здоровые (n=44)	D-профилирование и ядерных теломер БЭ показало, что количество 3D-ядерных теломер повышено, длина теломер снижена при БА. Трехмерные профили теломер БЭ могут различаться по степени тяжести БА
Зуев В.А. и др., 2017 [47]	Аβ42 в БЭ у лиц разных возрастных групп с БА	Буккальный эпителий	Иммуноцитохимический метод и вестерн-блотанализ БЭ	Группы: БА (n=95, 60–89 лет), здоровые добровольцы (n=25, 60–80 лет)	Экспрессия Аβ42 в БЭ у 96,1% пациентов с БА. По данным иммуноцитохимического исследования площадь экспрессии Аβ42 в БЭ у пациентов старческого возраста на 95% больше, чем у пожилых с БА. Оптическая плотность экспрессии Аβ42 у лиц старческого возраста на 31% выше. По результатам вестерн-блот-анализа экспрессия Аβ42 в БЭ у пациентов старческого возраста с БА в 2 раза выше
Arredondo L.F. et al., 2017 [48]	p-tau в БЭ у здоровых, пациентов с MCI и деменцией	Буккальный эпителий	Иммуноцитохимия, иммунофлуоресценция для выявления p-tau и форм p-tau в цитоплазме и ядре клеток БЭ	Группы: БА (n=34), MCI (n=16), контрольная(n=31). У всех возраст старше 65 лет	Экспрессия м-РНК-tau, более высокий процент иммунопозитивных клеток выше у пациентов с деменцией по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$)
Kose Ozlece H. et al., 2018 [49]	Слизистая оболочка полости рта при БА и болезни Паркинсона	Буккальный эпителий	Цитоморфометрический анализ БЭ	Группы: БА (n=29, 78,93 года), здоровые добровольцы (n=30, 79,49 года)	В группе БА объем ядра 484,39±117,10 мкм^3, объем цитоплазмы 115456,60±30664,98 мкм^3
Zuev V.A. et al., 2019 [50]	Аβ42, p-tau, белок p16, p53 в БЭ у пациентов пожилого и старческого возрастов с БА	Буккальный эпителий	Иммуноцитохимия БЭ (амилоид β42, p-tau и маркеры каспаза-зависимого апоптоза)	Группы пожилой и старческий возраст: БА (n=40, 65,8 года), (n=39,78,2 года), когнитивно здоровые (n=20 и n=23)	При БА в 15–30 раз выше синтез амилоида β42, в 5 раз p-tau, в 6–10 раз белка p16, в 2–3 раза p53 по сравнению с контрольной группой
Siddiqui M.S. et al., 2020 [51]	Эндогенный γH2AX в ядрах буккальных клеток у пациентов с MCI, БА и у здоровых лиц	Буккальный эпителий	Цитология и лазерная сканирующая цитометрия	Группы: БА (n=16, ср. возраст 81 год), MCI (n=17, ср. возраст 78,7 года), когнитивно здоровые (n=17, ср. возраст 72,2 года)	Уменьшение диаметров ядра и клеток БЭ с увеличением возраста. У пациентов с БА выше уровень γH2A X в ядрах клеток БЭ. Положительная корреляция между ядерной округлостью и содержанием фосфорилированного гистонового белка γH2AX
Reimann H et al., 2020 [52]	Микроядра в БЭ у пожилых с нейродегенеративными заболеваниями и без них	Буккальный эпителий	Цитологический тест на микроядра в клетках БЭ	Группы: БА (n=95; MMSE<27), когнитивно здоровые (n=329)	В группе с MMSE<27 увеличение параметров цитотоксичности (кариолитические клетки). У лиц с MMSE<27 повышение частоты микроядер и микроядерных клеток БЭ
Базарный В.В. и др., 2021 [53]	Ротовая жидкость и БЭ при БА	Буккальный эпителий, ротовая жидкость	Клинико-психопатологический и нейропсихологический методы. Буккальная цитограмма	Группы: БА (n=12, ср. возраст 76,2 года), когнитивно здоровые (n=12, ср. возраст 75,3 года)	Корреляционные связи между уровнем клеток БЭ с микроядрами, кариорексисом и кариопикнозом с амнезией, нарушениями речи, праксиса, гнозиса
Paraskevaidi M et al., 2024 [54]	Буккальный эпителий	Буккальный эпителий	Жидкостная цитология, инфракрасная спектроскопия БЭ для определения аномальных клеток	Группы: БА (n=17, ср. возраст 75 лет). когнитивно здоровые (n=12, ср. возраст 74 года)	Спектроскопия ATR-FTIR для дифференциации пациентов с БА от контрольной группы с высокой диагностической точностью (чувствительность 76%, специфичность 100%) с использованием клеток слизистой оболочки полости рта.

На основании приведенных в таблице данных можно выделить следующие патологические паттерны БЭ у пациентов с БА, в частности цитологические: увеличение числа клеток с микроядрами и двуядерных клеток, что косвенно свидетельствует о их генетической нестабильности; увеличение числа клеток на разных стадиях апоптоза (конденсация хроматина, кариорексис, кариолизис), увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения. В работе исследователей из Австралии показано, что у пациентов с БА снижена частота базальных клеток, клеток с конденсированным хро-

матином и кариорексисных клеток, а также повышена частота других аномалий, например, анеуплоидии (неправильного числа хромосом) 17-й и 21-й хромосом в буккальных клетках [36]. В группе БА уровень витамина B12 в плазме положительно коррелировал с частотой micronuclei и количеством базальных клеток. Гомоцистеин в плазме отрицательно коррелировал с числом кариорексических клеток (признаками клеточной гибели) [41]. В структуре ДНК в ядрах клеток пациентов с БА выявлено увеличение участков, бедных ДНК. При лёгкой, умеренной и тяжёлой формах БА наблюдались разные паттерны распределения ДНК-содержащих и ДНК-бедных зон, т.е. при БА в буккальных клетках происходит ремоделирование всего генома [45]. Не обнаружено значимых различий в объёмах ядра и цитоплазмы клеток слизистой щеки у пациентов с БА и здоровых добровольцев. Таким образом, классические морфометрические параметры не показали надёжных значимых различий как маркеры нейродегенеративных заболеваний [49]. Исследование ротовой жидкости и буккального эпителия – перспективный дополнительный инструмент для раннего выявления групп риска или уточнения диагноза в сложных случаях [53].

