

© КАРПУК И.Ю., 2016

АЛЛЕРГИЯ НА МАРГАНЕЦ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ЗУБОПРОТЕЗНЫХ МАТЕРИАЛОВ

КАРПУК И.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 53-59.

ALLERGY TO MANGANESE IN PATIENTS WITH INTOLERANCE TO DENTOPROSTHETIC MATERIALS

KARPUK I.Y.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):53-59.

Резюме.

Существует необходимость в поиске наиболее аллергенных ионов металлов, входящих в состав дентальных сплавов. В данной статье описан наш опыт выявления аллергии *in vivo* и *in vitro*, по результатам чего установлено что марганец достаточно часто является причинным в возникновении аллергии на дентальные сплавы.

Описана диагностика аллергии на марганец с использованием аппликационных проб, реакций аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов и дегрануляции тучных клеток.

Объектом исследования служили контрольная группа и группа с непереносимостью зубопротезных материалов.

В результате проведенной работы показано значение ионов марганца в формировании аллергии на стоматологические металлосодержащие конструкции. Установлено, что сенсибилизация к марганцу выявляется достаточно часто *in vivo*, по результатам аппликационных проб через 24 и 48 часов в 38,9% и 46,3% соответственно, и *in vitro* по результатам не прямой реакции дегрануляции тучных клеток (нРДТК) в 42,6% и по реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) в 31,5% случаев.

Показано, что использование реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов в комплексе с реакцией дегрануляции тучных клеток позволяет выявлять как сенсибилизацию лейкоцитов, так и наличие свободных IgE-антител, является импортозамещающим и обладает высокой диагностической эффективностью.

Ключевые слова: аллергия, диагностика, лейкоциты, марганец, аппликационные пробы.

Abstract.

There is a need for search of the most allergenic ions of the metals which are a part of dental alloys. In this article our own experience to detect an allergy *in vivo* and *in vitro* is described. As a result it has been established that manganese rather often causes the development of an allergy to dental alloys.

The diagnosis of an allergy to manganese with the use of application tests, reactions of allergen induced damage of leukocytes and degranulation of mast cells has been described. Groups of patients with intolerance to dentoprosthetic materials served as an object of our research.

As a result of the carried out work the value of manganese ions in the formation of an allergy to stomatologic metal-containing constructions has been shown. It has been established that the sensitization to manganese rather often comes to light *in vivo*, by the results of application tests in 24 and 48 hours in 38,9% and 46,3%, respectively, and *in vitro* by the results of the indirect reaction of degranulation of mast cells in 42,6% and by those of the reaction of allergen induced damage of leukocytes in 31,5% of cases.

The use of the reaction of allergen induced damage of leukocytes in complex with the reaction of degranulation of

mast cells allows to reveal both the sensitization of leukocytes and the existence of free IgE-antibodies, is important substituting and possesses high diagnostic efficiency.

Key words: allergy, diagnosing, leukocytes, manganese, application tests.

Современные международные исследования демонстрируют сравнительно небольшую распространенность побочных реакций (менее 1%), связанных с применением дентальных сплавов [1]. В то же время в странах СНГ частота общих и местных аллергических реакций к компонентам дентальных сплавов гораздо выше – 15-16% [2, 3]. Эти различия, по-видимому, связаны с широким применением штампо-лито-паяных конструкций, гораздо интенсивнее подвергающихся процессам коррозии.

Принято считать, что только ионы Ni, Cr и Co являются сильными аллергенами и могут провоцировать местные, а также общие аллергические реакции (контактные дерматиты, бронхиальную астму) [4]. По данным разных авторов, такие компоненты дентальных сплавов, как Ni, Cr, Co, Cu, Be, Fe, наиболее часто вызывают аллергические реакции [5-7]. Сенсибилизация к Ni выявляется у 10-20%, а к Cr – у 1,5-4% популяции [1].

Аллергологический анамнез и методы общепринятого клинического обследования не позволяют достоверно установить компоненты дентальных сплавов, являющихся причиной сенсибилизации и формируемых аллергических реакций. В связи с этим адекватная диагностика реакций гиперчувствительности к компонентам дентальных сплавов представляла и представляет значительную проблему современной стоматологии [8-10].

