

УДК 616.311-611.018.21-616-008.9
ББК 28.706

М.Д. МАТВЕЕВА, Н.Н. ГОЛУБЦОВА

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ФИБРОБЛАСТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА И ВОЗРАСТА ЧЕЛОВЕКА

Ключевые слова: слизистая рта, фибробласты, пролиферация, старение, ожирение, недостаток нутриентов.

В данной статье представлен обзор литературы, посвященной пролиферации фибробластов слизистой оболочки полости рта в норме, у пожилых и при нарушениях пищевого статуса.

Цель обзора – обобщение данных мировой литературы об особенностях строения и регенерации слизистой оболочки ротовой полости и взаимосвязи этих процессов с возрастом и нарушениями пищевого статуса.

Слизистая оболочка полости рта является не только воротами для проникновения микроорганизмов, но и первичным барьером. Одна из основных способностей слизистой оболочки полости рта – регенеративная – выполняется за счет фибробластов, активно участвующих в процессе заживления ран. Фибробласты обладают необычными регенеративными способностями, а также могут дифференцироваться в клетки других типов при воздействии определенных условий, что свидетельствует об их высоком потенциале к многонаправленной дифференцировке. Являясь основными компонентами, которые создают новый внеклеточный матрикс соединительных тканей, они поддерживают метаболизм формирующейся ткани при повреждении. Фаза пролиферации при заживлении поврежденной слизистой оболочки начинается через несколько дней после ранения, длится до трех недель и характеризуется высокими уровнями секреции факторов роста. На процессы пролиферации фибробластов оказывают влияние как физиологические процессы, например старение, так и патологические процессы в организме – ожирение или недостаток питания.

Анализ литературных источников проводился на базах электронных библиотек научных публикаций: Pubmed, Google академия, Elibrary.ru. Поиск производился с помощью следующих ключевых слов: фибробласты, пролиферация, старение, ожирение, недостаток нутриентов. На сегодняшний день регенеративный потенциал фибробластов слизистой оболочки полости рта в контексте проблемы старения, а также при нарушениях пищевого статуса является обширной темой для дальнейших научных изысканий с перспективой практического применения полученных знаний.

Введение. На сегодняшний день ожирение является одним из основных факторов риска для здоровья населения и приводит к развитию хронических заболеваний различных органов и систем [29, 50]. Одновременно с этим происходит рост числа пациентов с недостаточностью питания, что отчасти связано со старением населения [70]. Понимание влияния данных процессов на регенеративный потенциал слизистой оболочки полости рта позволит улучшить качество оказываемой помощи пациентам с травмами слизистой различного генеза.

Цель обзора – обобщение данных мировой литературы об особенностях строения и регенерации слизистой оболочки ротовой полости и взаимосвязи этих процессов с возрастом и нарушениями пищевого статуса.

Проанализированы источники литературы научных электронных библиотек Pubmed, Google академия, Elibrary.ru с 2019 по 2025 г. В обзор включены источники, соответствующие теме данного обзора, поиск которых проходил с помощью следующих ключевых слов: фибробласты, пролиферация, старение, ожирение, недостаток нутриентов.

Строение слизистой оболочки полости рта. Слизистая оболочка полости рта является не только воротами для проникновения микроорганизмов, но и первичным барьером. Большая часть слизистой оболочки полости рта эмбриологически происходит из впячивания эктодермы [26]. Она состоит из многослойного плоского эпителия, подлежащей соединительной ткани, называемой собственной пластинкой, и подслизистой оболочки, которая находится на самом глубоком уровне. Последняя отсутствует в некоторых областях полости рта, где собственная пластинка слизистой оболочки напрямую связана с костью или мышцей [12, 55].

Различают жевательную, выстилающую и специализированную слизистую. Выстилающая слизистая оболочка полости рта (щека, дна ротовой полости) подвергается меньшему физическому воздействию и состоит из неороговевающего эпителия [55, 60]. Из-за минимального ороговения эти участки более подвержены воздействию окружающей среды. Особенно проницаемым является эпителий подъязычного пространства, которое покрыто тонким неороговевающим эпителием и имеет высокую васкуляризацию подслизистого слоя [23]. Толщина эпителия дна ротовой полости в среднем составляет 192 мкм, а толщина эпителия щека – 772 мкм [31]. Под эпителием находится слой соединительной ткани, состоящий из кровеносных сосудов, нервных окончаний, фибробластов, макрофагов, тучных клеток, волокон, воспалительных клеток, встроенных во внеклеточный матрикс, который обеспечивает эпителию структурную поддержку и доставку питательных веществ, необходимых для непрерывного обновления. Внеклеточный матрикс в основном состоит из коллагена I и III типов (в соотношении примерно 5:1) [12, 63, 67]. J.J.E. Choi et al. отмечают, что различные участки слизистой демонстрируют однонаправленную и многонаправленную сеть коллагеновых волокон, что влияет на механические свойства жевательной и выстилающей слизистой [17]. Подслизистый слой полости рта состоит из рыхлой соединительной ткани. Наличие подслизистого слоя зависит от области полости рта и напрямую связано с гибкостью прикрепления слизистой оболочки полости рта к нижележащим структурам [49].

Роль фибробластов в регенерации слизистой оболочки полости рта.

Одна из основных способностей слизистой оболочки полости рта – регенеративная, выполняется за счет фибробластов, активно участвующих в процессе заживления ран [51]. Фибробласты – один из наиболее распространенных типов клеток в организме человека и наиболее важный тип клеток в рыхлой соединительной ткани. Фибробласты обладают необычными регенеративными способностями, а также могут дифференцироваться в клетки других типов при воздействии определенных условий, что свидетельствует об их высоком потенциале к многонаправленной дифференцировке [49, 52]. Это возможно за счет того, что субпопуляции фибробластов происходят из разных линий эмбриональных клеток-предшественников [46]. На сегодняшний день условно выделяют следующие группы: фибробласты, ассоциированные с раком, фибробласты, ассоциированные с ранами, и фибробласты, ассоциированные с фиброзом тканей. В норме фибробласты, находящиеся в тканях, поддерживают структурную целостность соединительных тканей и других стромальных структур, секретировав многие компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, фибронектин, эластины и протеогликаны, и относятся к тремгистологическим линиям фибробластов (папиллярным, ретикулярным, гиподермальным). Фибробласты в патологических состояниях обычно обладают определенными

свойствами, такими как фиброгенные/нефиброгенные, воспалительные/иммуно-супрессивные, или проявляют признаки клеточного старения [54, 59]. Фенотип фибробластов слизистой оболочки полости рта имеет сходство с фибробластами эмбрионального типа: они активнее пролиферируют, быстрее заселяют раны и «репликативно моложе», чем дермальные фибробласты [2, 49]. Фибробласты полости рта в основном происходят из мезинхимальных клеток нервного гребня, в отличие от фибробластов кожи, которые происходят из мезодермы. Таким образом, они могут функционально отличаться и обладать свойствами стволовых клеток, способствуя быстрому заживлению слизистой оболочки [32, 35, 46, 49].

