

УДК 616.315-007.254: 575.174

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.18>**С.В. Іванченко,**

асистент кафедри хірургічної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082

Т.Г. Вербицька,

кандидат біологічних наук, старший науковий
співробітник, завідувач сектору молекулярно-
генетичних досліджень,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицьової хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГЕНІВ TGFB1, VDR, VEGF ТА MMP1 У ВИНИКНЕННІ ЩІЛИНИ ГУБИ ТА ПІДНЕБІННЯ

Дослідження присвячене ідентифікації генних поліморфізмів, що визначають схильність до формування розщілин. **Мета дослідження.** Ідентифікація генних поліморфізмів, що визначають схильність до формування розщілин. В рамках цього дослідження нами проведено генотипування та порівняння частот генотипів і алелів поліморфізмів rs1544410 VDR c.IVS7+283, rs2010963 VEGF-634G>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G та rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro) у пацієнтів із розщілинами та в контрольній групі. **Матеріали та методи.** В дослідженнях приймали участь 20 пацієнтів віку 16-25 років. Пацієнтів було поділено на 2 групи. Основна група нараховувала 10 пацієнтів з повною або частковою, одно та двобічною розщілиною верхньої губи та дефектом верхньої щелепи; до контрольної групи було залучено 10 здорових індивідумів. Стоматологічний огляд проведено в умовах стоматологічного кабінету у відділенні хірургічної реабілітації хворих із захворюваннями щелепно-лицьової ділянки та реконструктивної стоматології. Виділення ДНК із клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з використанням Chelex. **Результати та обговорення.** Проведено генотипування групи пацієнтів із розщілинами (n=10) і контрольної групи (n=10) за такими поліморфізмами: rs1544410 VDR c.IVS7+283, rs2010963 VEGF-634G>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G і rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro). У досліджуваних групах проаналізовано розподіл частот генотипів, відповідність їхнього розподілу рівновазі Харді-Вайнберга (РХВ), а також відмінності між групами за розподілом частот генотипів і алелів. Виявлено достовірні відмінності між групами за розподілом генотипів однонуклеотидного поліморфізму гена TGFB1 rs1800471 915 G>C (Arg25Pro). **Висновки.** Поліморфізм rs1800471 915 G>C (Arg25Pro) гена TGFB1, що кодує трансформувальний фактор росту $\beta 1$, який бере участь у щелепно-лицьовій диференціації, може бути пов'язаний із ризиком формування розщілин в україн-

ській популяції. Не виявлено асоціації РГ/П із поліморфізмами генів VDR, VEGF і MMP1.

Ключові слова: розщілини губи та піднебіння, поліморфізм, полімеразна ланцюгова реакція, стоматологія, генотипування.

S.V. Ivanchenko,

Assistant of the Department of Surgical Stomatology,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

T.H. Verbytska,

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Head of the Sector of Molecular Genetic Research,
State Institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial
Surgery of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine",
11 Richelievskaya Street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

RESEARCH OF THE ROLE OF TGFB1, VDR, VEGF AND MMP1 GENES IN CLEFT LIP AND PALATE

The study is devoted to the identification of gene polymorphisms that determine the tendency to form cleavage. **Purpose of the study.** Identification of gene polymorphisms that determine the tendency to form cleavage. As part of this study, we performed genotyping and comparison of the frequencies of genotypes and alleles of VDR C rs1544410 polymorphisms.IVS7 + 283, rs2010963 VEGF-634g>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G and rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro) in cleft patients and in the control group. **Materials and methods.** The study involved 20 patients aged 16-25 years. Patients were divided into 2 groups. The main group consisted of 10 patients with complete or partial, unilateral and bilateral cleft upper lip and upper jaw defect; the control group included 10 healthy people. Dental examination was performed in a dental office in the Department of surgical rehabilitation of patients with diseases of the maxillofacial region and reconstructive dentistry. DNA isolation from buccal epithelial cells was performed using a modified method using Chelex. **Results and discussion.** A group of patients with cleft (n=10) and a control group (n=10) were genotyped using the following polymorphisms: rs1544410 VDR C.IVS7 + 283, rs2010963 VEGF-634G>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G and rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro). In the study groups, the distribution of genotype frequencies, the correspondence of their distribution to The Hardy-Weinberg equilibrium (RCV), as well as differences between groups in the distribution of genotype and allele frequencies were analyzed. It is obvious that to improve the efficiency of work between groups by using a single-nucleotide polymorphism of the TGF B1 rs1800471 915 G>C gene chip (Arg25Pro). **Conclusions.** The rs1800471 915 G>C (Arg25Pro) polymorphism of the TGFB1 gene encoding the Transforming Growth Factor $\beta 1$, which is involved in maxillofacial differentiation, may be associated with the risk of cleft formation in the Ukrainian population. No association of RG/P with VDR, VEGF, and MP1 gene polymorphisms was found. **Key words:** cleft lip and palate, polymorphism, polymerase chain reaction, dentistry, genotyping.

Поширеність розщілин губи та/або піднебіння (РГ/П) в Україні становить у середньому 1:1000 новонароджених, як і в європейських країнах, з явною тенденцією до збільшення впродовж останнього десятиріччя [1]. За своєю етіологією розщілини є складними, мультифакторними захворюваннями, в основі яких лежить генетичний вплив, фактори, які не модифікуються (раса/етнічна приналежність, стать, сімейна історія захворювань), та епігенетичні фактори, які взаємодіють із різноманітними факторами довкілля (тератогенні фактори) і мають вплив у період від 1 до 2 місяців після зачаття [2, 3]. До теперішнього часу виявлено понад 40 локусів, що асоціюються з РГ/П, зокрема одонуклеотидні поліморфізми (SNP, single nucleotide polymorphism) поряд із генами, що беруть участь у черепно-лицьовому морфогенезі, такими як MAFB, PAX7, VAX1 і ARHGAP29. Варіанти в гені фактора регуляції інтерферону 6 (IRF6) показали найсильнішу асоціацію з несиндромними РГ/П серед різних популяцій: вони становлять 12 % генетичного внеску в РГ/П та в 3 рази збільшують ризик рецидиву в сім'ях, у яких уже була одна дитина з РГ/П [4]. IRF6 є причиною синдрому Ван дер Вуда, але також може повертати до несиндромних РГ/П. Поліморфізм rs642961 цього гена асоціюється з РГ/П більшою мірою в азіатських популяціях [5]. Крім того, виявлено достовірну асоціацію РГ/П із низкою інших поліморфізмів IRF6, зокрема з rs2235371 (820 G>A), що замінює валін на ізолейцин в амінокислотній позиції 274 (V274I) у SMIR-зв'язуючому домені гена IRF6 [6, 7]. Встановлення конкретних генетичних причин формування РГ/П допомагає краще зрозуміти молекулярний патогенез щелепно-лицьових дефектів. У найближчому майбутньому такі дослідження допоможуть встановлювати більш точний діагноз, забезпечити генетичне консультування та персоналізований медичний підхід для поліпшення терапії та профілактики цих захворювань [2].

Мета дослідження. Ідентифікація генних поліморфізмів, що визначають схильність до формування розщілин. В рамках цього дослідження нами проведено генотипування та порівняння частот генотипів і алелів поліморфізмів rs1544410 VDR c.IVS7+283, rs2010963 VEGF -634G>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G та rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro) у пацієнтів із розщілинами та в контрольній групі.

Матеріали та методи. В дослідженнях приймали участь 20 пацієнтів віку 16-25 років. Осно-

вна група нараховувала 10 пацієнтів з повною або частковою, одно та двобічною розщілиною верхньої губи та дефектом верхньої щелепи; до контрольної групи було залучено 10 здорових індивідуумів. Стоматологічний огляд проведено в умовах стоматологічного кабінету у відділенні хірургічної реабілітації хворих із захворюваннями щелепно-лицьової ділянки та реконструктивної стоматології ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

Виділення ДНК із клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з використанням Chelex [8]. У пробірку (Eppendorf), що містила аплікатор зі зішкрібком епітеліальних клітин, вносили 200 мкл 5 %-го розчину Chelex 100 у стерильній дистильованій воді (Chelex у натрієвій формі, 100-200 міш, Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °C 30 хвилин із постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубували при 96 °C протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували 3 хв при 12000 g (Eppendorf Centrifuge 5424). Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали спектрофотометрично (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанта.

Алельні варіанти rs1544410 VDR c.IVS7+283, rs2010963 VEGF -634G>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G і rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro) оцінювали методом алель-специфічної ПЛР. Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно у двох пробірках (Eppendorf) для нормального і мутантного алеля кожного гена у 20 мкл буферного розчину з додаванням 100 нм кожного з пари алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина).