Обнаружены биохимические паттерны БЭ у пациентов с БА: высокий уровень p-tau, который различался в базальных и дифференцированных клетках БЭ; повышение уровня Aβ коррелировало с оценками по шкале MMSE; повышение экспрессии белков-регуляторов апоптоза; увеличение содержания нейтральных липидов, их сильная отрицательная корреляция с содержанием ДНК в ядрах клеток БЭ, корреляция плазменного уровня витамина B12 и гомоцистеина с асцитологическими особенностями БЭ. В работах с использованием иммуноцитохимии, проточной цитометрии и ПЦР выявили общий тау-белок, его фосфорилированные формы в эпителии полости рта и повышенную экспрессию мРНК тау-белка у пациентов с БА [35]. Содержание ДНК при MCI и БА было значимо выше, чем в контроле, что связано с увеличением числа клеток и числом наборов хромосом больше двух (так называемые >2N ядра). В переходных клетках чаще встречалась аномальная форма (снижение округлости). У пациентов с БА соотношение ДНК/липиды в базальных клетках повышено в 2,3 раза, установлена сильная отрицательная корреляция между содержанием ДНК и липидов) [40]. В группе БА уровень витамина B12 положительно коррелировал с количеством микронуклеарных и базилярных клеток; гомоцистеин отрицательно коррелировал с числом кариоретических клеток; выявлена сниженная частота базилярных клеток, клеток с конденсированным хроматином и кариорексисом [41].

Уровень Aβ в клетках буккального эпителия был значительно выше в группе БА; в базальных и кариолитических клетках (типы клеток буккального эпителия) уровень тау-белка ниже, чем в дифференцированных клетках [44]. У пациентов пожилого и старческого возрастов с БА в буккальном эпителии в 15–30 раз выше экспрессия амилоидного пептида длиной в 42 аминокислоты, тау-белок примерно в 5 раз выше, p16 (ингибитор циклин-зависимой киназы 4/6) – в 6–10 раз, p53 (регулятор апоптоза) – в 2–3 раза [50].

Установлены молекулярно-генетические паттерны: изменение пространственной организации ДНК с увеличением межхроматинового пространства; повышение уровня фосфорилирования гистоновогобелка γH2AX при БА по сравнению с таковой при MCI и в когнитивно здоровом контроле; укорочение длины теломер ядер клеток БЭ, коррелирующее с уменьшением длины теломер клеток гиппокампа [37, 39, 51].

Корреляции патологических изменений в клетках буккального эпителия и других тканях

В некоторых публикациях приведены данные о коррелирующих изменениях в щечном эпителии и других тканях у пациентов с БА и/или MCI и когнитивно здорового контроля сопоставимого возраста. При когнитивных нарушениях (в том числе на фоне БА) в клетках слизистой полости рта возрастает количество фосфорилированного тау-белка. Методом вестерн-блотанализа с использованием антител к нефосфорилированному p-tau выявили положительную корреляцию уровня концентрации p-tau в эпителии полости рта с концентрацией p-tau в спинномозговой жидкости. Установили, что у пациентов с БА уровень p-tau звыше, чем у пациентов с сосудистой деменцией и контрольной группы [35]. Определены корреляционные связи изменений ядер БЭ с плазменными показателями концентрации уровня витамина B12 у когнитивно здоровых людей и пациентов с БА. Количество клеток с кариопикнозом, кариолизисом и конденсированным хроматином в ядрах БЭ положительно коррелировало с концентрацией витамина B12 в плазме крови здоровых добровольцев. У пациентов с БА выявлены положительные корреляции содержания витамина B12 в плазме крови с микроядрами и базальными клетками, наблюдалась отрицательная корреляция гомоцистеина с признаками фрагментации/разрушения ядра [41]. В процессе реализации флагманского австралийского исследования старения «Визуализация, биомаркеры и образ жизни» установлено, что экспрессия цитокератина 14 в клетках слизистой оболочки полости рта отрицательно коррелировала с концентрацией Mg^{2+} и ЛПНП, содержащимися в плазме крови, положительно – с витамином B12, гематокритом/объемом эритроцитов

и базофилами в группе пациентов с MCI, с плазменным уровнем инсулина и витамина B12 у пациентов с БА. Показано, что уровень концентрации CK14 буккального эпителия является важным компонентом биомакерной панели для определения нейродегенеративного процесса наряду с показателями витамина B12 и гомоцистеина в плазме крови [43]. При сравнении длины теломер в лейкоцитах крови, клетках слизистой оболочки полости рта и постмортально выделенных клетках гиппокампа выявили, что у пациентов с БА длина теломер во всех этих тканях (кровь, БЭ, головной мозг) уменьшается интенсивнее, чем у здоровых пожилых ($p<0,0001$). Длина теломер в клетках гиппокампа мозга пациентов с БА по сравнению с образцами здоровых доноров была на 49% больше ($p=0,01$), в БЭ на 52,2–74,2% меньше дельты длины лейкоцитов ($p<0,0001$). Длина теломер в WBC была менее 115 к б на диплоидный геном, длина теломер клеток БЭ – менее 40 кб на диплоидный геном [37]. С помощью цитологического и иммуноцитохимического анализа в буккальном эпителии определяют морфологические изменения клеток (кариопикноз – сморщивание ядра, кариорексис – фрагментация, наличие микроядер), экспрессию конкретных белков (тау, фосфо-тау, аполипопротеин Е, провоспалительные цитокины), генетические маркеры. Определив степень корреляционных связей между цитологическими параметрами БЭ у пациентов с тяжелой альцгеймеровской деменцией и показателями системного воспаления в крови и ротовой жидкости, можно установить связь между признаками дегенерации БЭ и уровнем сывороточного и саливарного BDNF [53].

Изменения в буккальном эпителии по типу периферической протеинопатии у пациентов с болезнью Альцгеймера

Обнаружены патологические агрегаты гиперфосфорилированного p-tau в ткани щечного эпителия. Слипшиеся дефектные tau-филаменты в эпителии слизистой оболочки полости рта в большом количестве имеются у некоторых людей с детства, что, по мнению авторов, указывает на высокий риск развития БА в пожилом возрасте [35]. Итоги совместной работы по иммуноцитохимическому анализу [47, 50, 59] продемонстрировали наличие периферической протеинопатии при альцгеймероской патологии. Авторы указали на интенсивный синтез p-tau и Aβ (причем агрессивной вариации Aβ42), превышающий в 15 и более раз аналогичный показатель экспрессии Aβ42, и 5-кратное увеличение экспрессии p-tau в ткани буккального эпителия у когнитивно здоровых пожилых людей. С помощью лазерной сканирующей цитометрии выявили эндогенный фосфорилированный гистон γH2AX в ядрах клеток слизистой оболочки полости рта у пациентов с БА и MCI. Наблюдалась линейная тенденция: чем дальше от нормы (от контроля к MCI и далее к AD), тем выше уровень повреждения ДНК. Показатель γH2AX в ядрах позволяет с чувствительностью 75% и специфичностью 70% отличить пациентов с БА от контрольной группы. Показатель деформированной формы ядер (круглость) коррелировал с уровнем γH2AX [51]. Высокопроизводительный автоматизированный анализ с использованием лазерной сканирующей цитометрии, позволяющий определять типы клеток, содержание и плоидность (анеуплоидия) ядерной ДНК, количество нейтральных липидов, наличие и уровень ключевых белков: тау и амилоид-β (Aβ), показал, что уровень Aβ в клетках щечного эпителия значительно выше у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [44].