Фибробласты являются основными компонентами, которые создают новый внеклеточный матрикс соединительных тканей, обеспечивающих широкий спектр важнейших функций органов [51]. Вместе с кровоснабжением они поддерживают метаболизм формирующейся ткани при повреждении [13]. Фаза пролиферации при заживлении раны начинается через несколько дней после ранения, длится до трех недель и характеризуется высокими уровнями секреции факторов роста [60]. Эти факторы способствуют клеточной пролиферации и ангиогенезу. Один из них – рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – необходим для стимуляции миграции фибробластов к множественным компонентам внеклеточного матрикса по интегрин-зависимому пути. Экспрессия EGFR также необходима для миграции фибробластов, стимулируемой фактором роста тромбоцитов (PDGF), который является важным цитокином на начальной стадии заживления ран, в первую очередь способствуя пролиферации и миграции фибробластов, тем самым ускоряя восстановление тканей [53]. PDGF является мощным стимулятором фибробластов. Он состоит из пяти биологически активных белков, включая PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC, PDGF-DD и PDGF-AB [65]. В исследованиях M.V. Plikus et al. и J. Wang et al. было установлено, что PDGF-BB вызывает трансформацию фибробластов слизистой оболочки в миофибробласты посредством сигнального пути PDGFR- β /PI3K/AKT и способствует пролиферации, миграции и синтезу коллагена [51, 64].

Фактор роста фибробластов (FGF) ускоряет заживление ран, а также способствует ангиогенезу. FGF – это мощный митоген, играющий важную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов. FGF1 может способствовать агрегации и пролиферации фибробластов в месте повреждения и дифференцировке фибробластов в миофибробласты, стимулируя секрецию TGF- β поврежденными тканями, тем самым способствуя отложению внеклеточного матрикса и сокращению ран и, наконец, формированию грануляционной ткани [21, 35].

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играет роль на различных стадиях заживления ран, включая стимулирование пролиферации фибробластов, ингибирование воспаления и облегчение формирования внеклеточного матрикса [16, 18, 21, 34, 37]. Кроме того, TGF- β также играет роль в переходе от пролиферации к дифференцировке в клеточном цикле [9]. TGF- β вырабатывается на ранних стадиях заживления ран активированными макрофагами и нейтрофилами, которые действуют как хемотаксический и митогенный фактор [38]. Стимуляция трансгена TGF- β в слизистой оболочке полости рта приводит к усилению ангиогенеза, дифференцировке фибробластов слизистой оболочки полости рта, увеличивается их средняя скорость пролиферации, уменьшается

способность к сокращению. Повышение экспрессии TGF- β также может влиять на повышенную выработку коллагена фибробластами во время культивирования *in vitro* [13, 14, 36, 41, 45]. Фибробласты слизистой оболочки полости рта также характеризуются более высоким уровнем экспрессии фактора роста гепатоцитов и его наиболее значимой изоформы NK1, поэтому они более эффективно противостоят миофибробластной дифференцировке, вызванной TGF- β , приводящей к развитию фиброза при многих патологических состояниях, по сравнению с дермальными фибробластами [49, 54].

Таким образом, фибробласты являются клетками, обладающими высоким потенциалом к дифференцировке, и стимуляция их пролиферации приводит как к проявлению положительных свойств клеток – регенеративных, так и отрицательных – развитие фиброза. Но при определенных условиях – избыток или дефицит питательных веществ, биологическое старение организма – активность и пролиферативная функция фибробластов претерпевают изменения.

Влияние нарушений питания на фибробласты слизистой рта. На сегодняшний день ожирение является одним из основных факторов риска для здоровья населения, его растущая распространенность приводит к метаболическому синдрому, характеризующемуся абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией и дислипидемией [29, 50]. Число случаев ожирения среди взрослых, детей и подростков продолжает расти, особенно в промышленно развитых странах, однако оно не ограничивается этими областями. Недавнее исследование показало, что распространенность ожирения во всем мире составляет 39%, среди которых 30% составляют люди старше 18 лет [27, 39].

Одним из осложнений ожирения является хроническое воспаление, приводящее к фиброзу жировой ткани [20, 28, 33, 62, 71]. В ходе нескольких исследований была выявлена связь между ожирением и фиброзом миокарда [33, 62], фиброзом кожи [71], активацией синовиальных фибробластов у пациентов с остеоартритом [43]. Если говорить о коже, чье строение наиболее схоже со строением слизистой оболочки полости рта, то там механизм формирования фиброзной ткани заключается в следующем: диета с высоким содержанием жиров вызывает гиперпластический рост адипоцитов из дермальных предшественников [71]. За счет этого снижается пролиферация дермальных фибробластов [69] и происходит их переход из проадипогенной в профиброгенную фазу за счет секреции TGF- β зрелыми адипоцитами [71]. Все это ведет к отложению внеклеточного матрикса и коллагена [28]. В случае с влиянием ожирения на слизистую оболочку полости рта известно, что у пациентов с избытком нутриентов в пищевом рационе повышается риск развития пародонтита [40].

Наряду с избыточностью нутриентов ее недостаточность также оказывает значительное влияние на ткани. Недоедание, согласно определению ВОЗ, – это состояние, при котором наблюдается дисбаланс между потреблением энергии и питательных веществ и конкретными потребностями организма в росте и поддержании его функций. По данным ВОЗ, недоедание или неполноценное питание является самой серьезной глобальной угрозой здоровью, от которой зависят многие другие локальные заболевания [48]. В последние годы распространенность недоедания во всем мире растет из-за старения населения и увеличения числа возрастных патологий. Недавний метаанализ, в котором приняли участие более 110 000 пожилых людей, показал, что уровень недоедания может составлять от 6% до 29,4% в зависимости от условий оказания медицинской помощи [19].

Помимо влияния на развитие заболеваний, недоедание является распространенным фактором риска, который может способствовать нарушению заживления ран. Активность фибробластов напрямую зависит от дефицита белка и энергии, которые могут ее снижать на пролиферативной и ремоделирующей фазах заживления тканей, замедляя ангиогенез и уменьшая образование коллагена [10]. Т. Yamane et al. выяснили, что толщина грануляционной ткани, состоящей в основном из дермальных фибробластов, и иммуногистохимическое окрашивание Ki-67 были значительно снижены у крыс, получавших безбелковую диету [69].

Во многих исследованиях уделяется внимание как клиническим проявлениям нарушений пищевого статуса на слизистую оболочку полости рта [6, 11, 44, 57, 61], так и взаимосвязи с микробиотой [24, 44]. Вопрос же участия нарушений пищевого статуса в регуляции пролиферативной способности фибробластов слизистой оболочки полости рта пока остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Влияние возраста на пролиферацию фибробластов слизистой рта. Как упоминалось ранее, рост числа пациентов с недостаточностью питания связан со старением населения, поэтому необходимо рассмотреть его влияние как на организм в целом, так и на состояние слизистой оболочки полости рта. Старение – это сложный процесс, приводящий к ухудшению функционирования тканей и органов. Это явление обусловлено множеством внутренних и внешних факторов, которые приводят клетки в состояние необратимой остановки роста, известное как старение [70].