Ампліфікацію проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина). Умови реакції були такими: початкова денатурація впродовж 5 хв за 94 °C, 35 циклів (20 сек 94 °C, відпал 30 сек 53 °C для TNFSF11 та 30 сек 55 °C для TNFRSF11B та MTHFR 677, елонгація 30 сек 72 °C).

Фракціонування продуктів ампліфікації проводили методом електрофорезу в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготованому на однократному трис-ацетатному буфері (1xTAE), за напруги 100В протягом 45 хвилин. Маркер

молекулярної ваги – ДНК pUC19: Msp1. Агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

Статистичну обробку отриманих результатів, що включала тест на відхилення від рівноваги Гарді-Вайнберга (PXB) та оцінку асоціації генотипів і алелів з ризиком пародонтиту методом Пірсона χ^2 проводили з використанням програми генетичної статистики DeFinetti на сайті Інституту генетики (Мюнхен, Німеччина). Асоціації характеризувалися відношенням шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом і методом критерію згоди Пірсона χ^2 . Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та обговорення. Проведено генотипування групи пацієнтів із розщілинами ($n=10$) і контрольної групи ($n=10$) за такими поліморфізмами: rs1544410 VDR c.IVS7+283, rs2010963 VEGF -634G>C, rs1799750 MMP1 -1607 ins G і rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro). У досліджуваних групах проаналізовано розподіл частот генотипів, відповідність їхнього розподілу рівновазі Харді-Вайнберга (PXB), а також відмінності між групами за розподілом частот генотипів і алелів. Так, у таблиці 1 представлено розподіл та порівняння частот генотипів і алелів поліморфізму rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro).

Виявлено достовірні відмінності між групами за розподілом генотипів однонуклеотидного поліморфізму гена TGFB1 rs1800471 915 G>C (Arg25Pro). Частота мінорного алеля С була вищою в дослідній групі порівняно з контролем: 0,650 і 0,450, відповідно (таблиця 1), хоча ця відмінність не була статистично значущою: ВШ=2,270 (95 % ДІ 0,636-8,106), вірогідність

значення χ^2 $p=0,109$ (таблиця 1). Гетерозиготи GC переважали в групі пацієнтів із розщілинами ($p=0,018$). Також статистично достовірною була домінуюча модель асоціації поліморфізму з утворенням розщілин GC+CC<>GG, $p=0,025$, при недостовірному значенні ВШ=14,538 (95 % ДІ 0,667-316,694) (таблиця 1). Таким чином, С-алель поліморфізму rs1800471 може бути одним із чинників формування розщілин в українській популяції. Ген TGFB1 (трансформуючий фактор росту $\beta 1$), локалізований на 19-й хромосомі, асоціюють із великим числом захворювань, мабуть, передусім через його роль у пригніченні імунної системи. TGFB1 також відіграє суттєву роль у щелепно-лицьовій диференціації [9]. Попередні повногеномні дослідження показали, що локус 19q13.1, на якому розташовано TGFB1, містить гени, що призводять до формування несиндромних розщілин ротової порожнини [10]. Функціональний поліморфізм rs1800471 915 G>C (Arg25Pro) призводить до заміни позитивно зарядженої амінокислоти аргінін на неполярну амінокислоту пролін; гомозигота Arg25 Arg характеризується більш високими циркулюючими рівнями TGFB1 порівняно з гетерозиготою Arg25Pro [11]. За результатами нашого дослідження ми припускаємо, що гетерозигота Arg25Pro і С-алель цього поліморфізму пов'язані з ризиком формування щелепно-лицьових розщілин, однак ця гіпотеза потребує подальшого експериментального підтвердження на більшій кількості пацієнтів.

Дослідна і контрольна групи не різнилися достовірно за розподілом частот генотипів і алелів поліморфізмів генів VDR, VEGF і MMP1 (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл та порівняння частот генотипів і алелів поліморфізму rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro) у групах пацієнтів

Поліморфізм	rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro)					
	GG	GC	CC	Алель G	Алель C	PXB р-значення
Випадок, частота	0,000	0,700	0,300	0,350	0,650	0,088
Контроль, частота	0,400	0,300	0,000	0,550	0,450	0,212
Порівняння частот	C<>G	GC<>GG	GC+CC<>GG ДМ	CC<>GG+GC РМ	–	–
ВШ (95 % ДІ)	2,270 (0,636- 8,106)	19,286 (0,798- 466,237)	14,538 (0,667-316,694)	9,000 (0,340-238,210)	–	–
χ^2 р-значення	0,109	0,018	0,025	0,091	–	–

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ДМ – домінуюча модель; РМ – рецесивна модель; PXB – рівновага Харді-Вайнберга. Достовірні значення відношення шансів (95 % ДІ) та значення $p < 0,05$ виділені жирним шрифтом

Таблиця 2

Розподіл та порівняння частот генотипів і алелів поліморфізмів rs1544410 VDR с. IVS7+283, rs2010963 VEGF -634G>C і rs1799750 MMP1 -1607 ins у групі пацієнтів

Поліморфізм		rs1544410 VDR с. IVS7+283				
Генотип, алель	GG	GA	AA	Алель G	Алель А	РХВ р-значення
Випадок, частота	0,400	0,600	0,000	0,700	0,300	0,175
Контроль, частота	0,300	0,600	0,100	0,600	0,400	0,429
Порівняння частот	A<>G	GA<>GG	GA+AA<>GG ДМ	AA<>GG+GA РМ	–	–
ВШ (95 % ДІ)	0,643 (0,174-2,381)	0,750 (0,115-4,898)	0,643 (0,101-4,097)	0,259 (0,008-8,518)	–	–
χ ² р-значення	0,507	0,763	0,639	0,285	–	–
Поліморфізм		rs2010963 VEGF -634G>C				
Генотип, алель	GG	GC	CC	Алель G	Алель С	РХВ р-значення
Випадок, частота	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
Контроль, частота	0,800	0,200	0,000	0,900	0,100	0,111
Порівняння частот	C<>G	GC<>GG	GC+CC<>GG ДМ	CC<>GG+GC РМ	–	–
ВШ (95 % ДІ)	0,180 (0,008-4,009)	0,162 (0,007-3,847)	0,162 (0,007-3,847)	0,810 (0,014-45,222)	–	–
χ ² р-значення	0,572	0,136	0,136	1,000	–	–
Поліморфізм		rs1799750 MMP1 -1607 ins				
Генотип, алель	1G1G	1G2G	2G2G	Алель 1G	Алель 2G	РХВ р-значення
Випадок, частота	0,200	0,600	0,200	0,500	0,500	0,525
Контроль, частота	0,500	0,400	0,100	0,700	0,300	0,880
Порівняння частот	2G<> 1G	1G2G<> 1G1G	1G2G+2G2G <>1G1G ДМ	2G2G<> 1G1G+1G2G РМ	–	–
ВШ (95 % ДІ)	2,333 (0,638-8,538)	3,750 (0,473-29,752)	4,000 (0,550-29,096)	5,000 (0,273-91,518)	–	–
χ ² р-значення	0,196	0,201	0,159	0,259	–	–

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ДМ – доміантна модель; РМ – рецесивна модель; РХВ – рівновага Харді-Вайнберга. Достовірні значення відношення шансів (95 % ДІ) та значення p<0,05 виділені жирним шрифтом

Не виключено, однак, що ефект цих поліморфізмів може проявитися при дослідженні більшої кількості пацієнтів. Ген VDR кодує рецептор вітаміну D; варіанти цього гена, зокрема поліморфізм rs1544410 с.IVS7+283 G>A, також відомий як BsmI поліморфізм, впливають на мінеральну щільність кісток, а отже, на ризик переломів або остеопорозу [12]. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є ключовим фактором росту, що бере участь у багатьох процесах росту і розви-

тку людини, таких як ангиогенез і остеогенез, а також необхідний для диференціації піднебіння. Мутації гена VEGF асоціюють із несиндромними розщилинами губи та/або піднебіння [13]. Відхилення розподілу генотипів від теоретично розрахованого за РХВ виявлено в дослідній групі для rs2010963 VEGF -634G>C (p<0,001). MMP1 кодує одну з матриксних металопротеїназ, що беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу в процесі формування піднебіння. Інсерцій-

ний генотип «2G/2G» поліморфізму rs1799750 пов'язують із підвищеною експресією MMP1, що потенційно веде до посиленого руйнування колагену. В той же час у літературі відсутні дані про асоціацію поліморфізму rs1799750 із формуванням РГ/П [14]; не виявлено подібної асоціації і в нашому дослідженні (таблиця 2).

Висновки. Поліморфізм rs1800471 915 G>C (Arg25Pro) гена TGFB1, що кодує трансформувальний фактор росту β 1, який бере участь у щелепно-лицьовій диференціації, може бути пов'язаний із ризиком формування розщипин в українській популяції. Не виявлено асоціації РГ/П із поліморфізмами генів VDR, VEGF і MMP1.

