

## **ВЫЯВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИИ И ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ДИОКСИДУ И НИТРИДУ ТИТАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**КАРПУК И.Ю.**

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 106-112.

## **ALLERGY REVEALING AND SENSITIZATION TO TITANIUM DIOXIDE AND TITANIUM NITRIDE IN PATIENTS WITH INTOLERANCE TO DENTAL MATERIALS**

**KARPUK I.Y.**

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(2):106-112.

### **Резюме.**

Целью настоящего исследования явилось выявление сенсибилизации к диоксиду титана у пациентов с непереносимостью дентальных сплавов, напыленных нитридом титана.

Нами проведено обследование 47 пациентов с жалобами на непереносимость штамповано-паяных ортопедических конструкций из нержавеющей стали с нитрид-титановым напылением. Возраст пациентов варьировал от 39 до 76 лет, из них 11 мужчин и 36 женщин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы.

Установлено, что у пациентов с непереносимостью дентальных сплавов, напыленных нитридом титана, сенсибилизация к диоксиду титана выявлена по результатам диагностики, с использованием реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, у 16 (34%) пациентов, что достоверно отличалось ( $p \leq 0,05$ ) от 3 (10%) положительных результатов у пациентов контрольной группы ( $n=30$ ).

Найдено наличие прямой сильной корреляции ( $R=0,76$ ;  $p \leq 0,05$ ) между результатами выявления гиперчувствительности к  $TiO_2$  и  $Ti-Ni$ , определяемой в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, что указывает на сочетанное воздействие различных веществ на слизистую оболочку полости рта, с общим индуктором гиперчувствительности –  $Ti^{2+}$ .

Показано, что диоксид титана способен индуцировать возникновение симптомов непереносимости стоматологических материалов ввиду его широкого повсеместного употребления в косметическом производстве, пищевой и фармацевтической промышленности и постоянного воздействия этих веществ на слизистую оболочку полости рта. Проблема непереносимости дентальных сплавов, напыленных нитридом титана является комплексной. При обращении пациентов с жалобами на непереносимость необходимо собирать анамнез у пациента на предмет гиперчувствительности к диоксиду титана.

*Ключевые слова:* гиперчувствительность, диоксид титана, нитрид титана.

### **Abstract.**

The purpose of the present research was to reveal sensibilization to titanium dioxide in patients with intolerance to dental alloys galvanized with titanium nitride.

We conducted an examination of 47 patients complaining of intolerance to punched-soldered orthopedic constructions from stainless steel galvanized with titanium nitride. The age of patients varied from 39 to 76 years, among them were 11 men and 36 women. The control group included 30 practically healthy subjects comparable with regard to their gender and age to patients of the studied group.

It has been established that in patients with intolerance to dental alloys, galvanized with titanium nitride, sensibilization

to titanium dioxide was revealed using diagnosing results, the reaction of allergen induced damage of leukocytes, in 16 (34%) patients that reliably differed ( $p \leq 0,05$ ) from 3 (10%) positive results obtained in the control group ( $n=30$ ).

We found out the existence of direct strong correlation ( $R=0,76$ ;  $p \leq 0,05$ ) between the results of detecting hypersensitivity to  $TiO_2$  and Ti-Ni defined in the reaction of allergen induced damage of leukocytes, this indicates the combined influence of various substances on the oral cavity mucosa, with general hypersensitivity inductor –  $Ti^{2+}$ .

It has been shown that titanium dioxide is capable to induce the appearance of symptoms of stomatologic materials intolerance owing to its broad all-round use in cosmetic production, food and pharmaceutical industry and continuous impact of these substances on the oral cavity mucosa.

The problem of intolerance to dental alloys galvanized with titanium nitride is complex. When patients complain of intolerance, it is necessary to study them concerning their hypersensitivity to titanium dioxide.

*Key words: hypersensitivity, titanium dioxide, titanium nitride.*

Разработанные для стоматологического использования материалы обладают достаточной биологической совместимостью. Они соответствуют требованиям ISO 7405 1997, являются безвредными для организма человека и допущены к применению. К сожалению, соответствие материалов этим требованиям определено для здорового организма, но в отдельных случаях организм не воспринимает материал [1].

При применении материалов медицинского назначения, которые длительное время находятся в контакте с жидкостями и тканями организма, могут оказывать значимые негативные воздействия по различным механизмам.

Сплавы из-за электрохимического взаимодействия между собой, а также – с диффузными остатками сплавов, и из-за электрохимических процессов, происходящих на их поверхностях, могут подвергаться интенсивному электрохимическому растворению и, вследствие этого, оказывать негативное воздействие продуктами своего растворения (например,  $Ti^{2+}$  у пациентов с ортопедическими конструкциями, покрытыми нитридом титана) [2].