Репаративное старение – это состояние, при котором деление и размножение соматических клеток прекращается, а экспрессия ингибиторов, циклин-зависимых киназ, таких как p16 и p21, усиливается, при этом происходит необратимая остановка роста, вызванная сигналами стресса, такими как укорочение теломер, окислительное повреждение, опухолевые факторы (TGF- β и TNF- α), активация онкогенов и гипоксия [3, 22, 42, 58]. Ряд процессов старения запускается накоплением избыточного количества активных форм кислорода, что приводит к накоплению стареющих фибробластов [72]. Y. Kang et al. в исследовании десны индуцировали модель старения при помощи перекиси водорода [30].

Стареющие клетки обладают общими характеристиками, в том числе постоянством клеточного цикла, увеличением и уплощением клеток, образованием гетерохроматических фокусов, связанных со старением [22]. J. Pérez et al. в клетках слизистой оболочки десны позднего пассажа наблюдали изменения, совместимые с клеточным старением, в том числе увеличение размера клеток, снижение их пролиферации, окрашивание SA-бета-гала, фосфорилированного H2Ax и повышение уровня мРНК p16 и p21 [47].

С возрастом общее количество фибробластов уменьшается примерно на 30%, при этом увеличивается доля стареющих клеток, которые обладают способностью вызывать и ускорять возрастную дисфункцию других клеток и даже вызывать системное воспаление [70]. В недавнем исследовании S. Atkuru et al. провели неинвазивную многофотонную визуализацию, которая показала, что молодые фибробласты образуют толстую переплетенную сеть коллагеновых волокон, в то время как стареющие фибробласты образуют тонкие и линейно расположенные коллагеновые волокна [5]. Стареющие фибробласты повышают потенциал дифференцировки в адипоциты и понижают способность синтезировать проколлаген I типа на 68%, а уровень коллагеназы MMP1,

разрушающей коллаген, повышается, что приводит к разрушению внеклеточного матрикса, снижению эластичности, повышенной хрупкости сосудов и уязвимости тканей к механическим воздействиям [7, 15]. Это говорит о том, что стареющие фибробласты обладают нефиброгенным фенотипом [54]. I. Vadi et al. в исследовании на мышах обнаружили взаимосвязь высокожировой диеты с количеством старых фибробластов, т.е. диетическое вмешательство, предположительно, может способствовать замедлению процесса старения кожи [8].

На сегодняшний день возрастные изменения фибробластов кожи изучены больше, чем фибробластов слизистой оболочки полости рта. Достоверно известно, что нарушение метаболизма внеклеточного матрикса стареющими клетками приводит к старению кожи. С возрастом количество матрикса уменьшается, что приводит к потере эластичности тканей, замедлению заживления ран и изменениям морфологии поверхности кожи [58]. Новая гипотеза старения кожи предполагает, что в основном старение фибробластов приводит к ухудшению состояния кожи и ее старению из-за необратимого прекращения пролиферации и усиленного высвобождения секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP). SASP посредством хемокинов и провоспалительных факторов вызывает хроническое воспаление, снижает пролиферацию из-за нарушения высвобождения необходимых факторов роста и усиливает разрушение внеклеточного матрикса соединительной ткани за счет усиленной активации протеолитических ферментов, в том числе матриксных металлопротеиназ [68].

Если говорить о заживлении тканей, каждая фаза этого процесса претерпевает возрастные изменения, включая повышенную агрегацию тромбоцитов, повышенную секрецию медиаторов воспаления, позднюю лимфоцитарную инфильтрацию, снижение секреции фактора роста и снижение скорости обновления коллагена [39]. Возрастное увеличение содержания TGF- β в фибробластах связано с возрастным уменьшением их числа и пролиферативной активности в дерме. Происходящее с возрастом снижение содержания TGF- β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы связано с возрастным уменьшением их числа [1]. Zhiran Zou et al. провели секвенирование однонуклеотидной РНК кожи век человека у здоровых людей разного возраста и выяснили, что по мере увеличения возраста исследуемых значительно повышался уровень цитокинов, в то время как гены, регулирующие структуры внеклеточного матрикса и пролиферацию клеток, были подавлены [72]. В другом сравнительном исследовании фибробласты доноров 50–70 лет показали значительное снижение клеточной пролиферации, миграции, активации и ремоделирования коллагена по сравнению с первичными фибробластами доноров 15–25 лет [56].

Возвращаясь к слизистой ротовой полости, независимое исследование показало, что фибробласты слизистой оболочки полости рта человека более склонны к экспрессии гликопротеинов и факторов транскрипции, которые способствуют ангиогенезу, миграции и пролиферации клеток, и менее склонны к экспрессии маркеров старения, чем фибробласты дермы человека [25]. Учитывая полученные данные, регенеративный потенциал фибробластов слизистой оболочки полости рта в аспекте старения является обширной темой для дальнейших научных изысканий с перспективой практического применения полученных знаний.