Корреляции между патологическими находками в буккальном эпителии и когнитивными нарушениями

Используя трехмерный (3D) теломерный анализ клеток слизистой оболочки полости рта у пациентов с БА и когнитивно здоровых лиц соответствующего возраста и пола, исследовали изменения в трехмерной структуре ядерной теломерной организации клеток слизистой оболочки полости рта в зависимости от степени тяжести БА с учетом 5 параметров: длина теломер, количество теломер, 3)агрегация теломер, объем ядра, индекс территориальной локализации теломер. Выявили, что 3D-профили теломер отличаются от аналогичных показателей пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами БА ($p<0,0001$) и лиц из контрольной группы. Увеличение количества теломер и их агрегации, сопровождающееся уменьшением длины теломер от нормы до тяжелой формы БА, определяет индивидуальные стадии заболевания ($p<0,0001$) [39]. Минимально инвазивный подход с использованием цитологических маркеров в изолированных клетках слизистой оболочки щеки может найти применение в выявления лиц с додементными когнитивными расстройствами и БА. С помощью лазерной сканирующей цитометрии измеряли соотношение типов клеток слизистой оболочки щеки, содержание и формы ядерной ДНК, содержание нейтральных липидов в клетках БЭ. Содержание ДНК значительно выше во всех типах клеток при MCI ($p<0,01$) и БА ($p<0,05$), в основном за счет увеличения количества ядер >2N. Аномальная форма ядра (округлость) повышена в переходных клетках при MCI ($p<0,001$) и БА ($p<0,01$). Содержание нейтральных липидов в БЭ снижено в группе MCI ($p<0,05$). Соотношение содержания ДНК/нейральных липидов в базальных клетках слизистой оболочки щеки при MCI и БА повышено более чем в 2, 5 раза. В группе пациентов с БА наблюдалась сильная отрицательная корреляция ($p<0,0001$) между содержани-

ем ДНК в клетках БЭ и содержанием нейтральных липидов [40].

Суммарные показатели комбинированной мультиомной панели биомаркеров (экспрессия цитокератина 14, уровень витамина B12 в плазме, гомоцистеин) ниже в группах MCI (p=0,003) и БА (p=0,0001). Сложные ассоциации множества связанных параметров подчеркивают различия между когортами с MCI и БА и, возможно, лежащую в основе метаболическую патологию, связанную с развитием ранних нарушений памяти [43]. Содержание ДНК, анеуплоидии, нейтральных липидов и p-tau не различалось при различном уровне когнитивного функционирования: при деменции, додементных когнитивных расстройствах, когнитивной норме. Уровень концентрации Aβ буккальных клеток коррелировал (p=0,001) с оценками по Краткой шкале оценки психического состояния [44]. Экспрессия мРНК p-tau выше у пациентов с деменцией по сравнению с когнитивно сохранными пожилыми (p<0,01). Более высокий процент иммунопозитивных клеток в группе пациентов с деменцией обнаружен по сравнению со здоровым контролем и группой пациентов с MCI (p<0,01). Обнаружена более высокое содержание p-tau и транскрипта tau в слизистой оболочке полости рта у пациентов с когнитивными нарушениями [48]. Прямой связи между изменениями в клетках буккального эпителия и нейродегенеративными болезнями не выявлено. На цитологический профиль клеток влияют другие факторы – образ жизни и сопутствующие заболевания. Выявлено большее количество кариолитических, микроядерных клеток, микроядер в БЭ у лиц со снижением когнитивных показателей от уровня преддеменции и ниже, чем у когнитвно здоровых пожилых. При болезни Паркинсона повышенный уровень микроядер в клетках буккального эпителия может быть связан с разрывом хромосом, а при БА – с ошибками расхождения хромосом [52]. Результаты цитоскопии БЭ указывают на наличие корреляционных связей между нарушением высших корковых психических функций (речи, гнозиса, праксиса), памяти и выраженностью кариопикноза, кариорексиса БЭ и патологией ротовой жидкости [53]. Активное изучение этапов и механизмов альцгеймеровской патологии тесно сопряжено с прогрессом в диагностическом процессе, результаты которого позволяют строить новые концептуальные модели болезни и расширять принципы коррекции БА.

В настоящем обзоре научных публикаций предпринята попытка систематизировать результаты лабораторных анализов клеток слизистой оболочки внутренней щечной поверхности и представить их в качестве доказательства взгляда на БА как на системную протеинопатию.

Концептуальной основой данного обзора является представление о том, что эпителиальные периферические ткани, имеющие эктодермальное происхождение, общее с головным мозгом, в процессе нормативного и патологического старения подвергаются изменениям, сходным с изменениями в церебральной ткани. Примером такой ткани является БЭ, который на ранних этапах эмбриогенеза развивается из того же зародышевого листка, что и мозговая трубка [55, 56]. В публикациях, которые подверглись настоящему анализу, выявлены следующие патологические паттерны БЭ у пациентов с БА и/или MCI: высокие уровни p-tau в эпителии слизистой оболочки полости рта; участие БЭ в системной протеинопатии при БА; ускорение синтеза белков старения и апоптоза в БЭ при БА; увеличение концентрации фосфорилированной формы гистонового белка γH2AX в ядрах БЭ при БА по сравнению с таковой при MCI и в когнитивно здоровом контроле; повышенное внутриклеточное содержание липидов в БЭ при БА; сильная отрицательная корреляция между содержанием ДНК в ядрах БЭ и содержанием внутриклеточного липида в БЭ у пациентов с БА; геномная нестабильность клеток БЭ у пациентов с БА; наличие микроядер (MN) в клетках щечного эпителия у пациентов с БА. Будучи проявлением геномной нестабильности, этот признак указывает на уменьшение регенеративной способности клеток; укорочение длины теломер ядер клеток щечного эпителия у пациентов с БА коррелирует с уменьшением длины теломер клеток гиппокампа, эритроцитов, лейкоцитов; изменение ядерно-цитоплазматического индекса, увеличение числа аномальных форм клеточных ядер в БЭ, нерегулярная форма ядер и диаметра клетки у пациентов с БА. Помимо этого найдены доказательства корреляции патологических изменений БЭ периферических и центральных тканей. В научных публикациях, подвергнутых нашему анализу, обнаружены статистические связи между патологией БЭ и снижением показателей когнитивных проб.

Вовлечение БЭ как периферической ткани в процесс патологического ускоренного старения, в том числе нейродегенеративного альцгеймеровского типа, показано в различных исследованиях. В частности выявлено участие поврежденного БЭ. в формировании медленно текущего инфекционного энцефалита, нейровоспаления [32]. Нарушение целостности эпителиального барьера облегчает попадание в кровоток инфекционного агента, в том числе патогенных или условно-патогенных компонентов собственной ротовой флоры, например Porphyromonasgingivalis, вклад которой в развитие медленной нейроинфекции доказательно обоснован [57, 58, 59, 60].