Сложность и разнообразие состава сплавов затрудняют понимание их влияния на организм человека. Большинство биологических эффектов сплавов все еще не изучено из-за постоянного прогресса в области их разработки.

Данные литературы, касающиеся диагностики аллергии к металлам, входящим в состав дентальных сплавов, достаточно противоречивы, что обусловлено различными взглядами на патогенез аллергии к металлическим изделиям.

Припой Цитрина применяется для пайки деталей зубных протезов и ортодонтических аппаратов, изготавливаемых из нержавеющей стали и из кобальто-хромового сплава. В состав припоя входят: серебро, марганец, цинк, никель, кадмий, магний, медь. Оптимально

подобранный состав основных компонентов делает припой высокотехнологичным и удобным в работе, что определило широкое распространение последнего.

Таким образом, существует необходимость в поиске наиболее аллергенных ионов металлов, входящих в состав дентальных сплавов. В данной статье описан наш опыт выявления аллергии *in vivo* и *in vitro*, по результатам чего установлено, что марганец достаточно часто является причинным в возникновении аллергии на дентальные сплавы.

Цель исследования – диагностика аллергии на марганец с использованием аппликационных проб, реакций аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов и дегрануляции тучных клеток.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами была сформирована опытная группа из 54 пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов, направленных в клинику кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ», имеющих несъемные ортопедические конструкции во рту. Все пациенты, включенные в исследование, дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

Во вторую группу (контрольную) вошли 40 практически здоровых человек, не предъявляющих жалоб на неприятные ощущения и не имеющих тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсибилизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось включение пациентов в данную группу без металлических включений в полости рта, однако если учесть, что в развитых странах мира к 40 годам практически все население имеет в ротовой полости чужеродные зубопротезные материалы, мы включали пациентов с количеством зубопротезных единиц не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 лет.

Таблица 1 – Критерии включения/исключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Установление пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости в полости рта и фактом зубопротезирования	При невозможности установления пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости в полости рта и фактом зубопротезирования
Отсутствие кандидоза в полости рта	Наличие кандидоза в полости рта
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Пациенты с наличием одного типа причинной конструкции в полости рта	Наличие двух и более разнородных сплавов в полости рта
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
Отсутствие хронических заболеваний ЖКТ	Наличие хронических заболеваний ЖКТ
Информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом	Отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом
Возраст от 18 лет и старше	Возраст менее 18 лет

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на зубопротезные материалы, обусловило выбор критериев включения и исключения пациентов в исследование (табл. 1).

Аллергообследование пациентов начинали с заполнения анкеты, разработанной нами, что позволило выявить детали аллергологического анамнеза, имеющего важное значение в диагностике непереносимости, отметить наличие сопутствующей патологии органов и систем, что служило поводом для назначения дополнительных консультаций специалистов соответствующего профиля, провести анализ клинических аспектов жалоб у пациентов после ортопедического лечения несъемными конструкциями с возникшими симптомами непереносимости.

Применение аппликационных проб (АП) для диагностики аллергии на марганец

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб в качестве

тестовой субстанции нами была заказана соль $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, встречающаяся в составе неблагородных сплавов, по каталогу Sigma-Aldrich Inc., и характеризующаяся чистотой 99,9%.

Всем участникам исследования в двух группах осуществлялась постановка аппликационного кожного тестирования с $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в концентрации 1% на вазелин-ланолиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт Фиксирующий» 5×500 см. Результаты постановки АП оценивались через 3, 24 и 48 часов.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин с ланолином. Обновление диагностических растворов проводили не реже 2-3 недель.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [11].

Пациентам давались соответствующие рекомендации по проведению гигиенических процедур на период тестирования. Оценка результатов проводилась через 3, 24, 48 часов.

Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Определение сенсibilизации лейкоцитов с использованием реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов

В качестве аллергенов использовали раствор соли $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Оптимальная кон-

центрация соли для реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) была определена с лейкоцитами 20 пациентов с аллергией на металлы и 20 здоровых лиц без аллергии. Установлено, что 0,001% раствор $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ не вызывает неспецифического повреждения лейкоцитов в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов.

Поэтому как аллергены использовали раствор соли металловмарганца в физиологическом растворе хлорида натрия в вышеуказанной концентрации.