Література:

- Халецька В.М., Ковач І.В. Загальна характеристика порушень прикусу в дітей із вродженими аномаліями щелепно-лицьової ділянки. *Сучасна стоматологія*. 2015. № 4. С. 87-89.
- Khan M.I., Cs P., Srinath N.M. Genetic Factors in Nonsyndromic Orofacial Clefts. *Glob Med Genet*. 2020. № 7(4). P. 101-108. doi: 10.1055/s-0041-1722951.
- Sharp G.C., Ho K., Davies A., Stergiakouli E., Humphries K., McArdle W., Sandy J., Davey Smith G., Lewis S.J., Relton C.L. Distinct DNA methylation profiles in subtypes of orofacial cleft. *Clin Epigenetics*. 2017. № 9. P. 63. doi: 10.1186/s13148-017-0362-2.
- Stuppia L., Capogreco M., Marzo G., La Rovere D., Antonucci I., Gatta V., Palka G., Mortellaro C., Tetè S. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2011. № 22(5). P. 1722-1726. doi: 10.1097/SCS.0b013e31822e5e4d.
- Lee T.H., Liu T.T., Sung C.W., Ou J.C., Yeh J.J., Kuo Y.T. et al. Association between IRF6 rs642961 polymorphism and non-syndromic cleft lip with or without a cleft palate: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018. P. 3033-3042.
- Saleem K., Zaib T., Sun W., Fu S. Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. *Heliyon*. 2019. № 5(12). P. e03019. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03019.
- Assis Machado R., de Toledo I.P., Martelli-Júnior H., Reis S.R., Neves Silva Guerra E., Coletta R.D. Potential genetic markers for nonsyndromic oral clefts in the Brazilian population: A systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res*. 2018. № 110(10). P. 827-839. doi: 10.1002/bdr2.1208.
- Walsh P.S., Metzger D.A., Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*. 2013. № 54(3). P. 134-139. doi: 10.2144/000114018.
- Raju G.T., Lakkakula B.V.K.S., Murthy J., Kannan M.A., Paul S.F.D. Transmission analysis of TGFB1 gene polymorphisms in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017. № 100. P. 14-17. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.06.015.
- Murray J.C. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*. 2002. № 61(4). P. 248-56 doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610402.x.
- Grainger D.J., Heathcote K., Chiano M., Snieder H., Kemp P.R., Metcalfe J.C., Carter N.D., Spector T.D. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*. 1999. № 8(1). P. 93-97 doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
- Jia F., Sun R.F., Li Q.H., Wang D.X., Zhao F., Li J.M., Pu Q., Zhang Z.Z., Jin Y., Liu B.L., Xiong Y. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013. № 17(1). P. 30-34 doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
- Sun B., Liu Y., Huang W., Zhang Q., Lin J., Li W., Zhang J., Chen F. Functional identification of a rare vascular endothelial growth factor a (VEGFA) variant associating with the nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate. *Bioengineered*. 2021. № 12(1). P. 1471-1483. doi: 10.1080/21655979.2021.1912547.
- Letra A., Silva R.A., Menezes R., Astolfi C.M., Shinohara A., de Souza A.P., Granjeiro J.M. MMP gene polymorphisms as contributors for cleft lip/palate: association with MMP3 but not MMP1. *Arch Oral Biol*. 2007. № 52(10). P. 954-960 doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.04.005.

References:

- Khalets'ka, V.M., & Kovach, I.V. (2015). Zahal'na kharakterystyka porushen' prykusy v ditey iz vrodzhenymy anomalіyamy shchelopno-lytsevoyi dilyanky [General characteristics of malocclusion in children with congenital anomalies of the maxillofacial region]. *Suchasna stomatolohiya – Modern Dentistry*, 4, 87-89 [in Ukrainian].
- Khan, M.I., Cs, P., & Srinath, N.M. (2020). Genetic Factors in Nonsyndromic Orofacial Clefts. *Glob Med Genet*, 7(4), 101-108 doi: 10.1055/s-0041-1722951.
- Sharp, G.C., Ho, K., Davies, A., Stergiakouli, E., Humphries, K., McArdle, W., & et al. (2017). Distinctive DNA methylation profiles in orofacial cleft subtypes. *Clin Epigenetics*, 8, 9, 63. doi: 10.1186/s13148-017-0362-2.
- Stuppia, L., Capogreco, M., Marzo, G., La Rovere, D., Antonucci, I., Gatta, V., & et al. (2011). Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*, 22(5), 1722-1726. doi: 10.1097/SCS.0b013e31822e5e4d.
- Lee, T.-H., Liu, T.T., Sung, C.W., Ou, J.C., Yeh, J.-J., Kuo, Y.-T. & et al. (2018). Association between IRF6 rs642961 polymorphism and non-syndromic cleft lip with or without a cleft palate: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3033-3042.

6. Saleem, K., Zaib, T., Sun, W., & Fu, S. (2019). Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. *Heliyon*, 5(12), e03019. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03019.
7. Assis Machado, R., de Toledo, I.P., Martelli-Júnior, H., Reis, S.R., Neves Silva Guerra, E., & Coletta, R.D. (2018). Potential genetic markers for nonsyndromic oral clefts in a Brazilian population: a systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res*, 110(10), 827-839 doi: 10.1002/bdr2.1208.
8. Walsh, P.S., Metzger, D.A., & Higushi, R. (2013). Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*, 54(3), 134-139. doi: 10.2144/000114018.
9. Raju, G.T., Lakkakula, BVKS, Murthy, J., Kannan, M.A., & Paul, SFD. (2017). Transmission analysis of TGFB1 gene polymorphisms in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 100, 14-17. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.06.015.
10. Murray, J.C. (2002). Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*, 61(4), 248-56. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610402.x.
11. Grainger, D.J., Heathcote, K., Chiano, M., Snieder, H., Kemp, P.R., Metcalfe, J.C., & et al. (1999). Genetic control of circulating concentration of transforming growth factor- β 1 type. *Hum Mol Genet*, 8, 93-97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
12. Jia, F., Sun, R.F., Li, Q.H., Wang, D.X., Zhao, F., Li, J.M., & et al. (2013). Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis of twenty-six studies. *Genet Test Mol Biomarkers*, 17(1), 30-34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
13. Sun, B., Liu, Y., Huang, W., Zhang, Q., Lin, J., Li, W., & et al. (2021). Functional identification of a rare variant of vascular endothelial growth factor a (VEGFA) associated with nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate. *Bioengineered*, 12(1), 1471-1483. doi: 10.1080/21655979.2021.1912547.
14. Letra, A., Silva, R.A., Menezes, R., Astolfi, C.M., Shinohara, A., de Souza, A.P., & et al. (2007). MMP gene polymorphisms as factors contributing to cleft lip/palate: association with MMP3 but not MMP1. *Arch Oral Biol*, 52(10), 954-960. doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.04.005.

УДК 616.31-08:[546.15:615.849.2]

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.19>**А.В. Копчак,**

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри щелепно-лицевої хірургії та сучасних
стоматологічних технологій,

Інститут післядипломної освіти Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця,
проспект Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 61601, kopchak@ua.fm

В.А. Макаренко,

аспірант кафедри щелепно-лицевої хірургії
та сучасних стоматологічних технологій Інститут
післядипломної освіти,

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
проспект Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс
61601, stom.kovalenko@gmail.com

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РАДІОЙОД- ІНДУКОВАНОГО СІАЛОАДЕНІТУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА СТАН СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТІВ (ПРОСПЕКТИВНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Мета дослідження. Вивчити ефективність патогенетично-спрямованих методів лікування хронічного променевого сіалоаденіту, спричиненого застосуванням радіоактивного ^{131}I , та їхній вплив на стоматологічний статус пацієнтів. **Методи дослідження.** Матеріалом дослідження були 60 пацієнтів із ознаками хронічного променевого сіалоаденіту, який розвинувся унаслідок проведення радіойодтерапії із приводу вискодиференційованої карциноми щитоподібної залози. Пацієнтів було розділено на 2 групи (по 30 пацієнтів у кожній). В першій групі хворих (контрольна група) застосовували традиційне лікування. У другій групі (основна група) для лікування променевих уражень слинних залоз використовували розроблений алгоритм диференційованого застосування лікувальних засобів, зокрема препаратів групи пролонгованих глюкокортикоїдів, інгібіторів протеолізу, внутрішньопотокового введення протеолітичних ферментів, застосування сіалоендоскопії для усунення рубцевих змін та стійкої стриктури вивідних протоків привушних та/або підщелепних залоз і замісної терапії за наявності ксеростомії II-III ступеня. Пацієнтам проводили комплексне обстеження із визначенням клінічних параметрів та стоматологічного статусу перед призначенням терапії, а також через рік після її початку. **Результати.** Вірогідних відмінностей між групами порівняння на початку дослідження виявлено не було. Припухлість, відчуття болю і дискомфорту визначали переважно у привушних залозах 36 пацієнтів (60 %), із яких двосторонній характер виявили у 22 пацієнтів (36,7 %). Клінічні ознаки ураження усіх слинних залоз були наявні лише у 16 пацієнтів (26,7 %). Через рік від початку лікування у пацієнтів обох груп визначали покращення