В отдельных исследованиях установлено, что уменьшение потребления холина в период внутриутробного развития способствует высокому амилоидообразованию в зрелом возрасте. У лиц с высоким риском БА выявлен высокий уровень p-tau в клетках щечного эпителия в раннем детстве, что подтверждено в исследованиях на животных моделях [48, 49]. Ранняя онтогенетическая общность, мезодермальное происхождение структур головного мозга и клеток слизистой полости рта из единого эктодермального зародышевого листка обусловливают вероятность схожих структурных изменений на позднем этапе онтогенеза, в том числе при дегенеративном процессе [61]. Клетки БЭ и гиппокампа при старении претерпевают схожую морфологическую трансформацию в виде укорочения теломер, интенсивного синтеза p-tau, повышенной экспрессии гиперфосфорилированной формы p-tau и Aβ [62]. При когнитивных расстройствах в клетках БЭ определяется снижение экспрессии ряда пептидов: Aβ, NF-kB, p-tau, клаудина и белка S100, которые являются плазменными белковыми маркерами нейродегенерации [63, 64].

В цитоплазме щечного эпителия обнаруживаются белки, прежде считавшиеся специфичными для нейрональных клеток [57]. Ряд авторов объясняют это общим эктодермальным происхождением ткани головного мозга и эпителия внутренней щечной поверхности. По мнению исследователей, это предполагает единство сценариев нормального и патологического старения клеток БЭ и гиппокампа, а также наличие в этих тканях одинаковых биомаркеров (высокая экспрессия гиперфосфорилированного p-tau, Aβ, укорочение теломер) [65]. Позиция авторов об общности механизмов патологического и нормального старения согласуется с предположением о том, что маркером некоторых системных церебральных заболеваний может быть периферическая ткань, имеющая с пораженной тканью мозга общее эмбриональное происхождение из одного зародышевого листка [66, 67].

Путем сопоставления гистопатологических находок в щечном эпителии с нарушенными показателями функции гиппокампа, подтвержденными нейропсихологически, исследователи пытаются установить параллели вовлеченности в патологический процесс при БА эпителиальной буккальной ткани [68]. Имеются доказательства вовлеченности БЭ в механизмы некоторых неврологических заболеваний и психических расстройств, что позволяет использовать ткань БЭ при изучении механизмов формирования этих расстройств [40]. Результаты исследований структуры различных биологических тканей при когнитивных расстройствах демонстрируют наличие в клетках БЭ таких же белковых изменений, как и в лимфоцитах крови, т.е. данные белковые маркеры в совокупности с иными патологическими находками доказательно указывают на наличие или риск нейродегенерации [69, 70]. В то же время не все исследователи выявляют значительную корреляцию между концентрацией p-tau в клетках слизистой оболочки полости рта и возрастом [61]. Вероятно, подверженность БЭ неспецифическому воздействию различных факторов может способствовать таким неоднородным результатам. На состояние БЭ влияет множество физиологических и патологических процессов, что, по мнению отдельных авторов, может свидетельствовать о запуске неспецифических патологических сценариев, отражающих митотические нарушения, обусловленные интоксикацией, неблагоприятными экологическими факторами, курением, заболеваниями полости рта, реакцией на зубопротезирование, возрастными изменениями в процессе биологического старения [71].

В настоящее время имеются примеры применения анализа БЭ в комбинации с нейропсихологическим методом у пациентов с БА, что позволяет точнее определить природу патологического процесса [72]. Например, результаты исследований показали более высокую концентрацию p-tau в клетках слизистой оболочки полости рта и СМЖ у пациентов с БА по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего возраста. При этом более высокий процент tau-положительных клеток эпителия внутренней поверхности щеки обнаружен у лиц с низким баллом по Краткой шкале оценки психического статуса [73].

Безусловно, прямые корреляционные сопоставления патологических находок в периферической и центральной ткани невозможны вследствие разных условий их функционирования и подверженности воздействиям различных факторов в течение жизни. Однако патологический параллелизм в БЭ и клетках мозговой ткани, общие патофизиологические звенья указывают на то, что при БА ткань БЭ вовлечена в единый патологический процесс. Это позволяет рассматривать БЭ как биомаркер альцгеймеровской патологии, а саму болезнь Альцгеймера как системную многофакторную протеинопатию с поражением периферических и центральной тканей. Эти данные подвергают сомнение традиционное представление о нейродегенеративных заболеваниях как об исключительно заболеваниях ЦНС и подчеркивают важность участия периферических тканей и органов в патогенезе БА. В предыдущих обзорах, посвященных «протеомному ландшафту» БА, также указывается на вовлечение периферических тканей в системный патологический процесс, но в отличие от настоящего обзора в них анализируются результаты экспериментальных исследований с участием лабораторных животных, а не клинический материал [74].

В противоположность предыдущим обзорам авторы настоящего исследования сосредоточились на анализе публикаций исследований, посвященных одной ткани – БЭ, что, безусловно, ограничивает доказательную позицию в отношении БА как системной протеинопатии. Методологическими ограничениями настоящего обзора является то, что не все из анализируемых нами публикаций посвящены результатам протеомных исследований, что делает выборку неоднородной. В ряде публикаций объем выборок был малочисленным, отсутствовало качественное описание методологии и описание результатов исследования. В нескольких работах значения коэффициента корреляции указывались как показатели причинно-следственной связи, выводы носили неполный характер. Вышеуказанные особенности настоящего обзора ограничивают валидность выводов о системной протеинопатии БА, оставляя ее в плоскости теоретической концепции, требующей дальнейшей разработки и доказательств на основе методологически четко построенных исследований.

Возможно, что именно протеомные исследования различных периферических тканей, а не только БЭ, позволят применять белки как надежный исследуемый материал со стойкой молекулярной структурой [75]. Это повышает диагностический потенциал протеомики при БА, а также дает возможность на основе протеомических исследований разрабатывать прогноз прогрессирования БА в процессе лечения, основываясь на концептуальном подходе к БА как системной протеинопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера представляется системной протеинопатией, при которой поражены центральная ткань головного мозга и периферические ткани. Результаты исследований указывают на определенные клеточные, биохимические и молекулярно-генетические особенности клеток БЭ у пациентов с БА. К ним относят, прежде всего, повышенную частоту цитологических аномалий, нарушенную экспрессию амилоида и гиперфосфорилированных p-tau, укорочение теломер и др. Для некоторых их них установлены диагностические характеристики, указывающие на вполне удовлетворительную клиническую ценность параметров БЭ. В связи с тем, что проведенные исследования по изучению потенциальных маркеров БА в БЭ пока еще остаются единичными, требуются дальнейшие исследования в этом направлении. На основании данного обзора можно считать, что наиболее информативным подходом в ранней диагностике является сочетанное определение экспрессии специфических нейробелков (Aβ и p-tau) и уровня фосфорилированных гистоновых белков (а возможно, и других генетических нарушений).