Вывод. Обзор литературных данных подтверждает, что пролиферативная активность фибробластов претерпевает изменения как при биологическом старении организма, так и в случае нарушения пищевого статуса. На сегодняшний день недостаточно изучена корреляция между указанными процессами в пределах слизистой оболочки рта, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Гунин А.Г., Голубцова Н.Н. Трансформирующий фактор роста - β (TGF- β) в коже человека в процессе старения // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32, № 1-2. С. 12–19.
2. Шмакова Т.В., Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих // Клиническая и экспериментальная морфология. Т. 8, № 2. 2019. С. 5–11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.
3. Alexakou E., Bakopoulou A., Apatzidou D.A. et al. Biological Effects of "Inflammageing" on Human Oral Cells: Insights into a Potential Confounder of Age-Related Diseases. *J. Mol Sci.*, 2023, vol. 25(1), p. 5. DOI: 10.3390/ijms25010005.
4. Algra Y., Haverkort E., Kok W. et al. The Association between Malnutrition and Oral Health in Older People: A Systematic Review. *Nutrients*, 2021, vol. 13(10), 3584. DOI: 10.3390/nu13103584.
5. Atkuru S., Muniraj G., Sudaharan T. et al. Cellular ageing of oral fibroblasts differentially modulates extracellular matrix organization. *J. Periodontal Res.*, 2021, vol. 56(1), pp. 108–120. DOI: 10.1111/jre.12799.
6. Azzolino D., Passarelli P.C., De Angelis P. et al. Poor Oral Health as a Determinant of Malnutrition and Sarcopenia. *Nutrients*, 2019, vol. 11(12), 2898. DOI: 10.3390/nu11122898.
7. Bâbtaş A.M., Vesa Ş.C., Boşca B.A. et al. High-Frequency Ultrasound Assessment of Skin and Oral Mucosa in Metabolic Syndrome Patients-A Cross-Sectional Study. *J. Clin Med.*, 2021, vol. 10(19), 4461. DOI: 10.3390/jcm10194461.
8. Badi I. The curious case of dermal fibroblasts: cell identity loss may be a mechanism underlying cardiovascular aging. *Cardiovasc Res.*, 2019, vol. 115(3), pp. 24–25. DOI: 10.1093/cvr/cvz012.
9. Bagio D.A., Lestari N.A., Putra W.A. et al. The effect of hyaluronic acid conditioned media on hDPSCs differentiation through CD44 and transforming growth factor- β 1 expressions. *J. Adv Pharm Technol Res.*, 2023, vol. 14(2), pp. 89–93. DOI: 10.4103/japtr.japtr_649_22.
10. Barchitta M., Maugeri A., Favara G. et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *J. Mol Sci.*, 2019, vol. 20(5), 1119. DOI: 10.3390/ijms20051119.
11. Benahmed A., Gasmî A., Doşa A. et al. Association between the gut and oral microbiome with obesity. *Anaerobe*, 2021, vol. 70, 102248. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102248.
12. Bhoopathi V., Wells C., Ramos-Gomez F. et al. Difficulty with Oral Health Complications in Adolescents with Developmental Disability and Obesity. *JDR Clin Trans Res*, 2023, vol. 8(3), pp. 276–286. DOI: 10.1177/23800844221090447.
13. Brizuela M., Winters R. Histology, Oral Mucosa. Stat Pearls Publishing, 2023, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115>.
14. Bryja A., Latosiński G., Jankowski M. et al. Transcriptomic and Morphological Analysis of Cells Derived from Porcine Buccal Mucosa-Studies on an In Vitro Model. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 11(1), p. 15. DOI: 10.3390/ani11010015.
15. Bryja A., Sujka-Kordowska P., Konwerska A. et al. New Gene Markers Involved in Molecular Processes of Tissue Repair, Response to Wounding and Regeneration Are Differently Expressed in Fibroblasts from Porcine Oral Mucosa during Long-Term Primary Culture. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 10(11), 1938. DOI: 10.3390/ani10111938.
16. Chen S.D., Chu C.Y., Wang C.B. et al. Integrated-omics profiling unveils the disparities of host defense to ECM scaffolds during wound healing in aged individuals. *Biomaterials*, 2024, vol. 311, 122685. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122685.
17. Chen Y., Huang X., Liu A. et al. Lactobacillus Reuteri Vesicles Regulate Mitochondrial Function of Macrophages to Promote Mucosal and Cutaneous Wound Healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, vol. 11(24), e2309725. DOI: 10.1002/advs.202309725.
18. Choi J.J.E., Zwirner J., Ramani R.S. et al. Mechanical properties of human oral mucosa tissues are site dependent: A combined biomechanical, histological and ultrastructural approach. *Clin Exp Dent Res.*, 2020, vol. 6(6), pp. 602–611. DOI: 10.1002/cre2.305.
19. Cialdai F., Risaliti C., Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2022, vol. 10, 958381. DOI: 10.3389/fbioe.2022.958381.
20. de Sire A., Ferrillo M., Lippi L. et al. Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), 982. DOI: 10.3390/nu14050982.
21. Farah H., Wijesinghe S.N., Nicholson T. et al. Metatypes in Synovial Fibroblasts and Synovial Fluid in Hip Osteoarthritis Patients Support Inflammatory Responses. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(6), 3266. DOI: 10.3390/ijms23063266.
22. Farooq M., Khan A.W., Kim M.S. et al. The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells*, 2021, vol. 10(11), 3242. DOI: 10.3390/cells10113242.
23. Furukawa M., Matsuda K., Aoki Y. et al. Analysis of senescence in gingival tissues and gingival fibroblast cultures. *Clin Exp Dent Res.*, 2022, vol. 8(4), pp. 939–949. DOI: 10.1002/cre2.581.
24. Gaffen S.L., Moutsopoulos N.M. Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Sci Immunol.*, 2020, vol. 5(43), eaau4594. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau4594.
25. Gomes R.N., Manuel F., Nascimento D.S. The bright side of fibroblasts: molecular signature and regenerative cues in major organs. *NPJ Regen Med.*, 2021, vol. 6(1), p. 43. DOI: 10.1038/s41536-021-00153-z.