за основними клінічними симптомами, більш виражене в основній групі ($p < 0,05$). Параметри стоматологічного стану пацієнтів у групах порівняння характеризувались значною варіативністю і визначалися багатьма чинниками, незалежними від призначеної терапії радіоактивним йодом. Статистично значущих відмінностей у показниках КПВ, індексах гігієни, РМА та втрати епітеліального прикріплення в групах порівняння виявлено не було, як на початку лікування так і через 12 місяців. Під час лікування в обох групах було виявлено тенденцію до покращення індексу гігієни і певного зниження виразності запалення ясен (дещо більше в основній групі). Втім ці зміни не мали статистично-вірогідного характеру. **Висновки.** Застосування розробленого патогенетично-спрямованого підходу дає змогу вірогідно знизити виразність болю, дискомфорту та припухлості слинних залоз, а також проявів ксеростомії, порівняно із традиційними методами симптоматичної та замісної терапії ($p < 0,05$). За зазначеної кількості спостережень, виявлена в обох групах у процесі лікування тенденція до покращення індексу гігієни і певного зниження індексу РМА (дещо більше в основній групі) при незначному збільшенні індексу КПВ, глибини парадонтальних здоров'я, стоматологічний статус, диференційований рак щитоподібної залози, I-III, слинні залози.

А.В. Копчак,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Maxillofacial Surgery and Modern
Dental Technologies of the Institute of Postgraduate
Education of the Bogomolets National Medical University,
13 T. Shevchenko Ave., Kyiv, Ukraine, postal code 61601,
kopchak@ua.fm.

В.А. Макаренко,

PhD student, Department of Maxillofacial Surgery
and Innovative Dentistry, Institute of Postgraduate
Education,
Bogomolets National Medical University,
13 T. Shevchenko Ave., Kyiv, Ukraine, postal code 61601,
stom.kovalenko@gmail.com

EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT FOR RADIOIODINE- INDUCED SALOADENITIS AND ITS EFFECT ON DENTAL HEALTH STATUS OF PATIENTS (PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY)

Aim of the study. To study the effectiveness of pathogenetically targeted methods of treatment of chronic radiation sialadenitis caused by the use of radioactive ^{131}I , and their impact on the dental status of patients. **Research**

methods. The study included 60 patients who underwent radioiodine therapy for highly differentiated thyroid carcinoma and developed chronic radiation sialadenitis. Two groups of thirty patients each were formed from the patients. The first group of patients (the control group) received conventional treatment. In the second group (the main group), the treatment of radiation lesions of the salivary glands was based on a developed algorithm of differentiated use of therapeutic agents. This included prolonged glucocorticoids, proteolysis inhibitors, intraductal administration of proteolytic enzymes, the use of sialoendoscopy to eliminate scar changes and persistent stricture of the excretory ducts of the parotid and/or submandibular glands and replacement therapy in the presence of grade II-III xerostomia. Before starting therapy and one year after its initiation, patients underwent a comprehensive examination to determine their clinical characteristics and dental status. **Results.** At baseline, no significant differences were found between the comparison groups. In 36 patients (60%), swelling, pain and discomfort were observed mainly in the parotid glands; in 22 patients (36.7%), these symptoms were bilateral. Clinical signs of damage to all salivary glands were present only in 16 patients (26.7%). One year after the start of treatment, the patients in both groups demonstrated improved major clinical symptoms, with the main group showing a greater improvement ($p < 0.05$). Significant variability was seen in the parameters of the dental condition of the patients in the comparison groups, which were conditioned by multiple factors unrelated to the prescribed radioactive iodine therapy. There were no statistically significant differences in DMF (decayed, missing, filled teeth) indices, hygiene indices, PMA (papillary-marginal-alveolar) indices or loss of epithelial attachment between the comparison groups, either at the beginning of treatment or after 12 months. Over the course of treatment, the hygiene index tended to get better in both groups, and the severity of gingival inflammation decreased (slightly more in the main group). However, these changes were not statistically significant. **Conclusions.** When compared to conventional methods of symptomatic and replacement therapy, the developed pathogenetically-targeted approach can reliably reduce the severity of pain, discomfort and swelling of the salivary glands, as well as manifestations of xerostomia ($p < 0.05$). The observed tendency for an improvement in the hygiene index in both groups and a certain decrease in the PMA index (slightly more in the main group) with a slight increase in the DMF index, the depth of periodontal pockets and the loss of epithelial attachment was not statistically significant ($p < 0.05$) due to the small number of observations. The use of conventional methods of individual and professional oral hygiene, combined with replacement therapy, prevented significant progression of caries and periodontal disorders in patients with xerostomia of both examined groups. **Key words:** radioiodine therapy, radiation damage to salivary glands, dental health, dental status, differentiated thyroid cancer, I-131, salivary glands.

Постановка проблеми. Променеві ураження слинних залоз (гострий і хронічний променевий сialoadеніт) зустрічаються більше, ніж у 50% пацієнтів, що проходили аблативну терапію ізо-

топом ^{131}I з приводу високодиференційованих форм раку щитоподібної залози [1,2]. При цьому ознаки функціональних розладів різного ступеня вираженості за даними сцинтиграфії наявні майже у всіх пацієнтів цієї категорії [3]. Із зростанням частоти виявлення злоякісних новоутворень щитовидної залози, що чутливі до радіоїодтерапії та збільшенням очікуваної тривалості їх життя проблема профілактики і лікування ^{131}I -індукованої патології слинних залоз набуває великої актуальності.

Клінічні прояви променевих сialoadенітів різноманітні: пацієнти вказують на появу періодичного чи постійного болю і припухлості на ділянці однієї чи кількох великих слинних залоз, відчуття сухості в роті, порушення смаку [4]. Ознаки функціональних розладів хронізуються і поглиблюються з часом, спричиняючи суттєве зниження якості життя хворих, а також утруднюють їх комплексну реабілітацію.

Механізми ушкодження слинних залоз при застосуванні радіоактивного йоду ґрунтовно досліджені в серії робіт [5-7]. Відомо, що поряд із тиреоїдною тканиною радіоактивний ^{131}I здатний накопичуватись в тканині слинних залоз, вражаючи, як паренхіму, так і протокову систему. При цьому в залозах розвивається комплекс структурних і функціональних порушень, із ознаками запального процесу, гострої та хронічної ретенції слини, виснаженням функціональних резервів та появою ксеростомії [8-12]. Проведене проспективне дослідження E.N. KleinHesselink [13] засвідчило, що у пацієнтів, які приймали радіоїод, знижувалась швидкість, як стимульованого так і нестимульованого (базального) слиновиділення. В слині при цьому зменшується вміст білків та амілази, змінюється електролітний баланс із переважанням іонів натрію і хлору та зменшенням її буферної ємності. Ротова рідина стає в'язкою, знижуються її захисні ферментативні та очисні властивості. Ці зміни призводять до низки вторинних негативних ефектів, серед яких найбільше значення мають порушення роботи шлунково-кишкового тракту, прогресування захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР), зубів та пародонту, зниження і спотворення смакових відчуттів.

Існують численні публікації про ризики з боку стоматологічного здоров'я, пов'язані із променевим ураженням слинних залоз. Walter et al. [14] повідомляє, що високі дози ^{131}I впливають на стан зубів, збільшуючи ризик виникнення карієсу та потребу в екстракції зубів порівняно із контр-

ольною групою. При цьому автори зазначали, що виникнення нових каріозних уражень у пацієнтів залежало не лише від дози радіофармапрепарату але й від вихідного рівня гігієни та ураження карієсом і його ускладненнями. В зв'язку з цим автори рекомендували диспансерне спостереження та проведення інтенсивної фтор профілактики у пацієнтів із пост променевою ксеростомією. Втім інші дослідники [15,16], зазначають, що профілактичні заходи мають бути спрямовані не лише на збільшення резистентності твердих тканин зуба, а на усунення першопричини проблеми – нормалізацію слиновивідної функції, а в разі неможливості – призначення адекватної замісної терапії із використанням штучних замінників слини, препаратів лізоциму, місцевих антисептиків тощо.

Аналіз існуючих даних водночас, свідчить про відсутність чітких протоколів та рекомендацій з цього приводу. Автори зазначають [17], що загалом проблема профілактики захворювань зубів і пародонту у пацієнтів, що лікуються з приводу високо диференційованих форм раку щитовидної залози далека від остаточного вирішення.