В результате растет частота явлений непереносимости на стоматологические материалы. Большая часть подобных проявлений (более 65%) вызывается дентальными сплавами, в том числе с напылением нитридом титана [2].

Нитрид титана применяется в качестве износостойкого и декоративного покрытия зубных протезов. Изделия, покрытые им, по внешнему виду не отличаются от золота, но при этом обходятся пациенту значительно дешевле, что определяет популярность ортопедических конструкций, покрытых нитридом титана. Нанесение нитрида титана производится в специальных камерах термодиффузионным методом. При высокой температуре титан и азот реагируют вблизи

поверхности покрываемого изделия и диффундируют в саму структуру металла.

$Ti^{2+}$  может оказывать воздействие на слизистую оболочку полости рта (СОПР) в результате высвобождения и не только из дентальных сплавов, напыленных нитридом титана, но и веществ, содержащих диоксид титана [3].

Диоксид титана применяется широко во всем мире. При оценке влияния диоксида титана высказываются опасения, что его уникальная биологическая активность может вызывать проблемы для здоровья человека [4]. Учитывая, что около трети частиц диоксида титана в составе пищевых красителей находится в нанодиапазоне, организм человека подвергается значительному воздействию нанодиоксида титана через пищу [5].

При обследовании взрослых лиц с atopической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести в период ремиссии, у 27% из которых отмечалась непереносимость пищевых красителей, антитела в крови к  $TiO_2$  класса IgE обнаружены у 37,5% больных, IgG – у 29,1%, IgA – у 22,9%. Такая высокая встречаемость антител указывает на потенциальную аллергенность и астмагенность белого пищевого красителя, клеточная сенсibilизация к  $TiO_2$  в той же группе в реакции выброса миелопероксидазы – 12,5%; в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов – 10,4%, причем в контрольной группе антител и клеточной сенсibilизации не было обнаружено [6]. В группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с потенциально частым применением лекарственных средств, содержащих белый краситель в оболочках, IgE выявлены в 4,3%, IgA – в 13% случаев. Данные проведенного исследования у лиц, вынужденных постоянно применять ЛС в связи с хроническими заболеваниями, свидетельствуют

о том, насколько потенциально опасными могут быть пищевые красители в оболочках медикаментов [7].

Становится очевидно, что диоксид титана в зубных пастах может воздействовать на СОПР. На сегодняшний день наиболее эффективным и наименее травмирующим абразивным веществом, применяемым в технологии изготовления зубных паст, считается диоксид титана. Пасты на его основе самые дорогие и используются, в основном, людьми с очень чувствительными зубами. Такие зубные пасты отмечены словом «Sensitive». Зубные пасты Lacalut, SENSODYNE, СПЛАТ содержат диоксид титана. В образцах зубной пасты содержание диоксида титана колеблется от 0,7 до 5,6 мкг/мг [2]. Установлено, что большинство изученных лекарственных средств также содержат в своем составе диоксид титана [8]. Диоксид титана входит в состав пищевых продуктов (конфеты, леденцы и сладости, а также жевательные резинки) и оболочек лекарственных средств (практически всех) [8]. Также диоксид титана служит красителем в композиционных материалах, применяемых в стоматологии (современные композиты имеют до 40 различных оттенков) [9].

Жевательные резинки имеют наивысшую концентрацию диоксида титана и содержат около 0,12 мкг диоксида титана/мг. Самое высокое количество диоксида титана зарегистрировано в резинках с белыми оболочками, так как большая его часть (>90%) входит в состав внешней оболочки. На всех упаковках диоксид титана упоминается в качестве ингредиента [10].

Таким образом, энтеральный путь поступления диоксида титана, содержащегося в пищевых продуктах и лекарственных средствах, обуславливает его постоянный контакт с СОПР. Кроме того, на СОПР постоянно воздействует диоксид титана, содержащийся в зубных пастах и косметических средствах. Также поступление  $Ti^{2+}$  в роторную жидкость и контакт с СОПР возможно при коррозии зубных протезов, напыленных нитридом титана. Поэтому изучение гиперчувствительности к диоксиду титана у пациентов с непереносимостью дентальных сплавов, напыленных нитридом титана, является весьма актуальной биомедицинской проблемой.

Цель исследования – выявить сенсibilизацию к диоксиду титана у пациентов с непереносимостью дентальных сплавов, напыленных нитридом титана.

## Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами проведено обследование 47 пациентов, направленных в клинику кафедр общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии и клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с жалобами на непереносимость штампованно-паянных ортопедических конструкций из нержавеющей стали с нитрид-титановым напылением. Возраст пациентов варьировал от 39 до 76 лет, из них 11 мужчин и 36 женщин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы.

Критериями включения пациентов в опытную группу были следующие параметры: отсутствие острых и клинически выраженных инфекций в полости рта; наличие одной причинной ортопедической конструкции во рту пациента.