Использование современных молекулярно-биологических тестов позволяет выявить в БЭ типичные маркеры нейродегенеративного заболевания, т.е. БЭ может рассматриваться как биомаркер альцгеймеровской патологии. Включение оценки состояния БЭ в комплекс иных диагностических методов представляется перспективным способом приблизиться к разработке неинвазивного раннего маркера БА. Цитологическое исследование БЭ может быть использовано при реализации скрининга БА, поскольку использование БЭ как диагностического материала неинвазивно, экономично и информативно. Представленный обзор демонстрирует инновационный взгляд на нейродегенеративные заболевания, рассматривая их с точки зрения периферических протеинопатий, предлагая новые идеи и стратегии для профилактики и лечения этих заболеваний. При этом смена парадигмы с центральной на системную позволяет взглянуть на нейродегенерацию более комплексно, преодолеть ограниченность однобелковых теорий в молекулярной биологии и найти пути к более раннему обнаружению и лечению болезней.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненное исследование является обобщающим и носит обзорный характер. Клиническое исследование/испытание, связанное с людьми в качестве объектов, не проводилось, в связи с чем не требуется одобрения локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, Kirabali T, Krolak-Salmon P, Rossini PM, Ferretti MT, Lanman L, Santuccione Chadha A, van der Flier WM. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. Alzheimer's Dement. 2023 Feb;19(2):658-670. https://doi.org/10.1002/alz.12694. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35652476.
2. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Dement. 2013 Mar;9(2):208-45. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003. PMID: 23507120.
3. Lau SF, Wu W, Wong HY, Ouyang L, Qiao Y, Xu J, Lau JH, Wong C, Jiang Y, Holtzman DM, Fu AKY, Ip NY. The VCAM1-ApoE pathway directs microglial chemotaxis and alleviates Alzheimer's disease pathology. Nat Aging. 2023 Oct;3(10):1219-1236. https://doi.org/10.1038/s43587-023-00491-1. Epub

2023 Sep 21. PMID: 37735240; PMCID: PMC10570140.
4. Morris JK, Honea RA, Vidoni ED, Swerdlow RH, Burns JM. Is Alzheimer's disease a systemic disease? Biochim Biophys Acta. 2014 Sep;1842(9):1340-9. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.04.012. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24747741; PMCID: PMC4126236.
5. Floden AM, Sohrabi M, Nookala S, Cao JJ, Combs CK. Salivary Aβ Secretion and Altered Oral Microbiome in Mouse Models of AD. Curr Alzheimer Res. 2020;17(12):1133-1144. https://doi.org/10.2174/1567205018666210119151952. PMID: 33463464; PMCID: PMC8122496.
6. Jain M, Dhariwal R, Patil N, Ojha S, Tendulkar R, Tendulkar M, Dhanda PS, Yadav A, Kaushik P. Unveiling the molecular footprint: Proteome-based biomarkers for Alzheimer's disease. Proteomes. 2023 Oct 16;11(4):33. https://doi.org/10.3390/proteomes11040033. PMID: 37873875; PMCID: PMC10594437.
7. Ai X, Cao Z, Ma Z, Liu Q, Huang W, Sun T, Li J, Yang C. Proteomic analysis reveals physiological activities of aβ peptide for Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2024 Jul 30;25(15):8336. https://doi.org/10.3390/ijms25158336. PMID: 39125907; PMCID: PMC11313142.
8. Liao C, Xu J, Chen Y, Ip NY. Retinal dysfunction in Alzheimer's disease and implications for biomarkers. Biomolecules. 2021 Aug 16;11(8):1215. https://doi.org/10.3390/biom11081215. PMID: 34439882; PMCID: PMC8394950.
9. Toyli A, Shaik A, Zhao C, Chen QH, Sha Q, Zhou W. The heart-brain axis: unraveling the interconnections between cardiovascular and Alzheimer's diseases. Front Cardiovasc Med. 2025 Nov 24;12:1685461. https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1685461. PMID: 41367378; PMCID: PMC12682763.
10. Romani M, Sorrentino V, Oh CM, Li H, de Lima TI, Zhang H, Shong M, Auwerx J. NAD+ boosting reduces age-associated amyloidosis and restores mitochondrial homeostasis in muscle. Cell Rep. 2021 Jan 19;34(3):108660. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108660. PMID: 33472069; PMCID: PMC7816122.
11. Ullah R, Lee EJ. Advances in amyloid-β clearance in the brain and periphery: Implications for neurodegenerative diseases. Exp Neurobiol. 2023 Aug 31;32(4):216-246. https://doi.org/10.5607/en23014. PMID: 37749925; PMCID: PMC10569141.
12. Wu T, Chen L, Zhou L, Xu J, Guo K. Platelets transport β-amyloid from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models. Aging (Albany NY). 2021 Mar 5;13(5):7644-7659. https://doi.org/10.18632/aging.202662. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33668038; PMCID: PMC7993748.
13. Kulichikhin KY, Malikova OA, Zobnina AE, Zalutskaya NM, Rubel AA. Interaction of proteins involved in neuronal proteinopathies. Life (Basel). 2023 Sep 23;13(10):1954. https://doi.org/10.3390/life13101954. PMID: 37895336; PMCID: PMC10608209.
14. Yang J, Zhi W, Wang L. Role of tau protein in neurodegenerative diseases and development of its targeted drugs: A literature review. Molecules. 2024 Jun 13;29(12):2812. https://doi.org/10.3390/molecules29122812. PMID: 38930877; PMCID: PMC11206543.
15. Li W, Li HL, Wang JZ, Liu R, Wang X. Abnormal protein post-translational modifications induces aggregation and abnormal deposition of protein, mediating neurodegenerative diseases. Cell Biosci. 2024 Feb 12;14(1):22. https://doi.org/10.1186/s13578-023-01189-y. PMID: 38347638; PMCID: PMC10863199.
16. Marquez A, Guernsey LS, Frizzi KE, Cundiff M, Constantino I, Muttalib N, Arenas F, Zhou X, Lim SH, Ferdousi M, Ponirakis G, Silverdale M, Kobylecki C, Jones M, Marshall A, Malik RA, Jolivalt CG. Tau associated peripheral and central neurodegeneration: Identification of an early imaging marker for tauopathy. Neurobiol Dis. 2021 Apr;151:105273. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105273. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482356; PMCID: PMC7925437.
17. Vacchi E, Lazzarini E, Pinton S, Chiaro G, Disanto G, Marchi F, Robert T, Staedler C, Galati S, Gobbi C, Barile L, Kaelin-Lang A, Melli G. Tau protein quantification in skin biopsies differentiates tauopathies from alpha-synucleinopathies. Brain. 2022 Aug 27;145(8):2755-2768. https://doi.org/10.1093/brain/awac161. PMID: 35485527.
18. Corsini NS, Knoblich JA. Human organoids: New strategies and methods for analyzing human development and disease. Cell. 2022 Jul 21;185(15):2756-2769. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.051. PMID: 35868278.
19. Xu B, Lei X, Yang Y, Yu J, Chen J, Xu Z, Ye K, Zhang J. Peripheral proteinopathy in neurodegenerative diseases. Transl Neurodegener. 2025 Jan 16;14(1):2. https://doi.org/10.1186/s40035-024-00461-6. PMID: 39819742; PMCID: PMC11737199.
20. Wu Y, Ma B, Liu C, Li D, Sui G. Pathological Involvement of Protein Phase Separation and Aggregation in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Sep 23;25(18):10187. https://doi.org/10.3390/ijms251810187. PMID: 39337671; PMCID: PMC11432175.
21. Xie J, Gorlé N, Vandendriessche C, Van Imschoot G, Van Wonterghem E, Van Cauwenberghe C, Parthoens E, Van Hamme E, Lippens S, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. Low-grade peripheral inflammation affects brain pathology in the AppNL-G-Fmouse model of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol Commun. 2021 Oct 7;9(1):163. https://doi.org/10.1186/s40478-021-01253-z. PMID: 34620254; PMCID: PMC8499584.