На думку авторів методологія деяких широкоцитованих публікацій ставить під питання отримані висновки. Результати отримані різними авторами складно порівнювати, через застосування різних критеріїв включення, строків спостереження, що варіюють від 1 до 21 року після призначення курсу лікування, а також складність патогенезу радіоїод-індукованих стоматологічних захворювань. Максимально контроверсійними залишаються питання взаємозв'язку між виразністю функціональних порушень слинних залоз та станом зубів і пародонту а також впливу лікувальних заходів спрямованих на відновлення слиновивідної функції на розвиток і прогресування карієсу і захворювань пародонту у цієї категорії хворих [18].

Тривалий час лікування хронічного променевого сіалоаденіту носило симптоматичний характер і було спрямоване на медикаментозну та немедикаментозну стимуляцію слиновиділення, а також зменшення проявів запалення шляхом призначення системних протизапальних препаратів [19]. Такий підхід часто виявлявся недостатньо ефективним в частині зменшення проявів ксеростомії і не дозволяв відновити фізико-хімічні та біологічні властивості змішаної слини, а отже можливості профілактики стоматологічних захворювань в умовах наявного функціонального дефіциту залишались різко обмеженими [17]. Натомість

в останні роки з'явилися повідомлення про можливість місцевого застосування препаратів патогенетичної дії (пролонговані глюкокортикоїди, інгібітори протеолізу, протеолітичні ферменти, тощо) у поєднанні із сіалоендоскопічними техніками для корекції функціональних порушень у пацієнтів із радіоїод-індукованими сіалоаденітами. Ефективність подібних підходів з точки зору відновлення слиновивідної функції була продемонстрована в серії досліджень [20-22]. Втім вплив вказаних методів лікування на стан стоматологічного здоров'я хворих є практично недослідженим.

Мета дослідження. Вивчити ефективність патогенетично-спрямованих методів лікування хронічного променевого сіалоаденіту, спричиненого застосуванням радіоактивного ^{131}I , та їх вплив на стоматологічний статус пацієнтів.

Матеріали і методи досліджень. Матеріалом даного дослідження були 60 пацієнтів з ознаками хронічного променевого сіалоаденіту, що розвинувся внаслідок проведення радіоїодтерапії з приводу високо диференційованої карциноми щитоподібної залози. Всі пацієнти були прооперовані та пройшли аблативну терапію радіоактивним йодом у різних профільних радіологічних медичних закладів України та спостерігаються у клініці Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України за період з 2017 по 2021 роки. Серед них переважали жінки, що становили 92 %. Вік хворих в середньому склав $45\pm 0,5$ роки (від 24 до 81 років). Первинна доза радіоактивного йоду варіювала від 100 до 150 мСі. (в залежності від ступеня поширеності та форми пухлинного процесу, характеристик TNM, присутності метастазів, інвазивності, агресивності морфологічних форм [23]). Повторні курси радіоїодтерапії емпіричними рівнями (100-200 мСі) призначали у пацієнтів з достовірно підвищеним рівнем ТГ або антитіл до ТГ, а також за наявності мікрметастазів у легені (в цьому разі радіоїодтерапію повторювали кожні 6-12 місяців, поки метастази продовжують накопичувати радіоїод та давати клінічну відповідь). Середня кількість курсів радіоїодтерапії становила в основній групі $1,7\pm 0,8$ на 1 хворого, $1,6\pm 0,6$ в групі контролю. Середня доза склала в основній групі 5781 ± 2270 та 5469 ± 2267 в контрольній групі відповідно.

Критеріями включення були: морфологічно-підтверджений діагноз папілярної карциноми щитоподібної залози, яку видаляли радикально, застосування, щонайменше, 1 курсу аблативної

терапії радіоактивним I^{131} , строк від проведення першого курсу радіоїодтерапії більше 1 року, наявність клінічних ознак хронічного променевого сіалоаденіту на момент звернення хворих. Критерії виключення були наступні – вік хворих менше 18 років, наявність новоутворень слинних залоз в анамнезі, наявність злоякісних новоутворень інших локалізацій, що потребували проведення променевої чи хіміотерапії, низький комплаєнс і недотримання пацієнтом лікарських рекомендацій, наявність психічних розладів та захворювань ЦНС, жінки в період вагітності чи лактації, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Пацієнтів, включених в дослідження, було розділено на 2 групи, однорідні за віком, статтю і важкістю клінічних проявів променевих уражень слинних залоз (по 30 пацієнтів в кожній). В першій групі хворих (контрольна група) застосовували традиційне лікування, що включало призначення слиногінних засобів, відповідну дієту, масаж слинних залоз, симптоматичне призначення нестероїдних протизапальних засобів, та антибактеріальних препаратів вразі приєднання інфекції та наявності ознак гнійного сіалоаденіту. В другій групі (основна група) для лікування променевих уражень слинних залоз застосовували розроблений нами алгоритм диференційованого призначення лікувальних засобів, що включав застосування препаратів групи пролонгованих глюкокортикоїдів, інгібіторів протеолізу, внутрішньопротокового введення протеолітичних ферментів, застосування сіалоендоскопії для усунення рубцевих змін та стійкої стріктури вивідних протоків привушних та/або підщелепних залоз та замісної терапії за наявності ксеростомії II-III ступеню, детально описаний в роботах [24-26].

Відмінною особливістю застосованого підходу було патогенетичне спрямування і прямий вплив на такі ланки патологічного процесу, як вторинна альтерація і хронічне запалення, ретенція слини та зниження секреторної функції великих слинних залоз.

Пацієнтам проводили комплексне обстеження із визначенням стоматологічного статусу перед призначенням терапії, а також через рік після її початку.

Для обстеження пацієнтів застосовували стандартний діагностичний алгоритм, заснований на загально-клінічних методах. Він включав збір анамнезу, оцінку загального та локального статусу, із визначенням стану слинних залоз та їх вивідних проток, слизової оболонки порожнини

рота, зубів та пародонту. Визначали наявність прямих та опосередкованих ознак ксеростомії, проводили оцінку поширеності карієсу та визначення індексів КПВ, оцінку гігієнічного стану порожнини рота, а також проводили оцінку стану тканин пародонту на підставі даних об'єктивних пародонтальних індексів відповідно до рекомендацій (індексу РМА, втрати епітеліального прикріплення (ВЕР) модифікованих відповідно до рекомендацій Г.Ф. Білоклицької). Результати об'єктивного обстеження вносили в "Карту пародонтологічного обстеження хворого".

Результати лікування хронічного променевого сіалоаденіту в групах порівняння оцінювали через 12 міс від його початку. Враховували динаміку основних клінічних симптомів (відчуття дискомфорту чи болю, припухлість в ділянці слинних залоз, тривалість існування дискомфорту та/чи припухлості в ділянці уражених слинних залоз, сухість порожнини рота, присутність незвичайного присмаку), яку оцінювали за наступними градаціями: повне зникнення симптому, покращення, без змін, погіршення/збільшення інтенсивності клінічних проявів. Враховували також тривалість ремісії/періодів покращення стану в ході лікування: 1) стійка ремісія, 2) збільшення тривалості «світлих проміжків» між загостреннями (покращення), 3) без змін, 4) зменшення часу між загостреннями (погіршення).

Для визначення характеру розподілу вибірки застосовували критерій перевірки нормальності Колмогорова-Смірнова. Статистичний аналіз отриманих даних передбачав розрахунок середніх величин, середньо-квадратичного відхилення, похибки середньої, медіани та перцентилей (для параметрів, що мали ненормальний закон розподілу). Оцінка вірогідності розбіжностей між показниками базувалась на використанні непараметричного критерію Мана-Уїтні та критерію χ^2 Пірсона (для якісних показників). Статистичні розрахунки проводили в програмному середовищі SPSS Statistics (IBM SPSS, США).

Результати. Виразність основних клінічних симптомів у пацієнтів в досліджуваних групах до початку лікування та через 12 місяців представлена в табл. 1. Вірогідних відмінностей в групах порівняння на момент початку дослідження виявлено не було (табл. 2). Припухлість, відчуття болю і дискомфорту відзначали переважно в привушних залозах 36 пацієнтів (60 %), з яких двосторонній характер відмічали у 22 пацієнтів (36,7 %). Клінічні ознаки ураження всіх слинних залоз були наявні лише у 16 пацієнтів (26,7 %).

