

ІМУНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОТОГЛОТКОВОГО СЕКРЕТУ І ЗУБНОГО НАЛЬОТУ В ДІТЕЙ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТА ХВОРОБАМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЗА НАЯВНОСТІ В НИХ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

ВПНЗ Київський медичний університет УАНМ

*Кафедра ортопедичної стоматології та ортодонтії КМУ УАНМ

**ДУ інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка АМН України

Останнім часом учені активно вивчають стан гуморального імунітету порожнини рота при різноманітних стоматологічних хворобах, які виникли внаслідок місцевих порушень або як прояв загальносоматичних і системних хвороб організму людини [1, 2, 3, 4]. Однак, більшість досліджень стосуються вивчення імунного статусу порожнини рота в дорослих. Ураховуючи високу поширеність серед дітей карієсу зубів (до 90%) , зубощелепних аномалій і деформацій (до 70%) , хвороб тканин пародонта (80 %) , а також системних і загальносоматичних хвороб, вивчення локального імунного стану порожнини рота в них є актуальним завданням дитячої стоматології.

Дотепер накопичена достатня кількість фактичного матеріалу на користь доказів того, що недостатність імунітету є провідним патогенетичним фактором розвитку уражень тканин пародонта. Прояви імунodefіциту, за даними дослідників, були різноплановими: від зниження активності системи мононуклеарних фагоцитів [5, 6] до кількісного дефіциту Т і В – лімфоцитів, порушень у регуляторних співвідношеннях цитокинової сітки [7, 8, 9, 10, 11].

Відомо, що в ротоглотковому секреті та рідині зубоясенної борозни змінений баланс прозапальних і протизапальних цитокинів [1, 12]. Разом з тим, стан різних факторів імунітету може суттєво залежати від наявності супутніх хвороб як у ротовій порожнині, так і при нейроендокринних порушеннях, що,

ймовірно, негативно впливає на рівень імунітокінового статусу.

Крім того, відомо, що велике значення в розвитку хвороб тканин пародонта має зубний наліт [10]. У зв'язку з цим дослідження стану місцевого імунітету можуть охоплювати вивчення імунітології зубного нальоту і факторів клітинного та гуморального імунітету ротоглоткового секрету (РС) , що і стало предметом проведеного дослідження.

Мета дослідження. Вивчити стан локального гуморального імунітету в дітей із хворобами тканин пародонта за наявності в них ендокринної патології та зубощелепних аномалій.

Матеріали та методи

Ми обстежили 49 пацієнтів віком від 6 до 16 років у стоматологічному центрі МУ УАНМ і в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. Обстежуваних поділили на 3 групи: 1- контрольна група, до якої входили 17 відносно здорових дітей, 2 група - 16 дітей із зубощелепними аномаліями та хворобами тканин пародонта і 3 група - 16 дітей із зубощелепними аномаліями та хворобами тканин пародонта на тлі ендокринної патології. Для дослідження забирали матеріал - ротоглотковий секрет і зубний наліт.

Досліджуючи зубний наліт, визначали такі чинники імунітету і запалення в екстрактах із нальоту:

- концентрацію імунних комплексів (осад сироватки з 3, 75% розчином

поліетиленгліколю, Е. Л. Насонов, 1987) ;

- уміст лактоферину (ІФА – метод) ;

- рівень прозапальних цитокинів (ФНП- α , інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-8- ІФА-метод) ;

- активність фактора гальмування міграції лейкоцитів (LIF-leukocytes

inhibitory factor) за допомогою капілярного тесту і лейкоцитів практично здорових донорів (Blank, 1979).

Досліджуючи локальний імунітет ротоглоткового секрету (РС) , визначали:

- уміст імуноглобулінів класів М, G, А методом радіальної імунодифузії

(Simmons, 1971) ;

- уміст прозапальних цитокинів (інтерлейкін 1 β , ФНП- α , інтерлейкін-8) ;

- уміст протизапального цитокину ІЛ-10 (ІФА – метод) ;

- уміст протівірусного фактора – γ -інтерферону (ІФА-метод) ;

- рівень лактоферину (ІФА-метод) ;

- клітинний склад ротоглоткового секрету в мазках із осаду при забарвленні за Романовським-Гімзою.