22. Koszła O, Sołek P. Misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases: protein quality control machinery as potential therapeutic clearance pathways. Cell Commun Signal. 2024 Aug 30;22(1):421. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01791-8. PMID: 39215343; PMCID: PMC11365204.
23. Pils M, Dybala A, Schaffrath A, Rehn F, Kutzsche J, Blömeke L, Tusche M, Özdüzenciler P, Bujnicki T, Kraemer-Schulien V, Gramespacher H, Schmieschek MHT, Barbe MT, Onur OA, Fink GR, Tamgüney G, Bannach O, Willbold D. Elevated Aβ aggregates in feces from Alzheimer's disease patients: a proof-of-concept study. Alzheimers Res Ther. 2024 Oct 14;16(1):223. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01597-3. PMID: 39402637; PMCID: PMC11472473.
24. Bayer TA. Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? Eur Neuropsychopharmacol. 2015 May;25(5):713-24. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.007. Epub 2013 May 1. PMID: 23642796.
25. Lazarev VF, Alhasan BA, Guzhova IV, Margulis BA. "Proteinjury": a universal pathological mechanism mediated by cerebrospinal fluid in neurodegeneration and trauma. Front Cell Dev Biol. 2025 May 20;13:1593122. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1593122. PMID: 40463840; PMCID: PMC12130017.
26. Ochneva A, Zorkina Y, Abramova O, Pavlova O, Ushakova V, Morozova A, Zubkov E, Pavlov K, Gurina O, Chekhonin V. Protein misfolding and aggregation in the brain: common pathogenetic pathways in neurodegenerative and mental disorders. Int J Mol Sci. 2022 Nov 21;23(22):14498. https://doi.org/10.3390/ijms232214498. PMID: 36430976; PMCID: PMC9695177.
27. Schaich CL, Maurer MS, Nadkarni NK. Amyloidosis of the brain and heart: Two sides of the same coin? JACC Heart Fail. 2019 Feb;7(2):129-131. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.12.014. PMID: 30704604; PMCID: PMC6515925.
28. Rallis E, Grech VS, Lotsaris K, Tertipi N, Sfyri E, Kefala V. Skin and induced pluripotent stem cells as biomarkers for neurodegenerative diseases. Genes (Basel). 2024 Nov 25;15(12):1507. https://doi.org/10.3390/genes15121507. PMID: 39766775; PMCID: PMC11675334.
29. Hochuli AHD, Senegaglia AC, Selenko AH, Fracaro L, Brofman PRS. Dental pulp from human exfoliated deciduous teeth-derived stromal cells demonstrated neuronal potential: In vivo and in vitro studies. Curr Stem Cell Res Ther. 2021;16(5):495-506. https://doi.org/10.2174/1574888X16666210215160402. PMID: 33588741.
30. Klostermeier S, Li A, Hou HX, Green U, Lennerz JK. Exploring the skin brain link: Biomarkers in the skin with implications for aging research and Alzheimer's disease diagnostics. Int J Mol Sci. 2023 Aug 28;24(17):13309. https://doi.org/10.3390/ijms241713309. PMID: 37686115; PMCID: PMC10487444.
31. Bazarnyi VV, Mandra YV, Sidenkova AP, Polushina LG, Maksimova AY, Sementsova EA, Svetlakova EN, Nasretdinova NY, Kotikova AY. Age features of buccal epithelium in practically healthy people. Klin Lab Diagn. 2022 Jun 20;67(6):345-349. English. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349. PMID: 35749599.
32. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kharitonova MP, Meshchaninov VN, Melnik AA, Khilyuk DA. The state of the oral cavity in early diagnosis and predicting cognitive disorders. Adv Gerontol. 2022;35(3):418-428. PMID: 36169371 (in Russian).
33. Shetty DC, Wadhwan V, Khanna KS, Jain A, Gupta A. Exfoliative cytology: A possible tool in age estimation in forensic odontology. J Forensic Dent Sci. 2015 Jan-Apr;7(1):63-6. https://doi.org/10.4103/0975-1475.150321. PMID: 25709323; PMCID: PMC4330622.
34. Arredondo LF, Aranda-Romo S, Rodríguez-Leyva I, Chi-Ahumada E, Saikaly SK, Portales-Pérez DP, González-Amaro R, Salgado-Bustamante M, Enriquez-Macias L, Eng W, Norman RA, Jimenez-Capdeville ME. Tau Protein in oral mucosa and cognitive state: A cross-sectional study. Front Neurol. 2017 Oct 13;8:554. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00554. PMID: 29081764; PMCID: PMC5645496.
35. Hattori H, Matsumoto M, Iwai K, Tsuchiya H, Miyauchi E, Takasaki M, Kamino K, Munehira J, Kimura Y, Kawanishi K, Hoshino T, Murai H, Ogata H, Maruyama H, Yoshida H. The tau protein of oral epithelium increases in Alzheimer's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 Jan;57(1):M64-M70. https://doi.org/10.1093/gerona/57.1.m64.
36. Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. Mutagenesis. 2007 Nov;22(6):371-9. https://doi.org/10.1093/mutage/gem029. Epub 2007 Aug 20. PMID: 17709794.
37. Thomas P, O'Callaghan NJ, Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 2008 Apr;129(4): Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 2008 Apr;129(4):183-90. https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.12.004.
38. de Oliveira RM, Lia EN, Guimarães RM, Bocca AL, Cavalcante Neto FF, da Silva TA. Cytologic and cytometric analysis of oral mucosa in Alzheimer's disease. Anal Quant Cytol Histol. 2008 Apr;30(2):113-8. PMID: 18561748
39. Mathur S, Glogowska A, McAvoy E, Righolt C, Rutherford J, Willing C, Banik U, Ruthirakuhan M, Mai S, Garcia A. Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells identifies mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2014;39(1):35-48. https://doi.org/10.3233/JAD-130866.
40. François M, Leifert W, Hecker J, Faunt J, Martins R, Thomas P, Fenech M. Altered cytological