26. Gupta S., Jawanda M.K. Oral submucous fibrosis: An overview of a challenging entity. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.*, 2021, vol. 87(6), p. 768–777. DOI: 10.25259/IJDVL_371_20.
27. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *J. Cardiovasc Dis.*, 2021, vol. 11(4), pp. 504–529.
28. Jang J.H., Sung J.H., Huh J.Y. Diverse Functions of Macrophages in Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Bridging Inflammation and Metabolism. *Immune Netw.*, 2025, vol. 25(1), p. 12. DOI: 10.4110/in.2025.25.e12.
29. Kai-Yi Li, Chun-Lei Li, Hong Hua et al. Potential relationship of dyslipidemia with dietary patterns in oral lichen planus patients-A case-control study. *Journal of Dental Sciences*, 2023, vol. 18, pp. 1638–1644. DOI: 10.1016/j.jds.2023.01.006.
30. Kang Y., Yang R., Wei Z. et al. Phenytoin sodium-ameliorated gingival fibroblast aging is associated with autophagy. *J. Periodontol Res.*, 2020, vol. 55(5), pp. 642–650. DOI: 10.1111/jre.12750.
31. Kesserwani G.W., de Oliveira N.C., de Oliveira T.C. et al. The potential impact of vegetarian diet on the oral mucosa: A preliminary cytopathological study. *J. Formos Med Assoc.*, 2022, vol. 121(4), pp. 824–831. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.08.028.
32. Ko K.I., DerGarabedian B.P., Chen Z. et al. Distinct fibroblast progenitor subpopulation expedites regenerative mucosal healing by immunomodulation. *J. Exp Med.*, 2023, vol. 220(3), e20221350. DOI: 10.1084/jem.20221350.
33. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(8), 4195. DOI: 10.3390/ijms23084195.
34. LeBleu V.S., Neilson E.G. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *J. FASEB*, 2020, vol. 34(3), pp. 3519–3536. DOI: 10.1096/fj.201903188R.
35. Li X., Li N., Wang Y. et al. Research Progress of Fibroblasts in Human Diseases. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(11), 1478. DOI: 10.3390/biom14111478.
36. Liu J., Li F., Liu B. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit transforming growth factor- β 1-induced collagen synthesis in oral mucosal fibroblasts. *Exp Ther Med.*, 2021, vol. 22(6), 1419. DOI: 10.3892/etm.2021.10854.
37. Liu X., Teng Y., Li H. et al. Identification of IGF2 promotes skin wound healing by co-expression analysis. *J. Wound*, 2024, vol. 21(4), e14862. DOI: 10.1111/iwj.14862.
38. Marconi G.D., Fonticoli L., Rajan T.S. et al. Transforming Growth Factor-Beta1 and Human Gingival Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation: Molecular and Morphological Modifications. *Front Physiol.*, 2021, vol. 12, 676512. DOI: 10.3389/fphys.2021.676512.
39. Martu M.A., Maftel G.A., Luchian I. et al. Wound healing of periodontal and oral tissues: Part II—Patho-physiological conditions and metabolic diseases. *J. Oral Rehabil.*, 2020, vol. 12(4), pp. 30–40.
40. Memmert S., Damanaki A., Nogueira A.V.B. et al. Regulation of tyrosine hydroxylase in periodontal fibroblasts and tissues by obesity-associated stimuli. *Cell Tissue Res.*, 2019, vol. 375(3), pp. 619–628. DOI: 10.1007/s00441-018-2941-8.
41. Meng Z., Yang T., Liu D. Type-2 epithelial-mesenchymal transition in oral mucosal nonneoplastic diseases. *Front Immunol.*, 2022, vol. 13, 1020768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1020768.
42. Mycielska M.E., James E.N., Parkinson E.K. Metabolic Alterations in Cellular Senescence: The Role of Citrate in Ageing and Age-Related Disease. *J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(7), 3652. DOI: 10.3390/ijms23073652.
43. Nanus D.E., Wijesinghe S.N., Pearson M.J. et al. Regulation of the Inflammatory Synovial Fibroblast Phenotype by Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Long Noncoding RNA in Obese Patients With Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, vol. 72(4), pp. 609–619. DOI: 10.1002/art.41158.
44. Negrini T.C., Carlos I.Z., Duque C. et al. Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Front Oral Health*, 2021, vol. 2, 697428. DOI: 10.3389/froh.2021.697428.
45. Nikoloudaki G., Creber K., Hamilton D.W. Wound healing and fibrosis: a contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *J. Physiol Cell Physiol.*, 2020, vol. 318(6), pp. 1065–1077. DOI: 10.1152/ajpcell.00035.2020.
46. Nikoloudaki G., Hamilton D.W. Assessing the fate and contribution of Foxd1-expressing embryonic precursors and their progeny in palatal development, homeostasis and excisional repair. *Sci Rep.*, 2024, vol. 14(1), 4969. DOI: 10.1038/s41598-024-55486-8.
47. Páez J., Hernández R., Espinoza J. et al. Uncoupled inflammatory, proliferative, and cytoskeletal responses in senescent human gingival fibroblasts. *J. Periodontol Res.*, 2020, vol. 55(3), pp. 432–440. DOI: 10.1111/jre.12727.
48. Patini R., Favetti Giaquinto E., Gioco G. et al. Malnutrition as a Risk Factor in the Development of Oral Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Nutrients*, 2024, vol. 16(3), p. 360. DOI: 10.3390/nu16030360.
49. Pereira D., Sequeira I. A Scarless Healing Tale: Comparing Homeostasis and Wound Healing of Oral Mucosa With Skin and Oesophagus. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, 682143. DOI: 10.3389/fcell.2021.682143.

50. Pérez-González A., Suárez-Quintanilla J.A., Otero-Rey E. et al. Association between xerostomia, oral and general health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2021, vol. 26(6), pp. 762–769. DOI: 10.4317/medoral.24731.
51. Plikus M.V., Wang X., Sinha S. et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 3852–3872. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.024.
52. Ravishankar B., Madhavi B.V., Kalagara A. et al. Clinical and pathological correlation of P53 expression in oral cancers. *Pathol Res Pract.*, 2024, vol. 253, 155071. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155071.
53. Rujirachotiwat A., Suttamanatwong S. Curcumin Promotes Collagen Type I, Keratinocyte Growth Factor-1, and Epidermal Growth Factor Receptor Expressions in the In Vitro Wound Healing Model of Human Gingival Fibroblasts. *J. Dent.*, 2021, vol. 15(1), pp. 63–70. DOI: 10.1055/s-0040-1715781.
54. Salminen A. The plasticity of fibroblasts: A forgotten player in the aging process. *Ageing Res Rev.*, 2023, vol. 89, 101995. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101995.
55. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(15), 7821. DOI: 10.3390/ijms22157821.
56. Serrano-Lopez R., Morandini A.C. Fibroblasts at the curtain call: from ensemble to principal dancers in immunometabolism and inflammaging. *J. Appl Oral Sci.*, 2023, vol. 31, e20230050. DOI: 10.1590/1678-7757-2023-0050.
57. Taghat N., Lingström P., Mossberg K. et al. Oral health by obesity classification in young obese women – a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.*, 2022, vol. 80(8), pp. 596–604. DOI: 10.1080/00016357.2022.2063942.
58. Takaya K., Asou T., Kishi K. Aging Fibroblasts Adversely Affect Extracellular Matrix Formation via the Senescent Humoral Factor Ependymin-Related Protein 1. *Cells*, 2022, vol. 11(23), 3749. DOI: 10.3390/cells11233749.
59. Talbott H.E., Mascharak S., Griffin M. et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*, 2022, vol. 29(8), pp. 1161–1180. DOI: 10.1016/j.stem.2022.07.006.
60. Toma A.I., Fuller J.M., Willett N.J. et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.*, 2021, vol. 236, pp. 17–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.003.
61. Tôrres L.H.N., De Marchi R.J., Hilgert J.B. et al. Oral health and Obesity in Brazilian elders: A longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 2020, vol. 48(6), pp. 540–548. DOI: 10.1111/cdoe.12566.
62. Tuleta I., Hanna A., Humeres C. et al. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovasc Res.*, 2024, vol. 120(16), pp. 2047–2063. DOI: 10.1093/cvr/cvae210.
63. Waasdorp M., Krom B.P., Bikker F.J. et al. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules*, 2021, vol. 11(8), 1165. DOI: 10.3390/biom11081165.
64. Wang J., You J., Gong D. et al. PDGF-BB induces conversion, proliferation, migration, and collagen synthesis of oral mucosal fibroblasts through PDGFR- β /PI3K/ AKT signaling pathway. *Cancer Biomark.*, 2021, vol. 30(4), pp. 407–415. DOI: 10.3233/CBM-201681.
65. Wen D., Zhang H., Zhou Y. et al. MicroRNA-503 Suppresses Oral Mucosal Fibroblast Differentiation by Regulating RAS/RAF/MEK/ERK Signaling Pathway. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(10), 1259. DOI: 10.3390/biom14101259.
66. Wertz P.W. Roles of Lipids in the Permeability Barriers of Skin and Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(10), 5229. DOI: 10.3390/ijms22105229.
67. Williams D.W., Greenwell-Wild T., Brenchley L. et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 4090–4104. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.013.
68. Wlaschek M., Maity P., Makrantonaki E. et al. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *J. Invest Dermatol.*, 2021, vol. 141(4S), pp. 985–992. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.010.
69. Yamane T., Shimura M., Konno R. et al. Wound fluid of rats fed protein-free diets delays wound healing through the suppression of the IGF-1/ERK(1/2) signaling pathway. *Mol Cell Biochem.*, 2019, vol. 452(1-2), pp. 177–185. DOI: 10.1007/s11010-018-3423-8.
70. Zhang J., Yu H., Man M.Q. et al. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell*, 2024, vol. 23(2), e14054. DOI: 10.1111/acer.14054.
71. Zhang L.J., Guerrero-Juarez C.F., Chen S.X. et al. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors. *Sci Transl Med.*, 2021, vol. 13(577), eabb5280. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5280.
72. Zou Z., Long X., Zhao Q. et al. A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging. *DevCell.*, 2021, vol. 56(3), pp. 383–397. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.11.002.