Таблиця 1

**Наявність клінічних симптомів хронічного променевого сіалоаденіту
у пацієнтів в групах порівняння**

Клінічна ознака	До лікування		Через 12 міс після лікування	
	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна
Відчуття дискомфорту/болю*				
– відсутнє	0 (0%)	0 (0%)	14 (46,7%)	12 (40%)
– незначне	2 (6,7%)	3 (10%)	13 (43,3%)	9 (30%)
– помірне	10 (33,3%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)	9 (30%)
– виразне	18 (60%)	14 (46,7%)	1 (3,3%)	0 (0%)
Наявність припухлості*				
– відсутнє	1 (3,3%)	0 (0%)	24 (80%)	13 (43,3%)
– періодична поява	2 (6,7%)	4 (13,3%)	6 (20%)	11 (36,7%)
– Часті епізоди	13 (43,3%)	14 (46,7%)	0 (0%)	5 (16,7%)
– Постійна припухлість	14 (46,7%)	12 (40%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Сухість в роті С				
– відсутня	2 (6,7%)	6 (20%)	12 (40%)	9 (30%)
– Помірна	5 (16,7%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	5 (16,7%)
– Середня	9 (30%)	7 (23,3%)	6 (20%)	10 (33,3%)
– Виразна	14 (46,6%)	9 (30%)	2 (6,7%)	6 (20%)
Зміну смакових відчуттів				
– відсутні	7 (23,3%)	8 (26,7%)	26 (86,7%)	22 (73,3%)
– присутні	23 (76,7%)	22 (73,3%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)
Виділення із протоків великих слинних залоз				
– прозора слина в достатній кількості	7 (23,3%)	8 (26,7%)	11 (36,7%)	10 (33,3%)
– прозора слина в малій кількості	11 (36,7%)	15 (50%)	17 (56,6%)	16 (53,4%)
– мутна слина з «хлоп'ями», слизові пробки, гній	12 (40%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)

*Примітка: – якщо патологічний процес охоплював декілька слинних залоз, параметр визначався за найбільш ураженою залозою.

Таблиця 2

Вірогідність розбіжностей по частоті виявлення клінічних симптомів хронічного променевого сіалоаденіту у пацієнтів в групах порівняння за критерієм χ^2 Пірсона

Критерій	Відчуття дискомфорту/болю	Наявність припухлості	Сухість в роті (секреція)	Зміна смакових відчуттів
Основна група до лікування vs після лікування	$\chi^2=39,2$ $p<0,05$	$\chi^2=50,16$ $p<0,05$	$\chi^2=18,41$ $p<0,05$	$\chi^2=24,3$ $p<0,05$
Контрольна група до лікування vs після лікування	$\chi^2=22,3$ $p<0,05$	$\chi^2=29,4$ $p<0,05$	$\chi^2=2,42$ $p>0,05$	$\chi^2=13,07$ $p<0,05$
Основна група vs контрольна група до лікування	$\chi^2=1,1$ $p>0,05$	$\chi^2=1,86$ $p>0,05$	$\chi^2=4,03$ $p>0,05$	$\chi^2=0,89$ $p>0,05$
Основна група vs контрольна група після лікування	$\chi^2=6,34$ $p>0,05$	$\chi^2=10,74$ $p<0,05$	$\chi^2=5,1$ $p>0,05$	$\chi^2=1,67$ $p>0,05$

Примітка * – розбіжності в групах порівняння за критерієм χ^2 Пірсона вірогідні ($p<0,05$)

Через рік від початку лікування у пацієнтів обох груп визначалось покращення за основними клінічними симптомами, більш виражене в основній групі. Встановлено, що запропоноване нами

патогенетичне лікування було вірогідно більш ефективним, щодо зниження відчуття болю і дискомфорту, припухлості слинних залоз і проявів ксеростомії. Щодо відновлення смакових від-

чуттів та характеру виділень з вивідних проток великих слинних залоз, покращення в основній групі було більш виразним, але за даної кількості спостережень воно не носило статистично вірогідного характеру.

Динаміка основних клінічних симптомів в групах порівняння наведена в таблиці 3 полягала у оцінці ступеню виразності критеріїв 3 основних ланок патогенезу: 1) ретенція слини (Р), 2) зниження секреторної функції (С) залози та 3) виразність запального процесу (З) до лікування та через 12 місяців після лікування.

Параметри стоматологічного стану пацієнтів в групах порівняння характеризувались значною варіативністю і визначались багатьма чинниками не залежними від призначеної терапії радіоактивним йодом. Статистично достовірних відмінностей в показниках КПВ, індексах гігієни, РМА та втрати епітеліального прикріплення в групах порівняння виявлено не було, як на початку лікування так і через 12 місяців. Показник ураження зубів карієсом (КПВ) виявлявся високими у більшості пацієнтів, що відображало віковий склад досліджених хворих та тенденції притаманні для популяції в цілому.

На початку лікування рівень гігієни порожнини рота характеризувався як добрий або задовільний у 24 пацієнтів (80 %) основної групи і у 21 пацієнта (70 %) контрольної групи. У більшості хворих відзначали наявність захворювань тканин пародонту в формі генералізованого пародонтиту початкового-І ступеню у 24 пацієнтів (80 %) основної групи і 20 хворих (66,7 %) в контролі. При цьому запальний процес у яснах за індексом РМА

мав легкий чи середній ступінь у 23 пацієнтів (76,7 %) основної та 22 пацієнтів (73,3 %) контрольної групи. У пацієнтів переважно відзначали прояви катарального чи атрофічного гінгівіту із рецесією ясен, зумовленою втратою епітеліального прикріплення. В ході лікування в обох групах було виявлено тенденцію до покращення індексу гігієни і певного зниження виразності запалення ясен (дещо більше в основній групі). Втім ці зміни, так само, як і незначне збільшення КПВ, глибини парадонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення не мало статистично-вірогідного характеру (табл. 4).

Обговорення. В зв'язку зі збільшенням ефективності комплексного лікування пацієнтів із високодиференційованими формами раку щитовидної залози із використанням терапії радіоактивним I^{131} і суттєвим зростанням очікуваної тривалості їх життя, особливого значення набуває питання збільшення його якості та мінімізація негативних побічних ефектів проведеної терапії та ятрогенних ускладнень. Радіаційне ураження паренхіми і протокової системи великих слинних залоз (частіше привушних, і, рідше – підщелепних) призводить до пригнічення їх секреторної, екскреторної та концентраційної функції, змінюється не лише кількість але й якісний склад слини, що погіршує стан слизової оболонки порожнини рота, зубів і пародонту, порушує процес пережовування їжі і негативно позначаються на функціонуванні травної системи в цілому. При цьому можливості профілактики та корекції постпроменевих розладів слино-видільної функції на сьогоднішній день залишаються обмеженими.

Таблиця 3

Динаміка клінічних симптомів у пацієнтів в групах порівняння в ході лікування (строк спостереження 12 місяців)

Клінічна ознака	Основна (n=30)	Контрольна (n=30)	Статистична вірогідність
Наявність припухлості (Р)			
– повна нормалізація	24 (80%)	13 (43,3%)	$\chi^2=9,09$ $p<0,05$
– покращення	5 (16,7%)	11 (36,7%)	
– без змін	1 (3,3%)	6 (20%)	
– погіршення	0 (0%)	0 (0%)	
Сухість в роті (С)			
– повна нормалізація	13 (43,3%)	9 (30%)	$\chi^2=4,9$ $p>0,05$
– покращення	10 (33,4%)	6 (20%)	
– без змін	6 (20%)	11 (36,7%)	
– погіршення	1 (3,3%)	4 (13,3%)	
Відчуття дискомфорту/болю (З)			
– повна нормалізація	14 (46,7%)	12 (40%)	$\chi^2=0,2$ $p>0,05$
– покращення	14 (46,7%)	16 (53,4%)	
– без змін	2 (6,6%)	2 (6,6%)	
– погіршення	0 (0%)	0 (0%)	

Стоматологічний статус пацієнтів із хронічними променевими сіалоаденітами залежно від застосованого методу лікування

Клінічні індекси	До лікування		Через 12 міс після лікування	
	Основна	Контрольна	Основна	Контрольна
Індекс КПВ	16,13±7,8	13,67±5,1	16,97±7,4	14,5±4,8
Гігієнічний індекс ОНІ-S (бали)	1,19±0,8	1,33±0,8	1,03±0,8	1,03±0,7
Індекс РМА (%)	14,57 % ± 16,1%	13,64 % ± 13,5%	12,62 % ± 12,2%	13,32 % ± 12,6 %
Середня глибина пародонтальної кишені(мм)	1,68±0,5	1,64±0,4	1,75±0,5	1,74±0,5
Втрата епітеліального прикріплення (мм)	1,94±0,6	1,87±0,6	2,01±0,6	2,14±0,8

За даними авторів традиційні підходи, основані на симптоматичній та замісній терапії променевих сіалоаденітів є недостатньо ефективними і не дозволяють досягти стійкої ремісії та функціонального відновлення у абсолютної більшості хворих [22]. Останнім часом, значна увага приділяється можливості застосування патогенетичних підходів основаних на застосуванні глюкокортикоїдів пролонгованої дії, інгібіторів протеолізу, та сіалоендоскопічних технік в лікуванні пацієнтів даної категорії. Втім публікації присвячені вивченню ефективності цих підходів все ще залишаються нечисельними, особливо щодо вивчення віддалених результатів лікування та можливості поєднання різних засобів для досягнення кумулятивного ефекту.