parameters in buccal cells from individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Cytometry A. 2014 Aug;85(8):698-708. https://doi.org/10.1002/cyto.a.22453.
41. Thomas P, Fenech M. Buccal cytome biomarkers and their association with plasma folate, vitamin B12 and homocysteine in Alzheimer's Disease. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2015;8(2):57-69. https://doi.org/10.1159/000435784.
42. Leifert WR, Nguyen T, Rembach A, Martins R, Rainey-Smith S, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay SL, François M, Fenech MF; Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study Research Group. Buccal Cell Cytokeratin 14 Correlates with Multiple Blood Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk. J Alzheimers Dis. 2015;48(2):443-52. https://doi.org/10.3233/JAD-150330. PMID: 26402008/
43. Leifert WR, Tuli JF, Francois M, Nguyen T, Rembach A, Rumble RL, Rainey-Smith S, Martins R, Fenech MF. Buccal cell cytokeratin 14 identifies mild cognitive impairment and Alzheimer' s disease in the AIBL study of aging. Curr Alzheimer Res. 2015;12(3):233-41. https://doi.org/10.2174/1567205012666150302154650. PMID: 25731627.
44. François M, Fenech MF, Thomas P, Hor M, Rembach A, Martins RN, Rainey-Smith SR, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay SL, Hill AF, Leifert WR, The Australian Imaging Biomarkers And Lifestyle Study Research Group. High content, multi-parameter analyses in buccal cells to identify Alzheimer's disease.. Curr Alzheimer Res. 2016;13(7):787-99. https://doi.org/10.2174/1567205013666160315112151. PMID:26975368.
45. Garcia A, Huang D, Righolt A, Righolt C, Kalaw MC, Mathur S, McAvoy E, Anderson J, Luedke A, Itorralba J, Mai S. Super-resolution structure of DNA significantly differs in buccal cells of controls and Alzheimer's patients. J Cell Physiol. 2017;232(9):2387-2395. https://doi.org/10.1002/jcp.25751
46. Garcia A, Mathur S, Kalaw MC, et al. Quantitative 3D Telomeric Imaging of Buccal Cells Reveals Alzheimer's Disease-Specific Signatures. Journal of Alzheimer's Disease. 2017;58(1):139-145. https://doi.org/10.3233/JAD-161169.
47. Зуев В.А., Линькова Н.С., Полякова В.О., Пальцева Е.М., Кветная Т.В., Куканова Е.О., Попучиев В.В. Aβ42 – перспективный неинвазивный маркер для прижизненной диагностики болезни Альцгеймера. Молекулярная медицина. 2017. Т. 15, № 1. С.24-27 Zuev VA, Linkova NS, Polyakova VO, Paltseva EM, Kvetnaya TV, Kukanova EO, Popuchiev VV. Aβ42 – a promising non-invasive marker for the intravital diagnosis of Alzheimer's disease. Molecular Medicine. 2017;15(1):24-27 (in Russian).
48. Arredondo LF, Aranda-Romo S, Rodríguez-Leyva I, Chi-Ahumada E, Saikaly SK, Portales-Pérez DP, González-Amaro R, Salgado-Bustamante M, Enriquez-Macias L, Eng W, Norman RA, Jimenez-Capdeville ME. Tau protein in oral mucosa and cognitive state: A cross-sectional study. Front Neurol. 2017 Oct 13;8:554. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00554. PMID: 29081764; PMCID: PMC5645496.
49. Kose Ozlece H, Findik Guvendi G, Huseyinoglu N, Ehi Y, Kivrak Y. Cytological and cytometric analysis of oral mucosa in patients with Alzheimer's and Parkinson Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:1901–1906. https://doi.org/10.2147/NDT.S157731.
50. Zuev VA, Dyatlova AS, Lin'kova NS, Kvetnaya TV. Expression of Aβ42, τ-Protein, p16, p53 in buccal epithelium: Prospects for use in the diagnostics of Alzheimer's disease and rate of aging. Bull Exp Biol Med. 2019;166(5):676–679. https://doi.org/10.1007/s10517-019-04416-0.
51. Siddiqui MS, Francois M, Rainey-Smith S, Martins R, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay LS, Fenech MF, Leifert WR. Evaluation of gammaH2AX in buccal cells as a molecular biomarker of DNA damage in Alzheimer's disease in the AIBL study of ageing. Life (Basel). 2020;10(8):141. https://doi.org/10.3390/life10080141.
52. Reimann H, Stopper H, Polak T, Lauer M, Herrmann MJ, Deckert J, Hintzsche H. Micronucleus frequency in buccal mucosa cells of patients with neurodegenerative diseases. Sci Rep. 2020 Dec 17;10(1):22196. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78832-y. PMID: 33335130; PMCID: PMC7747561.
53. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Селькина Е.О., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Ванькова Е.А. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 4. С. 550-557. Bazarny VV, Sidenkova AP, Rezaykin AV, Myakotnykh VS, Borovkova TA, Selkina EO, Polushina LG, Maksimova AYu, Vankova EA. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. Advances in Gerontology. 2021;34(4):550-557. https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007 (in Russian).
54. Paraskevaidi M., Karim S., Santos M, Lima K, Crean, S. The use of ATR-FTIR spectroscopy for the diagnosis of Alzheimer's disease using oral buccal cells. Applied Spectroscopy Review. 2023. November; 59(8):1021-1035. https://doi.org/10.1080/05704928.2023.2284283.
55. Grech VS, Lotsaris K, Kefala V, Rallis E. From skin to brain: Key genetic mediators. Associating Cutaneous Inflammation and Neurodegenerative Diseases. Genes. 2025; 16(12):1463. https://doi.org/10.3390/genes16121463.