Для исследования брали из вены 10 мл крови в пробирку, в которую добавляли 20 ед/мл гепарина. Использовали суспензию неразделенных лейкоцитов, полученных из плазмы крови после её отстаивания 30-40 мин. Лейкоциты отмывали от плазмы крови раствором хлорида натрия и готовили их суспензию в концентрации 2×10^6 в 1мл.

0,25-0,05 мл суспензии лейкоцитов смешивали с равным объемом различных концентраций испытуемых аллергенов-растворов солей металлов, к одной пробе (контроль) аллерген не добавляли. Смеси лейкоцитов с аллергенами инкубировали при $37^\circ C$ в течение 30 мин. Все пробы дублировали. После инкубации смесь центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин, надосадочную жидкость сливали, добавляли 2 капли 0,1% раствора трипанового синего, ресуспендировали и подсчитывали в камере Горяева процент окрашенных лейкоцитов.

Цитотоксический индекс (ЦИ) рассчитывали по формуле 1:

$$(a-b) : a \times 100\% \quad (1)$$

где: а – процент окрашенных клеток в опыте после инкубации с аллергеном;

б – то же, но в опыте без аллергена [12].

Интерпретация результатов.

Цитотоксические индексы больше 0,15 или присутствие более 15% поврежденных клеток в опыте, по сравнению с контролем, указывают на наличие сенсibilизации лейкоцитов к испытуемому аллергену, т.е. на его аллергическую этиологическую роль в данном заболевании.

Диагностика IgE зависимой аллергии с использованием непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (нРДТК)

1. Подготовка исследуемой сыворотки.

Кровь больного, взятую путем венепункции в количестве 5-7 мл, обводили по краю

пробирки стеклянной палочкой, отстаивали до образования сгустка, затем центрифугировали при 1500 об/мин, после этого отбирали сыворотку в пробирку. Сыворотку хранили при $-20^\circ C$ до исследования, не допуская повторного замораживания и отмораживания.

2. Получение тучных клеток мыши.

Мышь декапитировали, в брюшную полость вводили 5-8 мл подогретого до $37^\circ C$ 0,9% раствора NaCl, приготовленного на 0,15 М фосфатном буфере pH 7,2, и оставляли мышь на 20 минут, периодически массируя ее переднюю брюшную стенку. Затем послойно вскрывали брюшную полость и пинцетом выводили петлю кишечника. Тушку переворачивали в воронку так, чтобы содержимое брюшной полости стекало по петле в пробирку, содержащую 1 мл забуференного физиологического раствора с 1-2 каплями гепарина. Перитонеальные клетки отмывали путем центрифугирования при 1000 об/мин по 3-5 минуты дважды, добавляя по 2 мл забуференного физиологического раствора. Полученную суспензию тучных клеток разбавляли до концентрации $2,5 \times 10^5$ мл забуференным физиологическим раствором (80-100 тучных клеток в камере Горяева).

Для определения концентрации клеток в лунку круглодонной планшеты вносили 0,02 мл суспензии тучных клеток и 0,02 мл красителя толуидинового синего и подсчитывали камере Горяева окрашенные клетки.

3. Приготовление растворов аллергенов в рабочей концентрации.

В качестве аллергена использовали 0,001% раствор $MnSO_4 \cdot 5H_2O$, разведенный раствором Хенкса.

4. Приготовление красителя толуидинового синего 0,025% спиртового раствора: 25 мл краски растворяли в 100 мл 30% этилового спирта, pH которого доводили до 3,2-3,4 добавлением ледяной уксусной кислоты, примерно 0,03-0,04мл на 10 мл красителя.

5. Постановку реакции осуществляли в планшетах для иммунологических исследований. В опытную лунку вносили 0,02 мл суспензии тучных клеток, добавляли равные объемы растворов аллергенов и снова инкубировали 15 минут при $37^\circ C$, а затем вносили по 0,02 мл растворов аллергенов и снова инкубировали при тех же условиях еще 15 минут.

Параллельно ставили два контроля: 1) тучные клетки + сыворотка больного + рас-

твор Хенкса; 2) тучные клетки + раствор Хенкса + раствор аллергена.

В опыт и два контроля добавляли 0,02 мл красителя и проводили учет реакции в камере Горяева. Подсчитывали количество тучных клеток, учитывая только целые неповрежденные окрашенные клетки, в горизонтальных рядах сетки всей камеры. Разница между контролем и опытом указывала на количество дегранулированных клеток.