МАТВЕЕВА МАРИЯ ДМИТРИЕВНА – старший преподаватель кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (masha_matveyeva@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>; SPIN: 1521-4091).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0946-1333>; SPIN: 5451-9030).

Mariya D. MATVEEVA, Natalya N. GOLUBTSOVA

FEATURES OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF FIBROBLASTS IN THE ORAL MUCOSA DEPENDING ON BODY WEIGHT AND AGE IN HUMANS ARE SHOWN**Key words:** oral mucosa, fibroblasts, proliferation, aging, obesity, lack of nutrients.

This article provides a review of the literature on proliferation of fibroblasts in the oral mucosa in the normal condition, in the group of the elderly and those with eating disorders.

The purpose of the review is to summarize data from the world literature on structural and regeneration features of the oral mucosa and the relationship of these processes with age and nutritional status disorders.

The oral mucosa is not only a gateway for penetration of microorganisms, but also a primary barrier. One of the main properties of the oral mucosa, regenerative one, is performed by fibroblasts, which are actively involved in the wound healing process. Fibroblasts have unusual regenerative abilities and can also take derivative into other types of cells when exposed to certain conditions, which indicates their high potential for multidirectional differentiation. Being the main components that create a new extracellular matrix of connective tissues, they support metabolism of the tissue being formed in case of damage. The proliferation phase during mucosal lesions healing begins a few days after injury, lasts up to three weeks and is characterized by high levels of secretion of growth factors. The processes of fibroblast proliferation are influenced by both physiological processes, such as aging, and pathological processes in the body such as obesity or malnutrition.

The analysis of literary sources was carried out on the databases of electronic libraries of scientific publications: PubMed, Google Academy, Elibrary.ru. The search was performed using the following Key words: fibroblasts, proliferation, aging, obesity, lack of nutrients. To date, the regenerative potential of fibroblasts contained in the oral mucosa in the context of the problem of aging, as well as in cases of eating disorders, is an extensive topic for further scientific research with the prospect of practical application of the knowledge gained.

The analysis of literary sources was carried out on the databases of electronic libraries of scientific publications: PubMed, Google Academy, Elibrary.ru. The search was conducted using the following Key words: fibroblasts, proliferation, aging, obesity, lack of nutrients. To date, the regenerative potential of fibroblasts of the oral mucosa in the aspect of aging and nutritional status disorders is an extensive topic for further scientific research with the prospect of practical application of the knowledge gained.

References

1. Gunin A.G., Golubtsova N.N. Transformiruyushchii faktor rosta $-\beta$ (TGF- β) v kozhe cheloveka v protsesse stareniya [Transforming growth factor- β (TGF- β) in human skin during aging]. *Uspekhi gerontologii*, 2019, no. 32(1-2), pp. 12–19.
2. Shmakova T.V., Kananykhina E.Yu., Bol'shakova G.B. Kletochnye mekhanizmy bezrubtsovogo zzhivleniya kozhi mlekopitayushchikh [Cellular mechanisms of scarless healing of the mammal skin]. *Kliniches kaya i eksperimental'nayamorfologiya*, 2019, no. 8(2), pp. 5–11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.
3. Alexakou E., Bakopoulou A., Apatzidou D.A. et al. Biological Effects of "Inflammageing" on Human Oral Cells: Insights into a Potential Confounder of Age-Related Diseases. *J. Mol Sci.*, 2023, vol. 25(1), p. 5. DOI: 10.3390/ijms25010005.
4. Algra Y., Haverkort E., Kok W. et al. The Association between Malnutrition and Oral Health in Older People: A Systematic Review. *Nutrients*, 2021, vol. 13(10), 3584. DOI: 10.3390/nu13103584.
5. Atkuru S., Muniraj G., Sudhaharan T. et al. Cellular ageing of oral fibroblasts differentially modulates extracellular matrix organization. *J. Periodontal Res.*, 2021, vol. 56(1), pp. 108–120. DOI: 10.1111/jre.12799.
6. Azzolino D., Passarelli P.C., De Angelis P. et al. Poor Oral Health as a Determinant of Malnutrition and Sarcopenia. *Nutrients*, 2019, vol. 11(12), 2898. DOI: 10.3390/nu11122898.
7. Băbta A.M., Vesa Ș.C., Boșca B.A. et al. High-Frequency Ultrasound Assessment of Skin and Oral Mucosa in Metabolic Syndrome Patients-A Cross-Sectional Study. *J. Clin Med.*, 2021, vol. 10(19), 4461. DOI: 10.3390/jcm10194461.
8. Badi I. The curious case of dermal fibroblasts: cell identity loss may be a mechanism underlying cardiovascular aging. *Cardiovasc Res.*, 2019, vol. 115(3), pp. 24–25. DOI: 10.1093/cvr/cvz012.
9. Bagio D.A., Lestari N.A., Putra W.A. et al. The effect of hyaluronic acid conditioned media on hDPSCs differentiation through CD44 and transforming growth factor- β 1 expressions. *J. Adv Pharm Technol Res.*, 2023, vol. 14(2), pp. 89–93. DOI: 10.4103/japtr.japtr_649_22.
10. Barchitta M., Maugeri A., Favara G. et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *J. Mol Sci.*, 2019, vol. 20(5), 1119. DOI: 10.3390/ijms20051119.
11. Benahmed A., Gasmi A., Doșa A. et al. Association between the gut and oral microbiome with obesity. *Anaerobe*, 2021, vol. 70, 102248. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102248.