Метою даного дослідження було вивчення ефективності призначення вказаних засобів патогенетичної терапії на основі розробленого нами диференційованого алгоритму, а також визначення їх впливу на виразність ксеростомії, запальних явищ у великих слинних залозах та стан зубів і пародонту у пацієнтів із ознаками радіоїод-індукованого променевого сіалоаденіту. Проведені дослідження підтвердили, що прояві хронічного променевого сіалоаденіту є досить варіативними, при чому ознаки запалення у пацієнтів цієї категорії не корелює із виразністю проявів функціональної недостатності і розвитком ксеростомії.

Існуючі симптоми захворювання пов'язані головним чином з основними патогенетичними механізмами, зокрема – гостра і хронічна ретенція слини, порушення секреторної функції із зниженням слиновиділення, і запальні зміни, що з часом при приєднанні інфекційного компонента стають досить виразними. Вказані механізми на тканинному, клітинному і субклітинному рівні детально вивчені в роботах багатьох авторів [8-12].

При застосуванні симптоматичної терапії із корекцією дієти, водно-електролітного обміну,

у пацієнтів контрольної групи в терміни 1 рік було відзначено певне покращення, яке можна пояснити поступовим відновленням ушкоджених опроміненням тканин та позитивним впливом змін способу життя на регуляторні механізми травної системи. Водночас більшість симптомів в цій групі не мали тенденції до повної нормалізації, а прояви ксеростомії і хронічної ретенції слини виявлялись дуже резистентними до призначення традиційних методів лікування. Призначення патогенетичної терапії з використанням пролонгованих глюкокортикоїдів, інгібіторів протеолізу, внутрішньопотокового введення протеолітичних ферментів та сіалоендоскопії дозволило вірогідно покращити результати лікування хворих і продемонструвало суттєві переваги порівняно із традиційним підходом в аспекті зниження відчуття болю і дискомфорту на ділянці слинних залоз а також проявів ксеростомії, Повної нормалізації або покращення за показниками, що характеризували виразність болю і дискомфорту вдалося досягти у 93,4 % хворих (28 пацієнтів) основної групи як і у 93,4 % хворих (28 пацієнтів) в контролі. За наявності припухлості 96,7 % хворих (29 пацієнтів) основної групи проти 80 % (24 пацієнта) контрольної групи. Сухість в роті зникла або зменшувалась у 76,7 % (23 пацієнта) проти 50 % (15 пацієнтів) в контролі. Отримані результати можна пояснити впливом пролонгованих глюкокортикоїдів на виразність запального процесу в тканині слинних залоз та інтенсивність формування інтерстиціального фіброзу, про що свідчать зокрема роботи авторів. В поєднанні із усуненням стріктур і слизових пробок у вивідних протоках привушної та/або підщелепної залози при проведенні сіалоендоскопії та внутрішньопотоковим введенням протеолітичних ферментів, це створювало умови для розблокування протокової системи на всіх її рівнях і нормалізації слиновідведення. Останнє сприяло розриву хиб-

ного кола і створювало можливості для поступового відновлення паренхіми, секреторної та концентраційної функції уражених залоз. Очевидно, що цей процес у багатьох хворих виявлявся тривалим і складним, особливо, коли паренхіма залоз зазнавала незворотних змін внаслідок первинної і вторинної альтерації, не давала відповіді на харчову і медикаментозну стимуляцію, а її компенсаторно-приспосувальні механізми були виснажені. Відображенням цього була висока ефективність застосованої терапії у ліквідації проявів хронічної ретенції слини і менша ефективність в аспекті відновлення складу слини, її кількості при нестимульованій і стимульованій саливації, пов'язаних із цим смакових відчуттів тощо.

Важливим аспектом збереження функціональної здатності слинних залоз і зменшення проявів вторинної альтерації вважали місцеве застосування інгібіторів протеолізу, що за даними літератури демонструють підтверджений протизапальний, протифібринолітичний та протишоковий ефект.

Позитивні зміни стану великих слинних залоз при застосуванні розробленого нами підходу до комплексного лікування хронічних променевого сialoadенітів вважали важливою передумовою нормалізації слиновидільної функції, травлення та покращення біоцинозу порожнини рота.

Однак, висунута нами робоча гіпотеза, яка полягала в тому, що за умови більш ефективної корекції порушень слиновиділення, стан СОПР, пародонту і твердих тканин зубів має бути кращим ніж у пацієнтів де лікування променевого сialoadеніту є менш ефективним не знайшла переконливого підтвердження при статистичному аналізі в обрані нами строки спостереження (1 рік). З одного боку відомо, що слина має захисну і ремінералізуючу функції, підтримує баланс мікробіоти порожнини рота і покращує регенерацію слизової оболонки. В роботах авторів показано, що зниження слиновивідної функції у пацієнтів із синдромом Шегрена супроводжується виникненням множинного карієсу, мукозиту, прогресуванням захворювань пародонту, тощо. Втім у пацієнтів із радіоїод індукованими ураженнями слинних залоз існує низка чинників, що визначають притаманні їм особливості стоматологічного статусу. Так ступень функціонального дефіциту слинних залоз у пацієнтів є різним, а виразні форми ксеростомії зустрічаються відносно рідко (8 пацієнтів – 26,7 % в нашій серії), притаманними є асиметричні ураження, із збереженням функціональної спроможності

однієї чи декількох великих слинних залоз, що частково можуть компенсувати порушення, які виникають у більш уражених залозах, муцин продукуючі малі слинні залози і підязикова залоза при опроміненні вражаються значно менше ніж великі слинні залози). Це пом'якшує негативний ефект, асоційований із розвитком променевого сialoadеніту на стан стоматологічного здоров'я і робить його біль розтягнутим в часі. При цьому слід зазначити, що проблема прогресування стоматологічних захворювань є мультифакторною, причому деякі фактори ризику, наявні у пацієнтів теоретично можуть мати більший вплив на результуючі значення стоматологічних індексів, аніж наявність променевого ураження.

Наші дослідження підтвердили також думку авторів [14], що ризик прогресування захворювань зубів і пародонту у пацієнтів, що пройшли радіоїодтерапію сильно залежить від їх вихідного стану, рівні гігієни та стоматологічної санації. У пацієнтів дослідженої нами серії відзначався високий рівень ураження зубів карієсом та його ускладненнями, а також широке поширення захворювань пародонту, що загалом притаманно для населення України та вікових груп, до яких належали хворі (29 пацієнтів – 48,3 % були старші за 45 років і мали ту чи іншу супутню патологію не пов'язану із основним захворюванням).

З іншого боку для досліджених пацієнтів було характерно: високий рівень стоматологічної санації, добрий або задовільний стан гігієни порожнини рота, високий комплаєнс та рівень взаємодії із лікарем стоматологом. На нашу думку це зокрема пов'язано із обізнаністю ендокринних хірургів та променевого терапевтів із особливостями негативних ефектів радіоактивного йоду на стан слинних залоз і порожнини рота, а також усвідомлення ними необхідності відповідних профілактичних заходів, і своєчасне інформування хворих з цього приводу. Крім того, всім пацієнтам проводили лікування променевого уражень слинних залоз, забезпечували замісну терапію при виразних ознаках ксеростомії та здійснювали професійну гігієну порожнини рота за протоколами, що застосовують у пародонтологічних хворих. Тому, отримані нами позитивні результати важко порівнювати із дослідженнями авторів, проведеними в групах хворих із іншими характеристиками.

Проведений нами аналіз свідчить, що незалежно від способу лікування променевого сialoadеніту, застосування традиційних методів індивідуальної та професійної гігієни порожнини рота

у поєднанні із замісною терапією в разі наявності ксеростомії (регулярне зволоження слизової оболонки порожнини рота гелями або спреями DentaidXeros, BioXtra, Xerostom тощо, полоскання розчином антисептику Декасан, Діоксидин, Мірамістин, тощо, розсмоктування препарату Лісобакт по 1т 4 рази на день або штучний лізоцим) дозволяє достатньо ефективно призупинити розвиток і прогресування карієсу та хвороб пародонту у цієї категорії хворих. Втім вплив стану слинних залоз і застосованих методів лікування на стан зубів і пародонту в більш віддалені строки потребує додаткового вивчення із урахуванням мультифакторної природи досліджуваних процесів.