Результат реакции рассчитывали по формуле 2:

$$X = (K - O) : K \times 100\% \quad (2)$$

где: X – процент дегранулированных тучных клеток;

K – количество клеток в контроле;

O – количество клеток в опыте.

Реакцию считали положительной, если число окрашенных клеток в опыте уменьшалось на 20%, по сравнению с контролем.

Для качественной оценки степени дегрануляции базофилов у конкретного пациента выделяли три степени дегрануляции:

- прирост до 10% – «-» – отрицательная реакция;
- прирост 10-19% – «±» – сомнительная реакция;
- прирост 20-40% – «+» – положительная реакция;
- прирост более 40% – «++» – резкоположительная реакция.

Для статистической обработки результатов исследования использована прикладная программа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Результаты применения аппликационных проб для диагностики аллергии на $MnSO_4 \cdot 5H_2O$

При проведении АП с раствором соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ в концентрации 1% через 3 часа после постановки количество отрицательных результатов составило 54 (100%), сомнительных, слабоположительных и положительных реакций не выявлено (табл. 2).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 33 (61,1%), сомнительных – 1 (1,9%), количество слабоположительных результатов 11 (20,4%), положительных – 9 (16,6%), при этом нужно отметить, что в контрольной группе появилась одна слабоположительная реакция.

После 48 часов количество отрицательных реакций снизилось до 29 (53,7%), сомнительные реакции исчезли, слабоположительных реакций стало 6 (11,1%), положительных – 14 (25,9%) и количество сильноположительных составило 5 (9,3%).

Возникновение сомнительных реакций в контрольной группе можно объяснить либо наличием скрытой сенсibilизации к марганцу, либо превышением порога токсичности

Таблица 2 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (1%) в группе пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов (n=54) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (час.)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	54	-	-	-	-	0
24	33	1	11	9	-	21
48	29	-	6	14	5	25

Таблица 3 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (1%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (час.)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	40	-	-	-	-	0
24	39	1	-	-	-	1
48	38	2	-	-	-	2

Таблица 4 – Результаты обследования пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов на наличие сенсibilизации к Mn^{2+} , определяемой в РАПЛ, нРДТК (n=54)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
нРДТК	23 (42,6%)	9 (45%)
РАПЛ	17 (31,5%)	4 (20%)

Таблица 5 – Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Mn^{2+} , определяемой в РАПЛ, нРДТК (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)
нРДТК	2 (5%)	38 (95%)

данной соли в отношении кожи (табл. 3).

Результаты диагностики аллергии к Mn^{2+} in vitro

В опытной группе (n=54) по спектру положительных результатов к раствору соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ были выявлены по нРДТК у 23 (42,6%), а РАПЛ была положительна у 17 (31,5%) пациентов (табл. 4).

При обследовании сыворотки крови пациентов контрольной группы сенсibilизация к раствору соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ в нРДТК выявлена у 1 (5%) пациента; сенсibilизация лейкоцитов к раствору соли $NiCl_2$ по РАПЛ установлена у 1 (5%) пациента (табл. 5).

Заключение

1. Показано значение ионов марганца в формировании аллергии на стоматологические металлосодержащие конструкции.

2. Установлено, что сенсibilизация к марганцу выявляется достаточно часто in vivo, по результатам аппликационных проб через 24 и 48 часов в 38,9% и 46,3% соответственно, и in vitro по результатам нРДТК в 42,6% и по РАПЛ в 31,5% случаев.

3. Использование реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов в комплексе с реакцией дегрануляции тучных клеток позволяет выявлять как сенсibilизацию лейкоцитов, так и наличие свободных IgE-антител, является импортозамещающим.

Литература

1. Merget, R. Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts / R. Merget, V. van Kampen, T.

Braning // Pneumologie. – 2003 Oct. – Vol. 57, N 10. – P. 606–611.

2. Влияние образцов зубных протезов из акриловой пластмассы, на проявление краткосрочной IgE-зависимой бронхиальной астмы в эксперименте / Л. В. Дубова [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2010. – № 4. – С. 12–22.