Все пациенты, включенные в исследование, дали добровольное информированное согласие на участие в работе.

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

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 с возникшими симптомами непереносимости.

Выявление антител, связанных с клетками в предложенных тестах (РВМ и РАПЛ), дает более точную диагностику в период контакта с аллергеном и позволяет повысить точность диагностики аллергии к пищевым добавкам, учитывая их разнообразный механизм действия и широкое присутствие в потребительских товарах [2, 6, 7]. Поэтому для определения гиперчувствительности к  $TiO_2$  и  $Ti-Ni$  нами использована реакция аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) [11].

Определение сенсibilизации лейкоцитов с использованием РАПЛ.

В качестве аллергена использовалась суспензия диоксида титана – 1 мг порошка  $TiO_2$  на 1 мл физраствора.

Образцы Ti-Ni с дентальным сплавом в качестве аллергена получали путем измельчения вулканитовым диском до мелкой стружки дентальных сплавов. Полученные образцы автоклавировали, а затем в количестве 125 мг помещали в стерильные полипропиленовые пробирки и заливали 1 мл стерильного физиологического раствора. Взвесь периодически перемешивали на шейкере в течение 48 часов при комнатной температуре и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 минут. Затем добавляли по 25 мкл суспензиев к лейкоцитам пациентов.

Предлагаемые аллергены для РАПЛ с лейкоцитами 20 здоровых лиц без аллергии не вызывали неспецифического повреждения лейкоцитов в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов.

Поэтому как аллергены использовали суспензии  $TiO_2$  и Ti-Ni в физиологическом растворе хлорида натрия, полученные по вышеуказанным алгоритмам.

Для проведения исследования брали 10 мл крови из вены в пробирку с 20 ед/мл гепарина. Плазму крови отстаивали 30-40 мин и использовали суспензию неразделенных лейкоцитов. Готовили суспензию лейкоцитов в концентрации  $2 \times 10^6$  в 1 мл путем их отмывания от плазмы крови раствором хлорида натрия.

Аллергены-растворы солей металлов смешивали с 0,25-0,05 мл суспензии лейкоцитов, а к одной пробе, являющейся контрольной, аллерген не добавляли. Инкубировали смеси лейкоцитов с аллергенами-растворами солей металлов при  $37^\circ C$  в течение 30 мин. Пробы дублировали. После инкубации смесь центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин, после чего надосадочную жидкость сливали и добавляли 2 капли трипанового синего (0,1% раствор), ресуспендировали и в камере Горяева подсчитывали процент окрашенных лейкоцитов.

Цитотоксический индекс (ЦИ) рассчитывали по формуле 1:

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

где:

*a* – процент окрашенных клеток в опыте после инкубации с аллергеном;

*b* – то же, но в опыте без аллергена [11].

Интерпретация результатов осуществлялась следующим образом: если цитотоксический индекс был больше 15% (соотношение поврежденных клеток в опыте по сравнению с контролем), то это указывало на наличие сенсибилизации лейкоцитов к раствору-аллергену.

Для статистической обработки результатов исследования использована прикладная программа Statistica 10.0.

## Результаты

В ходе работы с пациентами, направленными в клинику кафедр общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии и клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» за период с 2009 по 2016 гг. с жалобами на НЗМ, нами отмечено, что в определенном числе случаев гиперчувствительность у пациентов к «нестоматологическим» аллергенам проявлялась на СОПР и интерпретировалась врачами-стоматологами как аллергия на дентальные сплавы в силу распространенного мнения о «высокой аллергенности» штампованно-паянных конструкций из нержавеющей стали с нитрид-титановым напылением. Нами замечено, что причиной подобных симптомов служил краситель белого цвета – диоксид титана.

Результаты выявления гиперчувствительности лейкоцитов к  $TiO_2$  и Ti-Ni (1:1000) in vitro.

Положительные результаты РАПЛ к  $TiO_2$  в опытной группе встречались у 16 (34%) пациентов, а к суспензии сплава с Ti-Ni – у 18 (38,3%) пациентов (табл. 1). В контрольной группе положительные результаты РАПЛ к  $TiO_2$  встречались у 3 (10%) пациентов, а к суспензии сплава с Ti-Ni – у 6 (20%) пациентов.

Анализ полученных данных позволил выявить прямую сильную корреляцию между результатами выявления гиперчувствительности, определяемой в РАПЛ к  $TiO_2$  и Ti-Ni ( $R=0,76$ ;  $p \leq 0,05$ ) (рис. 1).