Висновки. Застосування розробленого нами потогенетично-спрямованого підходу до лікування хронічного променевого сіалоаденіту, спричиненого застосуванням радіоактивного ^{131}I , що включає диференційоване призначення препаратів групи пролонгованих глюкокортикоїдів, інгібіторів протеолізу, внутрішньопотокового введення протеолітичних ферментів, та сіалоендоскопії для усунення рубцевих змін та стійкої стріктури вивідних проток привушних та/або підщелепних залоз, дозволяє вірогідно знизити виразність болю, дискомфорту та припухлості слинних залоз, а також проявів ксеростомії, порівняно із традиційними методами симптоматичної та замісної терапії ($p < 0,05$). При використанні розробленого нами підходу повне зникнення або покращення симптомів хронічного запалення (біль та припухлість слинних залоз) відзначали у 93,4 % хворих (28 пацієнтів) як і у 93,4 % хворих (28 пацієнтів) в контролі ($\chi^2=0,2$ $p > 0,05$), сухість в роті зникала, або суттєво зменшувалась у 76,7 % хворих (23 пацієнта) проти 5 0 % (15 пацієнтів) в контролі ($\chi^2=4,9$, $p > 0,05$). Відновлення смакових відчуттів у 26 пацієнтів (86,7 %) основної групи були більш виразними проти 22 пацієнтів (73,3 %) контрольної групи, як і позитивні зміни у характері виділень з вивідних проток великих слинних залоз у 11 пацієнтів (36,7 %) основної групи проти 10 пацієнтів (33,3 %) контрольної групи, але за даної кількості спостережень ці відмінності не носили статистично вірогідного характеру ($\chi^2=1,67$, $p > 0,05$).

В ході лікування в обох групах було виявлено тенденцію до покращення індексу гігієни і певного зниження індексу РМА (дещо більше в основній групі) при незначному збільшенні індексу КПП, глибини парадонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення, що за даної кіль-

кості спостережень не мала статистично-вірогідного характеру ($p < 0,05$). Рівень гігієни порожнини рота, інтенсивність карієсу, стан ясен і пародонту у пацієнтів із хронічними променевими сіалоаденітами в строки спостереження до 12 місяців вірогідно не залежали від застосованих методів лікування і більшою мірою визначалися вихідним стоматологічним статусом.

Використання традиційних методів індивідуальної і професійної гігієни порожнини рота в поєднанні із замісною терапією у пацієнтів з ознаками ксеростомії в ці терміни дозволяло уникнути значного прогресування карієсу і захворювань пародонту в пацієнтів обох досліджених груп та може розглядатися, як достатнє.

Література:

1. Auttara-Atthakorn, A., Sungmala, J., Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., & Sriphrapradang, C. (2022). Prevention of salivary gland dysfunction in patients treated with radioiodine for differentiated thyroid cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Frontiers in endocrinology*, 13, 960265. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960265>
2. Clement S.C., Peeters R.P., Ronckers C.M., Links T.P., van den Heuvel-Eibrink M.M., Nieveen van Dijkum E.J.M., & et al. (2015). Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma--a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 41(10), 925-34. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.09.001.
3. Caglar M., Tuncel M., & Alpar R. (2002). Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med*. 27(11), 767-71. doi: 10.1097/00003072-200211000-00003.
4. Grewal, R. K., Larson, S. M., Pentlow, C. E., Pentlow, K. S., Gonen, M., Qualey, R., & Tuttle, R. M. (2009). Salivary Gland Side Effects Commonly Develop Several Weeks After Initial Radioactive Iodine Ablation. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(10), 1605–1610 doi:10.2967/jnumed.108.061382
5. Upadhyaya, A., Meng, Z., Wang, P., Zhang, G., Jia, Q., Tan, J., Li, X., Hu, T., Liu, N., Zhou, P., Wang, S., Liu, X., Wang, H., Zhang, C., Zhao, F., & Yan, Z. (2017). Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine*, 96(25), e7164. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007164>
6. La Perle, K.M., Kim, D.C., Hall, N.C., Bobbey, A., Shen, D.H., Nagy, R.S., & Jhiang, S.M. (2013). Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid*. 23, 1029–1036. doi: 10.1089/thy.2012.0571
7. Walter, M.A., Turtschi, C.P., Schindler, C. & et al. (2007). The dental safety profile of high-dose radioiodine

therapy for thyroid cancer: Long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med.*, 48, 1620–1625.

8. Koca, G., Gültekin, S.S., Han, U., Kuru, S., Demirel, K., & Korkmaz, M. (2013) The efficacy of montelukast as a protective agent against ¹³¹I-induced salivary gland damage in rats: scintigraphic and histopathological findings. *Nucl Med Commun*, 34, 507–517. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835ffecd>

9. Kim, J.W., Kim, J.M., Choi, M.E., Kim, S.K., Kim, Y.M. & Choi, J.S. (2020) Does salivary function decrease in proportion to radioiodine dose? *Laryngoscope*, 130(9), 2173–2178 <https://doi.org/10.1002/lary.28342>

10. Tateishi, Y., Sasabe, E., Ueta, E., & Yamamoto, T. (2008) Ionizing irradiation induces apoptotic damage of salivary gland acinar cells via NADPH oxidase 1-dependent superoxide generation. *Biochem Biophys Res Commun*, 366, 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.11.039>

11. Avila, J.L., Grundmann, O., Burd, R., & Lime-sand, K.H. (2009) Radiation-induced salivary gland dysfunction results from p53-dependent apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 523– 529. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.036>

12. Sadiç, M., Korkmaz, M., Gültekin, S.S., & Demircan, K. (2016) Alterations in ADAMTS12 gene expression in salivary glands of radioiodine-131-administered rats. *Nucl Med Commun*, 37, 1010– 1015. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000556>

13. Klein Hesselink, E. N., Brouwers, A. H., de Jong, J. R., van der Horst-Schrivers, A. N., Coppes, R.P., Lefrandt, J.D., Jager, P.L., Vissink, A., & Links, T.P. (2016). Effects of Radioiodine Treatment on Salivary Gland Function in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Prospective Study. *J Nucl Med*, 57(11), 1685-91 <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.169888>

14. Walter, M.A., Turtschi, C.P., Schindler, C., Minnig, P., Müller-Brand, J., & Müller, B. (2007). The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med.*, 48, 1620–1625 [doi: 10.2967/jnumed.107.042192](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.042192).

15. Kielbassa, A.M., Hinkelbein, W., Hellwig, E., & Meyer-Luckel, H. (2006). Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol.*, 7, 326–335.

16. Stone, H.B., Coleman, C.N., Anscher, M.S., & McBride, W.H. (2003). Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol.*, 4, 529–536.

17. Mester, A., Piciu, A., Lucaciu, O., Apostu, D., Piciu, D., & Voina-Tonea, A. (2021). Assessment and Care of Oral Lesions for Patients Who Undergo Radioiodine Treatment for Thyroid Cancer. *The American journal of the medical sciences*, 361(1), 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.035>

18. Adramerinas, M., Andreadis, D., Vahtsevanos, K., Pouloupoulos, A., & Pazaitou-Panayiotou, K. (2021). Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? *Hormones (Athens)*, 20(4), 669-678. [doi: 10.1007/s42000-021-00304-3](https://doi.org/10.1007/s42000-021-00304-3)

19. Zeng, Q., & Mandel, L. (2019). Radioactive Iodine-Induced Hyposalivation: Case Report. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 77(9), 1837–1840 <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.03.032>

20. Li, X., Su, J. Z., Zhang, Y. Y., Zhang, L. Q., Zhang, Y. Q., Liu, D. G., & Yu, G. Y. (2020). *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences*, 52(3), 586–590 <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.029>

21. Gilat, H., Vainer, I., Avishai, G., Maymon, S. L., Alkan, U., Hod, R., Robenshtock, E., Friedman, S., & Shpitzer, T. (2021). Radioiodine therapy induced sialadenitis versus chronic idiopathic sialadenitis-Presentation and outcomes. *Head & neck*, 43(9), 2724–2730. <https://doi.org/10.1002/hed.26741>

22. Sunavala-Dossabhoy, G. (2018). Radioactive iodine: An unappreciated threat to salivary gland function. *Oral diseases*, 24(1-2), 198–201. <https://doi.org/10.1111/odi.12774>

23. Ciarallo, A., & Rivera, J. (2020). Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *AJR Am J Roentgenol*, 215(2), 285-291 [doi: 10.2214/AJR.19.22626](https://doi.org/10.2214/AJR.19.22626). Epub 2020 Jun 17. PMID: 32551904.

24. Dreyer, N.S., Lynggaard, C.D., Jakobsen, K.K., Pedersen, A.M.L., von Buchwald, C., & Grønhøj, C. (2021). *[Xerostomia]. Ugeskr Laeger*. Jul 5, 183(27):V11200814. [in Danish].

25. Łysik, D., Niemirowicz-Laskowska, K., Bucki, R., Tokajuk, G., & Mystkowska, J. (2019). Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *Int J Mol Sci.*, 29, 20(13), 3199. [doi: 10.3390/ijms20133199](https://doi.org/10.3390/ijms20133199)

26. Kopchak, A. V., & Makarenko, V. A. (2023). A differentiated approach to complex treatment of radioiodine-induced salivary gland lesions. *Modern Medical Technology*, 4, 12-20.