У дослідженні був використаний нестимульований ротоглотковий секрет від дітей трьох досліджуваних груп. Вік обстежуваних коливався в межах від 7 до 14 років.

Екстракти із зубного нальоту готували за співвідношення маса нальоту до розчину як 1: 3. Розчином слугував фізіологічний роз-

Рівні імунних комплексів у групах обстежених дітей: контрольній, дітей зі ЗЩА та хворобами тканин пародонта і дітей зі ЗЩА та хворобами тканин пародонта на тлі ендокринної патології

Групи	Кількість досліджень	Імунні комплекси, од. оптич. щільності		Достовірність до контрольних значень
		М (серед.)	межі коливань (мін.-макс.)	
Контроль	10	11,2	8- 18	-
ЗЩА +ЗТП	10	20,0	14-42	<0,05
ЗЩА + ЗТП + ЕП	10	22,2	15 - 44	<0,05

чин NaCl, у якому був антибіотик «Ципринол» із розрахунку 0, 1 мг / мл. Після з'єднання нальоту з розчином у пробірці її додавали до шютель-апарата і витримували 1 год. при частоті коливань 60 за хв. Потім суспензію залишали при 4°C до ранку, центрифугували при 150 g 15 хв. Прозорий екстракт фільтрували скрізь стерилізувальний фільтр типу «Millipore» і досліджували.

Ротоглотковий секрет (РС) збирали вранці до сніданку та ранкової гігієни порожнини рота за фіксований час (5 хв.). Зібраний РС центрифугували і в надосадковій рідині визначали цитокіни: ІЛ-1β, ІЛ-8; фактор некрозу пухлини – альфа (ФНП α) , інтерлейкін-10 і гамма – інтерферон (ІФ- γ). Серед продефензинів вивчали вміст лактоферину, а серед імуноглобулінів – секреторну та мономерну форми ІgА і ІgG. Для визначення цитокінів використовували набори реактивів для імуноферментного аналізу (ІФА) фірми «Протеиновый контур» («Прокон- СПб, Цитокин», Росія) і «Diasclone» (Франція). Лактоферин як бактерицидний чинник також вивчали з використанням ІФА, реактивами фірми «Вектор-Бест» (Росія).

Аналіз здійснювали з використанням імуноферментного аналізатора «Stat-Fax 2100» (США). Іму-

ноглобуліни визначали методом радіальної імунодифузії з використанням модифікацій для визначення цих білків у зонах низьких концентрацій [13, 14].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням непараметричного критерію U (Вілкосона-Манна-Уїтні) [15] і пакета комп'ютерних програм для обробки матеріалів дослідження «WINPEPI», версія 1. 49.

Результати досліджень та їх обговорення

Імунологічні дослідження екстрактів із зубного нальоту

Імунні комплекси в екстрактах із зубного нальоту в дітей із зубощелепними аномаліями (ЗЩА) , ускладненими проявами хвороб тканин пародонта (ЗТП) на тлі ендокринної патології (ЕП) , виявлялися в значно ($p < 0, 05$) більшій кількості, ніж у практично здорових дітей (табл. 1).

Визначення рівня лактоферину в екстрактах зубного нальоту в цих групах показало майже 5-кратне збільшення цього продефензину в зубному нальоті дітей із хворобами тканин пародонта обох груп (табл. 2). При цьому розбіжностей у даних між 2 і 3 групами обстежуваних дітей майже не було виявлено.

Наступним кроком було дослідження вмісту в екстрактах із зубних нальотів прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини (ФНП- α) , інтерлейкіну 1 β , інтерлейкіну 8. Ці дані представлені в табл. 3.