12. Bhoopathi V., Wells C., Ramos-Gomez F. et al. Difficulty with Oral Health Complications in Adolescents with Developmental Disability and Obesity. *JDR Clin Trans Res*, 2023, vol. 8(3), pp. 276–286. DOI: 10.1177/23800844221090447.
13. Brizueta M., Winters R. Histology, Oral Mucosa. StatPearls Publishing, 2023, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115>.
14. Bryja A., Latosiński G., Jankowski M. et al. Transcriptomic and Morphological Analysis of Cells Derived from Porcine Buccal Mucosa-Studies on an In Vitro Model. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 11(1), p. 15. DOI: 10.3390/ani11010015.
15. Bryja A., Sujka-Kordowska P., Konwerska A. et al. New Gene Markers Involved in Molecular Processes of Tissue Repair, Response to Wounding and Regeneration Are Differently Expressed in Fibroblasts from Porcine Oral Mucosa during Long-Term Primary Culture. *Animals (Basel)*, 2020, vol. 10(11), 1938. DOI: 10.3390/ani10111938.
16. Chen S.D., Chu C.Y., Wang C.B. et al. Integrated-omics profiling unveils the disparities of host defense to ECM scaffolds during wound healing in aged individuals. *Biomaterials*, 2024, vol. 311, 122685. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122685.
17. Chen Y., Huang X., Liu A. et al. Lactobacillus Reuteri Vesicles Regulate Mitochondrial Function of Macrophages to Promote Mucosal and Cutaneous Wound Healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, vol. 11(24), e2309725. DOI: 10.1002/adv.202309725.
18. Choi J.J.E., Zwirner J., Ramani R.S. et al. Mechanical properties of human oral mucosa tissues are site dependent: A combined biomechanical, histological and ultrastructural approach. *Clin Exp Dent Res.*, 2020, vol. 6(6), pp. 602–611. DOI: 10.1002/cre2.305.
19. Cialdai F., Risaliti C., Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2022, vol. 10, 958381. DOI: 10.3389/fbioe.2022.958381.
20. de Sire A., Ferrillo M., Lippi L. et al. Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), 982. DOI: 10.3390/nu14050982.
21. Farah H., Wijesinghe S.N., Nicholson T. et al. Metatypes in Synovial Fibroblasts and Synovial Fluid in Hip Osteoarthritis Patients Support Inflammatory Responses. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(6), 3266. DOI: 10.3390/ijms23063266.
22. Farooq M., Khan A.W., Kim M.S. et al. The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells*, 2021, vol. 10(11), 3242. DOI: 10.3390/cells10113242.
23. Furukawa M., Matsuda K., Aoki Y. et al. Analysis of senescence in gingival tissues and gingival fibroblast cultures. *Clin Exp Dent Res.*, 2022, vol. 8(4), pp. 939–949. DOI: 10.1002/cre2.581.
24. Gaffen S.L., Moutsopoulos N.M. Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Sci Immunol.*, 2020, vol. 5(43), eaau4594. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau4594.
25. Gomes R.N., Manuel F., Nascimento D.S. The bright side of fibroblasts: molecular signature and regenerative cues in major organs. *NPJ Regen Med.*, 2021, vol. 6(1), p. 43. DOI: 10.1038/s41536-021-00153-z.
26. Gupta S., Jawanda M.K. Oral submucous fibrosis: An overview of a challenging entity. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.*, 2021, vol. 87(6), pp. 768–777. DOI: 10.25259/IJDVL_371_20.
27. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *J. Cardiovasc Dis.*, 2021, vol. 11(4), pp. 504–529.
28. Jang J.H., Sung J.H., Huh J.Y. Diverse Functions of Macrophages in Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Bridging Inflammation and Metabolism. *Immune Netw.*, 2025, vol. 25(1), p. 12. DOI: 10.4110/in.2025.25.e12.
29. Kai-Yi Li, Chun-Lei Li, Hong Hua et al. Potential relationship of dyslipidemia with dietary patterns in oral lichen planus patients-A case-control study. *Journal of Dental Sciences*, 2023, vol. 18, pp. 1638–1644. DOI: 10.1016/j.jds.2023.01.006.
30. Kang Y., Yang R., Wei Z. et al. Phenytoin sodium-ameliorated gingival fibroblast aging is associated with autophagy. *J. Periodontal Res.*, 2020, vol. 55(5), pp. 642–650. DOI: 10.1111/jre.12750.
31. Kesserwani G.W., de Oliveira N.C., de Oliveira T.C. et al. The potential impact of vegetarian diet on the oral mucosa: A preliminary cytopathological study. *J. Formos Med Assoc.*, 2022, vol. 121(4), pp. 824–831. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.08.028.
32. Ko K.I., DerGarabedian B.P., Chen Z. et al. Distinct fibroblast progenitor subpopulation expedites regenerative mucosal healing by immunomodulation. *J. Exp Med.*, 2023, vol. 220(3), e20221350. DOI: 10.1084/jem.20221350.
33. Kruszewska J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K. Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity-Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *J. Mol Sci.*, 2022, vol. 23(8), 4195. DOI: 10.3390/ijms23084195.
34. LeBleu V.S., Neilson E.G. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *J. FASEB*, 2020, vol. 34(3), pp. 3519–3536. DOI: 10.1096/fj.201903188R.
35. Li X., Li N., Wang Y. Et al. Research Progress of Fibroblasts in Human Diseases. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(11), 1478. DOI: 10.3390/biom14111478.
36. Liu J., Li F., Liu B. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit transforming growth factor- β 1-induced collagen synthesis in oral mucosal fibroblasts. *Exp Ther Med.*, 2021, vol. 22(6), 1419. DOI: 10.3892/etm.2021.10854.