56. Rehman B, Muzio MR. Embryology, Week 2-3. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
57. Li X, Kiprowska M, Kansara T, Kansara P, Li P. Neuroinflammation: A distal consequence of periodontitis. J Dent Res. 2022 Nov;101(12):1441-1449. https://doi.org/10.1177/00220345221102084.
58. Eslami M, Alibabaei F, Babaeizad A, Banihashemian SZ, Mazandarani M, Hoseini A, Ramezankhah M, Oksenych V, Yousefi B. The importance of gut microbiota on choline metabolism in neurodegenerative diseases. Biomolecules. 2024 Oct 23;14(11):1345. https://doi.org/10.3390/biom14111345.
59. Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Кветная Т.В., Полякова В.О., Кветной И.М. Молекулярные маркеры ранней диагностикиболезни Альцгеймера: перспективы исследованияв периферических тканях. Успехи геронтологии. 2017. Т. 30, 6,. С. 809-817. Paltsev MA, Zuev VA, Kozhevnikova EO, Linkova NS, Kvetnaia TV, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Molecular markers of Alzheimer disease early diagnostic: investigation perspectives of peripheral tissues. Adv Gerontol. 2017;30(6):809-817. PMID: 29608821 (in Russian).
60. Zhang X, Zhong M, Li Y, Wang H, Xi G, Wang F, Cheng C, Shi Y. Oral microbiota and central nervous system diseases: A review. Neuroprotection. 2025 Feb 9;3(1):79-94. https://doi.org/10.1002/nep3.75.
61. François M, Leifert W, Martins R, Thomas P, Fenech M. Biomarkers of Alzheimer's disease risk in peripheral tissues; focus on buccal cells. Curr Alzheimer Res. 2014;11(6):519-31. https://doi.org/10.2174/1567205011666140618103827. PMID: 24938500; PMCID: PMC4166904.
62. Migliore L, Coppedè F, Fenech M, Thomas P. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases. Mutagenesis. 2011;26(1):85-92. https://doi.org/10.1093/mutage/geq067
63. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. Alzheimers Res Ther. 2023 Oct 13;15(1):175. https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6.
64. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, Ceppi M. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. Mutat Res Rev Mutat Res. 2015;766:20–31. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002.
65. Bentz K, Molcanyi M, Hess S, Schneider A, Hescheler J, Neugebauer E, Schaefer U. Neural differentiation of embryonic stem cells is induced by signalling from non-neural niche cells. Cell Physiol Biochem. 2006;18(4-5):275-86. https://doi.org/10.1159/000097674.
66. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: sensitivity and specificity. BMJ.1994 308 (6943): 1552. https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1552.
67. Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Кветная Т.В., Полякова В.О., Кветной И.М. Молекулярные маркеры ранней диагностики болезни Альцгеймера: перспективы исследования в периферических тканях. Успехи геронтологии. 2018. Т. 8, № 2. С. 111-118. Paltsev MA, Zuev VA, Kozhevnikova EO, Linkova NS, Kvetnaia TV, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Molecular markers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: prospects for research in peripheral tissues. Advances in Gerontology. 2018;8(2):111-118. https://doi.org/10.1134/S2079057018020133 (in Russian).
68. Si Z, Sun L, Wang X. Evidence and perspectives of cell senescence in neurodegenerative diseases. Biomed Pharmacother. 2021 May;137:111327. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111327.
69. Paraskevaidi M, Allsop D, Karim S, Martin FL, Crean S. Diagnostic biomarkers for Alzheimer's disease using non-invasive specimens. J Clin Med. 2020;9(6):1673. https://doi.org/10.3390/jcm9061673.
70. Avramouli A, Vlamos P. Buccal mucosa biomarkers in Alzheimer's disease. Adv Exp Med Biol. 2020;1195:49-56. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_8.
71. Zizza A, Panico A, Grassi T, Recchia V, Grima P, De Giglio O, Bagordo F. Is telomere length in buccal or salivary cells a useful biomarker of exposure to air pollution? A review. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2022 Nov-Dec;883-884:503561. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.
72. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Базарный В.В., Мельник А.А., Уразаева А.Т., Хилюк Д.А. Диагностические возможности исследовании буккального эпителия у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 1 (114). С. 40-45. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Bazarnyy VV, Melnik AA, Urazaeva AT, Khilyuk DA. Diagnostic possibilities of studying buccal epithelium in the elderly with cognitive impairments. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;1(114):40-45. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-40-45 (in Russian).
73. Zhang X, Zhong M, Li Y, Wang H, Xi G, Wang F, Cheng C, Shi Y. Oral microbiota and central nervous system diseases: A review. Neuroprotection. 2025 Feb 9;3(1):79-94. https://doi.org/10.1002/nep3.75.
74. Jain AP, Sathe G. Proteomics landscape of Alzheimer's disease. Proteomes. 2021 Mar 10;9(1):13. https://doi.org/10.3390/proteomes9010013. PMID: 33801961; PMCID: PMC8005944.
75. Sukumaran P, Bahardin AA, Abdul Razak LH., Senik MH. Application of proteomics in Alzheimer's disease: A mini review. Malaysian J Medicine and Health Sciences. 2023;19(5), 317-330. https://doi.org/10.47836/mjmhs.v19i5.732.

Поступила в редакцию 25.06.2026
Утверждена к печати 14.09.2026

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., проф., директор Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Author ID Scopus 57222306349, 57200609568. ResearcherID AAO-7488-2020. SPIN-код РИНЦ 4813-8710. AuthorID РИНЦ 266767. ORCID iD 0000-0003-0966-9571. vlad-bazarny@yandex.ru

Мельник Алена Александровна, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Дик Карина Павловна, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yareptiloid@gmail.com

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AAH-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-код РИНЦ 3451-5677. Author ID РИНЦ 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

✉ Сиденкова Алёна Петровна, sidenkovs@mail.ru

UDC 576.32/.36:577.2:577.1:616.002(048.8)

For citation: Bazarnyy V.V., Melnik A.A., Dik K.P., Sidenkova A.P. Cytological, molecular-genetic, and biochemical studies of buccal epithelium in individuals with a neurodegenerative disease – Alzheimer's disease (systematic review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2026; 3 (132): 112-129. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-112-129

Cytological, molecular-genetic, and biochemical studies of buccal epithelium in individuals with a neurodegenerative disease – Alzheimer's disease (systematic review)

Bazarnyy V.V., Melnik A.A., Dik K.P., Sidenkova A.P.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Repin Street 3, 620128, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Proteomic P research findings indicate the expression of pathological proteins typical for neurodegenerative diseases in peripheral tissues. Tissues sharing a common embryonic origin with the brain—such as those of the epidermal-type epithelium – can serve as subjects for study of neurodegenerative processes. The epithelium of the inner cheek mucosa (buccal epithelium) is accessible for exfoliative cytology. **Objective**. To summarize published results from cytological, biochemical, and molecular-genetic laboratory studies of the buccal epithelium in patients with Alzheimer's disease. **Materials and Methods**. Scientific publications available in the eLibrary.ru and PubMed databases. Search date: January 2026. The search on eLibrary.ru used the keywords: biomarkers, buccal epithelium, Alzheimer's disease. PubMed searches used the following keyword combinations: biomarkers, buccal cells, Alzheimer's disease; oral mucosal epithelium, biomarkers, Alzheimer's disease; oral mucosa, Alzheimer's disease; oral epithelium, Alzheimer's disease; buccal cavity cells, oral cavity cells, Alzheimer's disease. This review included 20 comparative studies selected based on the criteria of methodology, representativeness, objectivity, applicability of results, and comprehensiveness of conclusions. Research findings indicated an increased frequency of cytological abnormalities, altered expression of amyloid and hyperphosphorylated p-tau, telomere shortening, and other changes in the buccal epithelial cells of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (MCI). Proteomic studies of various peripheral tissues, including buccal epithelium, provide a reliable source of material with a stable molecular structure; this enhances their diagnostic potential, grounded in a conceptual approach to the disease as a systemic proteinopathy.

Keywords: biomarkers, buccal epithelium, Alzheimer's disease, proteinopathy, proteomics.

Received June 25, 2026 Accepted September 14, 2026

Bazarnyy Vladimir V., D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. Author ID Scopus 57222306349, 57200609568. ResearcherID AAO-7488-2020. SPIN-code RSCI 4813-8710. AuthorID RSCI 266767. ORCID iD 0000-0003-0966-9571. vlad-bazarny@yandex.ru

Melnik Alena A., assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Dik Karina P., assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yarep-tiloid@gmail.com

Sidenkova Alena P., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AAH-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-code RSCI 3451-5677. AuthorID RSCI 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

✉ Sidenkova Alena P., sidenkovs@mail.ru