Дані таблиць 2, 3 дають підставу зробити висновок, що в пацієнтів із зубощелепними аномаліями та хворобами тканин пародонта як із супутньою ендокринною патологією, так і без неї, виявляється підвищення концентрації ФНП – α (в контролі - 0, 55 пг/мл. , у дітей із ЗТП - 1, 86) та ІЛ-8 (0, 33 і 2, 55 пг/мл відповідно). Поряд з цим, у дітей із хворобами тканин пародонта за наявності ендокринної патології в зубному нальоті підвищується рівень інтерлейкіну-1 (0, 52 пг/мл без ЕП і 2, 95 пг/мл з ЕП). Підвищення в секретах і в сироватці рівня прозапальних цитокінів є показником напруженості запального процесу [3, 16].

При вивченні впливу екстрактів із зубного нальоту дітей різних клінічних груп на міграційні властивості лейкоцитів здорових донорів було використано капілярний метод [17]. Зону міграції з капіляра за допомогою фотозбільшувача проектували на фотопapір, обводили, вирізали та зважували. Відношення ваги дослідного зраз-

Таблиця 2

Вміст лактоферину в екстрактах із зубного нальоту дітей різних груп

Групи	Кількість досліджень	Концентрація лактоферину, мкг/мл		Достовірність
		М (серед.)	межі коливань (мін.-макс.)	
Контроль	7	0,1	0- 1,2	-
ЗЩА+ЗТП	7	0,62	(0- 2,4)	<0,05
ЗЩА + ЗТП + ЕП	7	0,5	(0,1-3,8)	<0,05

ка до контрольного давало індекс міграції. Величину індексу нижче 0, 66 вважали як наявність LIF, а збільшення понад 1, 2 - як наявність фактора, що активує міграцію (LAF).

Як було встановлено вище (рис. 1), у екстрактах із зубного нальоту

дітей із наявністю ЗТП в обох групах наявний високий уміст фактора LAF (індекс 3, 75 та 3, 9), тоді як у контролі спостерігалася виражена тенденція до прояву гальмування міграції активності, тобто наявності LIF (0, 72). Достовірність розбіжностей між контролем та даними

в обох групах досить висока ($p < 0, 01$). Можна вважати, що в зубному нальоті дітей із ЗТП активуючий фактор міграції клітин міститься в значній кількості та призводить до залучення в зубоясенну ділянку нових порцій «запальних» клітин. Таке припущення узгоджується з даними про підвищений уміст у зубному нальоті ІЛ-8, який є активним хемокіном, що сприяє залученню різних типів клітин.

Імунологічні дослідження ротоглоткового секрету

Проведені імунологічні дослідження показали, що вміст прозапальних цитокінів у ротоглотковому секреті хворих із ЗТП усіх груп значно перевищував показники в дітей контрольної групи (табл. 4, рис. 2). Найвищий рівень цитокінів ІЛ1 β і ФНП- α і ІЛ-8 виявився у хворих, у яких визначалося поєднання ЗЩА та ЗТП із проявами ендокринної патології, що за вектором відхилень корелює з даними при визначенні цих цитокінів у витяжках зубного нальоту в дітей різних груп.

Із визначених цитокінів із різнонаправленістю дії щодо запальних клітин найбільш значущими були відхилення вмісту ІФ- γ , концентрація якого знижувалася при всіх запальних хворобах. Проте найбільшим воно було за поєднання кількох патологічних процесів, що свідчить про зниження локального антивірусного потенціалу і можливість розвитку алергічного компонента в процесі запальної реакції.

ІЛ-10 у ротоглотковому секреті хворих із ЗТП як із супутньою ендокринною патологією, так і без неї практично не визначався.

Отже, зміни у вмісті цитокінів є проявами недостатності регуляторних чинників системного імунітету і, зокрема, цитокінів із подвійною дією на клітини запалення. Наприклад, гамма-інтерферону, який має як регуляторні властивості, так і пряму захисну дію [16].

При визначенні факторів місцевого імунітету, зокрема концентрації імуноглобулінів, було виявлено, що в пацієнтів із ЗТП у ротоглотковому секреті знижений уміст се-

Таблиця 3

Вміст прозапальних цитокінів у екстрактах зубного нальоту пацієнтів різних груп

Групи	Концентрація цитокінів, пг/мл			Кількість досліджень
	ФНП- α	ІЛ-1	ІЛ-8	
Контроль	0,55 (0-2)	0,22 (0- 4)	0,30 (0-3)	10
ЗЩА+ЗТП	1,86 (0-6) *	0,52 (0-7)	2,55 (3-14) **	9
ЗЩА + ЗТП + ЕП	2,22 (0-5) *	2,95 (0-11) *	3,22 (2-11) *	9

Примітка: * - достовірність відносно контролю ($p < 0, 05$), ** ($p < 0, 02$); в дужках указані межі коливань.