37. Liu X., Teng Y., Li H. et al. Identification of IGF2 promotes skin wound healing by co-expression analysis. *J. Wound*, 2024, vol. 21(4), e14862. DOI: 10.1111/iwj.14862.
38. Marconi G.D., Fonticoli L., Rajan T.S. et al. Transforming Growth Factor-Beta1 and Human Gingival Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation: Molecular and Morphological Modifications. *Front Physiol.*, 2021, vol. 12, 676512. DOI: 10.3389/fphys.2021.676512.
39. Martu M.A., Maftei G.A., Luchian I. et al. Wound healing of periodontal and oral tissues: Part II–Patho-physiological conditions and metabolic diseases. *J. Oral Rehabil.*, 2020, vol. 12(4), pp. 30–40.
40. Memmert S., Damanaki A., Nogueira A.V.B. et al. Regulation of tyrosine hydroxylase in periodontal fibroblasts and tissues by obesity-associated stimuli. *Cell Tissue Res.*, 2019, vol. 375(3), pp. 619–628. DOI: 10.1007/s00441-018-2941-8.
41. Meng Z., Yang T., Liu D. Type-2 epithelial-mesenchymal transition in oral mucosal nonneoplastic diseases. *Front Immunol.*, 2022, vol. 13, 1020768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1020768.
42. Mycielska M.E., James E.N., Parkinson E.K. Metabolic Alterations in Cellular Senescence: The Role of Citrate in Ageing and Age-Related Disease. *J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(7), 3652. DOI: 10.3390/ijms23073652.
43. Nanus D.E., Wijesinghe S.N., Pearson M.J. et al. Regulation of the Inflammatory Synovial Fibroblast Phenotype by Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Long Noncoding RNA in Obese Patients With Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, vol. 72(4), pp. 609–619. DOI: 10.1002/art.41158.
44. Negrini T.C., Carlos I.Z., Duque C. et al. Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Front Oral Health*, 2021, vol. 2, 697428. DOI: 10.3389/froh.2021.697428.
45. Nikoloudaki G., Creber K., Hamilton D.W. Wound healing and fibrosis: a contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *J. Physiol Cell Physiol.*, 2020, vol. 318(6), pp. 1065–1077. DOI: 10.1152/ajpcell.00035.2020.
46. Nikoloudaki G., Hamilton D.W. Assessing the fate and contribution of Foxd1-expressing embryonic precursors and their progeny in palatal development, homeostasis and excisional repair. *Sci Rep.*, 2024, vol. 14(1), 4969. DOI: 10.1038/s41598-024-55486-8.
47. Páez J., Hernández R., Espinoza J. et al. Uncoupled inflammatory, proliferative, and cytoskeletal responses in senescent human gingival fibroblasts. *J. Periodontol Res.*, 2020, vol. 55(3), pp. 432–440. DOI: 10.1111/jre.12727.
48. Patini R., Favetti Giaquinto E., Gioco G. et al. Malnutrition as a Risk Factor in the Development of Oral Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Nutrients*, 2024, vol. 16(3), p. 360. DOI: 10.3390/nu16030360.
49. Pereira D., Sequeira I. A Scarless Healing Tale: Comparing Homeostasis and Wound Healing of Oral Mucosa With Skin and Oesophagus. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, 682143. DOI: 10.3389/fcell.2021.682143.
50. Pérez-González A., Suárez-Quintanilla J.A., Otero-Rey E. et al. Association between xerostomia, oral and general health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2021, vol. 26(6), pp. 762–769. DOI: 10.4317/medoral.24731.
51. Plikus M.V., Wang X., Sinha S. et al. Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 3852–3872. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.024.
52. Ravishankar B., Madhavi B.V., Kalagara A. et al. Clinical and pathological correlation of P53 expression in oral cancers. *Pathol Res Pract.*, 2024, vol. 253, 155071. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155071.
53. Rujirachotiawat A., Suttamanatwong S. Curcumin Promotes Collagen Type I, Keratinocyte Growth Factor-1, and Epidermal Growth Factor Receptor Expressions in the In Vitro Wound Healing Model of Human Gingival Fibroblasts. *J. Dent.*, 2021, vol. 15(1), pp. 63–70. DOI: 10.1055/s-0040-1715781.
54. Salminen A. The plasticity of fibroblasts: A forgotten player in the aging process. *Ageing Res Rev.*, 2023, vol. 89, 101995. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101995.
55. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(15), 7821. DOI: 10.3390/ijms22157821.
56. Serrano-Lopez R., Morandini A.C. Fibroblasts at the curtain call: from ensemble to principal dancers in immunometabolism and inflammaging. *J. Appl Oral Sci.*, 2023, vol. 31, e20230050. DOI: 10.1590/1678-7757-2023-0050.
57. Taghat N., Lingström P., Mossberg K. et al. Oral health by obesity classification in young obese women – a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.*, 2022, vol. 80(8), pp. 596–604. DOI: 10.1080/00016357.2022.2063942.
58. Takaya K., Asou T., Kishi K. Aging Fibroblasts Adversely Affect Extracellular Matrix Formation via the Senescent Humoral Factor Ependymin-Related Protein 1. *Cells*, 2022, vol. 11(23), 3749. DOI: 10.3390/cells11233749.
59. Talbott H.E., Mascharak S., Griffin M. et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*, 2022, vol. 29(8), pp. 1161–1180. DOI: 10.1016/j.stem.2022.07.006.

60. Toma A.I., Fuller J.M., Willett N.J. et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.*, 2021, vol. 236, pp. 17–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.003.
61. Tôrres L.H.N., De Marchi R.J., Hilgert J.B. et al. Oral health and Obesity in Brazilian elders: A longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 2020, vol. 48(6), pp. 540–548. DOI: 10.1111/cdoe.12566.
62. Tuleta I., Hanna A., Humeres C. et al. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovasc Res.*, 2024, vol. 120(16), pp. 2047–2063. DOI: 10.1093/cvr/cvae210.
63. Waasdorp M., Krom B.P., Bikker F.J. et al. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules*, 2021, vol. 11(8), 1165. DOI: 10.3390/biom11081165.
64. Wang J., You J., Gong D. et al. PDGF-BB induces conversion, proliferation, migration, and collagen synthesis of oral mucosal fibroblasts through PDGFR- β /PI3K/ AKT signaling pathway. *Cancer Biomark*, 2021, vol. 30(4), pp. 407–415. DOI: 10.3233/CBM-201681.
65. Wen D., Zhang H., Zhou Y. et al. MicroRNA-503 Suppresses Oral Mucosal Fibroblast Differentiation by Regulating RAS/RAF/MEK/ERK Signaling Pathway. *Biomolecules*, 2024, vol. 14(10), 1259. DOI: 10.3390/biom14101259.
66. Wertz P.W. Roles of Lipids in the Permeability Barriers of Skin and Oral Mucosa. *J. Mol Sci.*, 2021, vol. 22(10), 5229. DOI: 10.3390/ijms22105229.
67. Williams D.W., Greenwell-Wild T., Brenchley L. et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity. *Cell*, 2021, vol. 184(15), pp. 4090–4104. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.013.
68. Wlaschek M., Maity P., Makrantonaki E. et al. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *J. Invest Dermatol.*, 2021, vol. 141(4S), pp. 985–992. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.010.
69. Yamane T., Shimura M., Konno R. et al. Wound fluid of rats fed protein-free diets delays wound healing through the suppression of the IGF-1/ERK(1/2) signaling pathway. *Mol Cell Biochem.*, 2019, vol. 452(1-2), pp. 177–185. DOI: 10.1007/s11010-018-3423-8.
70. Zhang J., Yu H., Man M.Q. et al. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell*, 2024, vol. 23(2), e14054. DOI: 10.1111/accel.14054.
71. Zhang L.J., Guerrero-Juarez C.F., Chen S.X. et al. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors. *Sci Transl Med.*, 2021, vol. 13(577), eabb5280. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5280.
72. Zou Z., Long X., Zhao Q. et al. A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging. *Dev Cell.*, 2021, vol. 56(3), pp. 383–397.e8. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.11.002.

MARIYA D. MATVEEVA – Senior Lecturer, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (masha_matveyeva@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6516-4585>; SPIN: 1521-4091).

NATALYA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Basic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>; SPIN: 5451-9030).

Формат цитирования: *Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н.* Особенности пролиферативной активности фибробластов слизистой оболочки полости рта в зависимости от массы тела и возраста человека [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 55–67. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-55-67.