3. Величко, Л.С. Непереносимость металлических протезов электрогальванической природы : учеб.-метод. пособие / Л. С. Величко, Н. В. Ящиковский ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. ортопед. стоматологии. – Минск : БГМУ, 2010. – 23 с.

4. Schade, R. Comparative studies on the proliferation of fibroblasts on metallic biomaterials / R. Schade, M. Hartleb, K. Liefeth // Intern. Med. – 1997. – Vol. 5. – P. 163–168.

5. Дубова, Л. В. Нуждаемость пациентов с бронхиальной астмой в стоматологической помощи / Л. В. Дубова, И. Ю. Лебедева // Рос. стоматол. журн. – 2010. – № 5. – С. 36–38.

6. Амираев, У. А. Влияние электропотенциалов металлических зубных протезов на общие и местные иммунные реакции организма / У. А. Амираев // Проблемы стоматологии. – 2006. – № 1. – С. 25–26.

7. Al-Hiyasat, A. S. An investigation of the cytotoxic effects of dental casting alloys / A. S. Al-Hiyasat, O. M. Bashabsheh, H. Darmani // Int. J. Prosthodont. – 2003 Jan-Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 8–12.

8. Allergic potency of recombinant Fel d 1 is reduced by low concentrations of chlorine bleach / E. Matsui [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003 Feb. – Vol. 111, N 2. – P. 396–401.

9. Busse, W.W. Mechanisms of asthma / W. W. Busse, L. J. Rosenwasser // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111, issue 3. – P. S799–S804.

10. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.

11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – М. : Нац. акад. микробиологии. – 2001. – 313 с.

Поступила 11.04.2016 г.

Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Merget R, van Kampen V, Brüning T. Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts. *Pneumologie*. 2003 Oct;57(10):606-11.
2. Dubova LV, Lebedenko IYu, Babakhina YuA, Stetsenko ON, Borzova NV, Voronkova LN, Babakhin AA. Vlianie obraztsov zubnykh protezov iz akrilovoi plastmassy, na proiavlenie kratkosrochnoi IgE-zavisimoi bronkhial'noi astmy v eksperimente [Influence of samples of dentures from acrylic plastic, on implication of short-term IgE-dependent bronchial asthma in experiment]. *Ros Stomatol Zhurn*. 2010;(4):12-22.
3. Velichko LS, Yashchikovskiy NV; Belorus Gos Med Un-t, Kaf Ortoped Stomatologii. Neperenosimost' metallicheskih protezov elektrogal'vanicheskoi prirody [Intolerance of metal prostheses of the electrogalvanic nature]: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2010. 23 p.
4. Schade R, Hartleb M, Liefeth K. Comparative studies on the proliferation of fibroblasts on metallic biomaterials. *Intern Med*. 1997;5:163-8.
5. Dubova LV, Lebedenko IYu. Nuzhdaemost' patsientov s bronkhial'noi astmoy v stomatologicheskoi pomoshchi [Needs of patients with bronchial asthma in the stomatologic help]. *Ros Stomatol Zhurn*. 2010;(5):36-8.
6. Amiraev UA. Vlianie elektropotentsialov metallicheskih zubnykh protezov na obshchie i mestnye immunnnye reaktsii organizma [Influence of electropotentials of metal dentures on the general and local immune reactions of an organism]. *Problemy Stomatologii*. 2006;(1):25-6.
7. Al-Hiyasat AS, Bashabsheh OM, Darmani H. An investigation of the cytotoxic effects of dental casting alloys. *Int J Prosthodont*. 2003 Jan-Feb;16(1):8-12.
8. Matsui E, Kagey-Sobotka A, Chichester K, Eggleston PA. Allergic potency of recombinant Fel d 1 is reduced by low concentrations of chlorine bleach. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):396-401.
9. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(Issue 3):S799-S804.
10. Lebedev KA, Mitronin AV, Ponyakina ID. Neperenosimost' zuboproteznykh materialov [Intolerance of dentoprosthetic materials]. Moscow, RF: Librokom; 2010. 208 p.
11. Novikov DK, Sergeev YuV, Novikov PD. Lekarstvennaia allergiia [Medicinal allergy]. Moscow, RF: Nats akad mikologii; 2001. 313 p.

Submitted 11.04.2016

Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, к.м.н., доцент УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:

Karpuk I.Y. – doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Candidate of Medical Sciences, associate professor, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Karpuk I.Y.