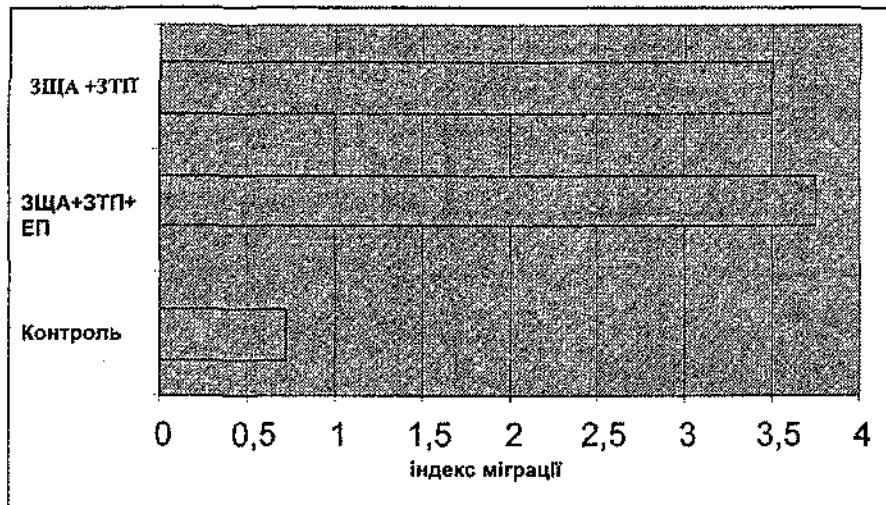


Рис. 1. Вплив екстрактів із зубного нальоту дітей різних клінічних груп на міграційні властивості лейкоцитів здорових донорів (у обох дослідних групах $p < 0, 05$ відносно контролю). Контроль-індекс міграції - 0, 72 \pm 0, 2; ЗЩА+ЗТП - 3, 75 \pm 0, 4; ЗЩА+ЗТП+ЕП - 3, 9 \pm 0, 7

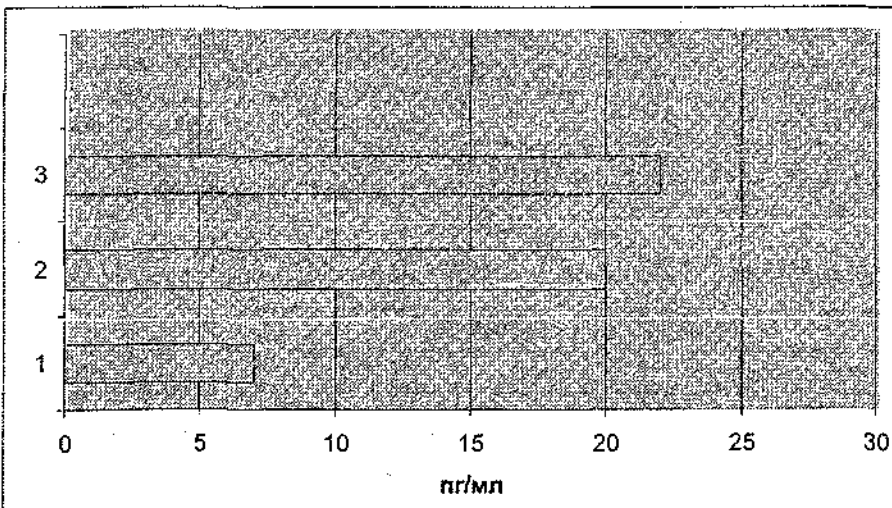


Рис. 2. Уміст ІЛ-8 у РС дітей різних клінічних груп (1- контроль - 7, 7 \pm 0, 9 пг/мл; 2- ЗЩА+ЗТП - 20, 05 \pm 3, 3; 3-ЗЩА+ЗТП+ЕП - 22, 4 \pm 3, 2 при p_{1-2} і $p_{1-3} < 0, 05$)

Таблиця 4

Рівні цитокінів у ротоглотковому секреті дітей із ЗТП за наявності ендокринної патології

ГРУПИ	Вміст цитокінів, у пг/мл			
	прозапальні		протизапальні, антивірусні	
	ІЛ 1b	ФНП а	ІЛ 10	ІФ-γ
Контроль	9,5 (0-20)	5,2 (0-16)	1,2 (0-3)	44,2 (30-90)
ЗЩА+ЗТП	29,5* (17-80)	20,2* (14-33)	0	12,6* (0-16)
ЗЩА+ЗТП+ЕП	30,6* (20-15)	22,5* (15-40)	0	18,2* (0-30)

Позначення: в дужках вказані межі коливань значень; * (p<0, 05); ** (p<0, 02) по відношенню до контролю.

Таблиця 5

Рівні імуноглобулінів у РС хворих різних груп і практично здорових дітей-донорів

Групи	Концентрація імуноглобулінів у г/л, М +-m		
	секреторний IgA	мономерний IgA	IgG
Контроль	1,0 +- 0,3	0,1 +- 0,05	0,1 +- 0,02
Примітка: * достовірно відносно групи К (p<0, 05)			
ЗЩА+ЗТП	0,55+-0,15	0,25+- 0,06	0,4+-0,1*
ЗЩА+ЗТП+ЕП	0,4 +-0,1	0,5 +- 0,1	0,5 +- 0,1*

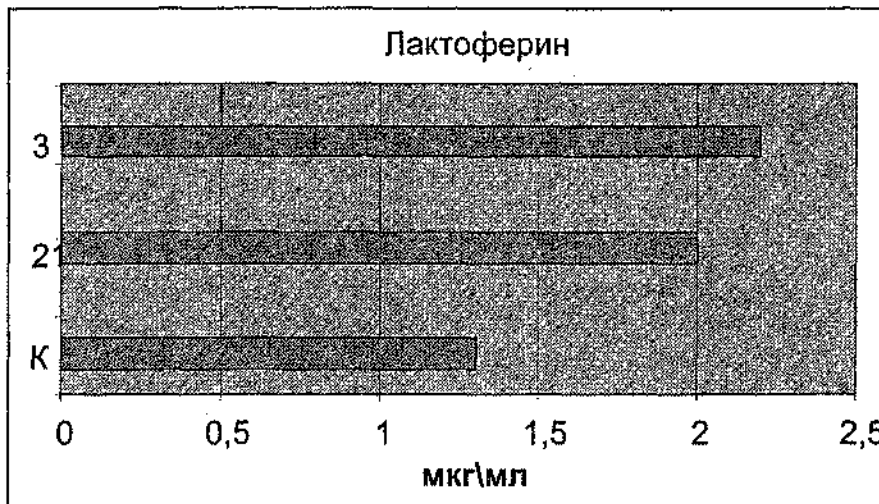


Рис. 3. Уміст лактоферину в РС обстежених груп (К- 1, 35+-0, 1; 2- ЗЩА+ЗТП – 2, 15+-0, 3 (p<0, 05); 3-ЗЩА+ЗТП+ЕП – 2, 22+-0, 2 (p<0, 05))

креторного імуноглобуліну А (IgA) як за наявності супутніх хвороб, так і без них (табл. 5). Відбувалося також достовірне підвищення мономерної форми IgA та імуноглобуліну класу G у дітей із ЗТП, що розглядається як можливий фактор пролонгування запалення імунними механізмами [13].

Збільшення кількості мономерної форми імуноглобулінів А при ЗЩА та ЗТП може свідчити про підвищення рівня деградації димерної форми при запальних процесах у порожнині рота. Окрім імуноглобулінів класу А, в слині може також визначатися і секреторний імуноглобулін класу М та імуноглобуліни класу G. Відповідно до сучасних поглядів [2, 13] поява прозапальних комплементофіксуючих і цитофільних антитіл може розглядатися як зниження гуморального мукозального імунітету і перехід зі стану норми у фазу запальних реакцій. Уміст лактоферину в РС дітей контрольної групи був нижчим (p<0, 05) у порівнянні з іншими групами (рис. 3), що підтверджує думку про те, що хронічні запальні процеси в ротовій порожнині та верхніх дихальних шляхах зумовлені зниженням локального специфічного і неспецифічного імунологічного потенціалу [13].

При визначенні клітинних форм ротоглоткового секрету було встановлено, що у хворих без супутньої ендокринної патології зменшувалася кількість епітеліальних клітин. Натомість за наявності ЕП окрім зменшення кількості епітеліоцитів підвищувався вміст різних форм лейкоцитів, частіше нейтрофільних і еозинофільних, лімфоцитів та моноцитів (табл. 6), що свідчить про залучення в реалізацію факторів місцевого захисту великої кількості запальних клітин [18].

Таблиця 6

Вміст клітин у ротоглотковому секреті обстежених дітей різних груп

Групи	Число клітин на 100 (%)				
	епітелій	нейтрофіли	еозинофіли	моноцити	лімфоцити
Контроль	90,3 (65-97)	5,2 (3-8)	0,1 (0-1)	0,4 (0-1)	2,9 (0-6)
ЗЩА+ЗТП	62,5* (42-80)	15,1 (6-22)	0	0	6,5 (4-7)
ЗЩА+ЗТП+ЕП	72,1 (12-90)	20,8* (10-30)	0,4 (0-3)	3,8* (0-8)	3,5 (0-5)

Примітка: * - p <0, 05 відносно групи контролю.

Висновки

Проведені клініко-імунологічні та лабораторні дослідження в дітей із зубощелепними аномаліями та хворобами тканин пародонта як на тлі ендокринної патології, так і без неї, дозволили встановити ряд відхилень у місцевому імунітеті в порівнянні з контрольною групою. Зміни в загальних показниках стосуються вмісту як імунологічних характеристик зубного нальоту, так і ротоглоткового секрету.

У зубному нальоті дітей із зубощелепними аномаліями на тлі хвороб тканин пародонта містяться імунологічні компоненти, які свідчать про виражений активний запальний процес – підвищений уміст ІК, лактоферину, прозапальних цитокінів, чинника активації міграції клітин. За наявності в дітей зубощелепних аномалій на тлі хвороб тканин пародонта й ендокринної патології ці прояви більше виражені - визначається вища концентрація одного з провідних прозапальних цитокінів - інтерлейкіну-1β.

Параметри місцевого імунітету - як клітинні, так і гуморальні мали однаковий вектор відхилень у дітей із зубощелепними аномаліями на тлі хвороб тканин пародонта як без ендокринної патології, так за її наявності, тобто в загальних рисах «запальний» профіль був аналогічним тому, що визначався при дослідженні екстрактів із зубних нальотів. Чинники захисного характеру – секреторні імуноглобуліни, лактоферин, гамма-інтерферон, як правило, мали вектор відхилень у бік їх недостатності і були виразніші за наявності ендокринної патології. Виявлені відхилення в показниках імунітету дітей із зубощелепними аномаліями на тлі хвороб тканин пародонта й ендокринної патології зубощелепних аномалій відповідно до сучасних уявлень про принципи імуномодулювальної терапії є приводом для апробації різних протизапальних засобів та імуномодуляторів нового покоління для комплексного лікування хворих дітей.

Література

1. Бажанов Н. Н. Иммуные механизмы патогенеза пародонтита / Н. Н. Бажанов, Т. П. Иванюшко, Г. П. Тер-Асатуров // Наука - практике. - М., 1998. - С. 103.
2. Быкова В. П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Российская ринология. - 1999. - № 1. - С. 5-11.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. - К. : Полиграф-Плюс, 2006. - 481 с.
4. Мельников О. Ф. Клинико-иммунологические параллели при пародонтите и заболеваниях верхних дыхательных путей / О. Ф. Мельников, В. И. Шматко, В. В. Кищук // Современная стоматология. - 2007. - № 3. - С. 31-34.
5. Цепов Л. М. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. - 2001. - №1-2. - С. 28-31.
6. Шаповалов В. Д. Апоптоз и ультраструктурные изменения плазматических клеток собственно слизистой оболочки десны больных пародонтитом / В. Д. Шаповалов, П. М. Михалева // Иммунология. - 2002. - № 2. - С. 83-87.
7. Мащенко И. С. Пути формирования вторичного иммунодефицитного состояния у больных генерализованным пародонтитом / И. С. Мащенко, А. В. Самойленко // Современная стоматология. - 2002. - № 3. - С. 49-51.
8. Ковальчук Л. В. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. А. Рогова // Иммунология. - 2000. - № 6. - С. 24-27.
9. Изменения в нервной системе и их значение в патогенезе генерализованного пародонтита / [М. Н. Пузин, Ю. А. Петрович, Т. Ю. Сухова, Т. Г. Зеленина] // Российский стоматологический журнал. - 2001. - №1. - С. 38-41.
10. Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. - К. : Здоров'я, 2000. - 461 с.
11. Straka M. Destrukcia parodontalnych tkaniv : cast 4 / M. Straka // Parodontologia. - 2000. - Новое в стоматологии. - 2002. - № 8. - С. 2028.
12. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т. П. Иванюшко, Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук [и др.] // Стоматология. - 2000. - № 4. - С. 12-16.
13. Определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в зоне низких концентраций / О. Ф. Мельников, М. М. Кобицкий, И. В. Казанец [и др.] // Иммунология та алергология. - 2003. - № 3. - С. 13-15.
14. Simmons P. Quantitation of plasma proteins in low concentrations using RID / P. Simmons // Clin. Chim. Acta. - 1971. - В. 35. - P. 52-57.
15. Гублер Е. В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. - Л. : Медицина, 1978. - 294 с.

16. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследованной уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. -2003. -Т. 2, №3. -С. 20-29.

17. Blank I. Реакция торможения миграции макрофагов / I. Blank // Иммунологические методы ; под ред. Х. Фриммеля ; пер. с нем. -М. : Мир, 1979. -С. 163-168.

18. Foreman J. C. Клетки, участвующие в воспалении: руководство по иммунофармакологии ; под ред.

M. Dale, J. Foreman ; пер. с англ. / J. C. Foreman. - М. : Медицина, 1998. - С. 15-192.

19. Шинкевич В. І. Характеристика імунних клітин слизової оболонки ясен при хронічному генералізованому пародонтиті відповідно ступенів тяжкості / В. І. Шинкевич, І. П. Кайдашев // Імунологія & алергологія . -2004. -№ 4. -С. 15-20.

Стаття надійшла
4. 05. 2010 р.

Резюме

Результати досліджень, проведених у 49 пацієнтів віком від 6 до 16 років із зубощелепними аномаліями та хворобами тканин пародонта як на тлі ендокринної патології, так і без неї свідчать про підвищений уміст у зубному нальоті та ротоглотковому секреті імунних комплексів, лактоферину, прозапальних цитокинів, фактора активації міграції клітин, інтерлейкіну-1β. Параметри місцевого імунітету - як клітинні, так і гуморальні мають «запальний» профіль. Визначається також нестача факторів захисного характеру – секреторних імуноглобулінів, лактоферину, гамма-інтерферону.

Ключевые слова: зубочелюстная аномалия, заболевание тканей пародонта, эндокринная патология, ротоглоточный секрет, цитокины.

Summary

The results of the examination of 49 patients aged from 6 to 16 with the dento-maxillary anomalies and diseases of the periodontal tissues with endocrine pathology and without it, identified the increased content in plaque and pharyngeal secret IC, lactoferrin, inflammatory cytokines, activation factor of cell migration, interleukin-1β. The parameters of local immunity, both cellular and humeral had «inflammatory» profile. We determined the lack of protective factors – secretory immunoglobulins, lactoferrin, and gamma-interferon.

Key words: dento-maxillary anomalies, periodontal disease, endocrine pathology, oropharyngeal secret, cytokines.