**Клинический пример сочетанной гиперчувствительности к  $TiO_2$  и Ti-Ni.** Пациентка Н, 59 лет, обратилась с направлением из УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» на кафедру клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с жалобами на появление гиперемии СОПР и жжения в области штампованно-паянного мостовидного протеза из неблагородного сплава с Ti-Ni напылением. Протезы изготовлены 1 год назад. Из анамнеза установлено, что вышеупомянутые симптомы появились около 2 недель назад и постепенно нарастают.

Объективно: в области мостовидных протезов, с опорой на зубы 3.4, 3.5, 3.7 и 4.4, 4.6,

Таблица 1 – Результаты обследования пациентов на наличие гиперчувствительности к  $\text{TiO}_2$  и  $\text{Ti-Ni}$ , определяемой в РАПЛ

Метод диагностики <i>in vitro</i>	Опытная группа (n=47)		Контрольная группа (n=30)	
	Положительные реакции, n (%)	Отрицательные реакции, n (%)	Положительные реакции, n (%)	Отрицательные реакции, n (%)
$\text{TiO}_2$	16 (34 %)	31 (56%)	3 (10 %)	27 (90%)
$\text{Ti-Ni}$	18 (38,3%)	29 (61,7%)	6 (20%)	24 (80%)

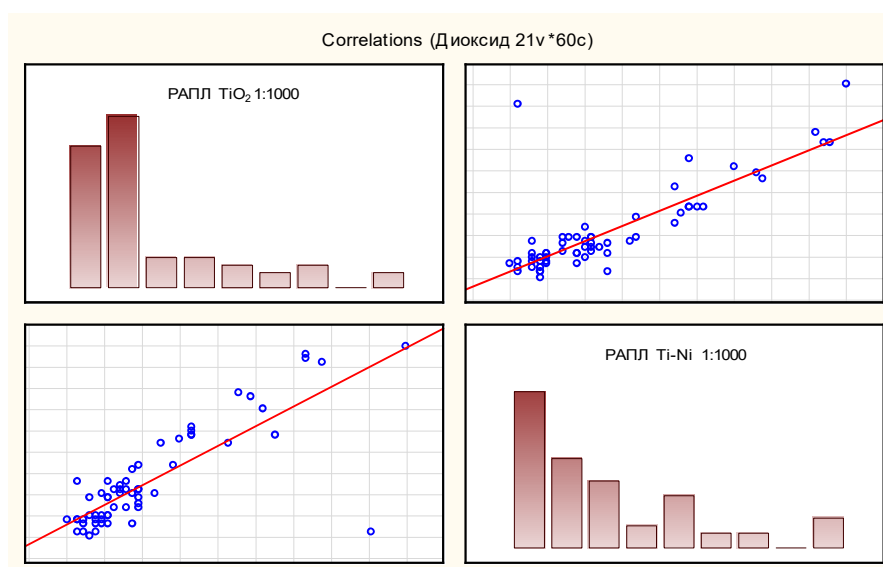


Рисунок 1 – График рассеяния объектов при анализе корреляций (Spearman) между результатами выявления гиперчувствительности РАПЛ к  $\text{TiO}_2$  и  $\text{Ti-Ni}$ .

СОПР щек отечна, гиперемирована. Маргинальная адаптация коронок удовлетворительная. Коррекция гигиены и назначение дополнительных полосканий полости рта 0,1% раствором хлоргексидина в течение одной недели к исчезновению симптомов воспаления десны не привели.

Установлено, что пациентка весной и осенью проводит противорецидивное лечение язвенной болезни желудка, принимая омез в течение 2-недель (каждая капсула содержит 3,150 мг титана диоксида). В день обращения пациентка 14-й день принимала омез и отмечала усиление жжения в полости рта.

Установлено, что соседкой по квартире пациентке рекомендовано использовать зубную пасту «Sensodyne» (по мнению соседки, данная паста «должна убирать жжение»), содержащую в своем составе  $\text{TiO}_2$ . После чистки данной зубной пастой у пациентки значительно усиливалось жжение СОПР. Несмотря на это пациентка устанавливала причинно-следственную связь в

возникновении симптомов с имеющимися у нее ортопедическими конструкциями.

По результатам постановки РАПЛ с  $\text{TiO}_2$  и  $\text{Ti-Ni}$  (1:1000) установлено наличие гиперчувствительности лейкоцитов к обоим компонентам.

Кроме того, при проведении трансбуккального теста с раствором (1:10) зубной пасты «Sensodyne», принесенной пациенткой, было установлено наличие прироста калия и миелопероксидазы более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем.

На основании лабораторного обследования и сбора анамнеза мы предположили, что усиление жжения может быть вызвано  $\text{TiO}_2$ . Пациентке было рекомендовано заменить зубную пасту на любую профилактическую, не содержащую  $\text{TiO}_2$ .

Пациентка выбрала зубную пасту Parodontax, после чистки которой перестала испытывать усиление жжения. Кроме того, завершение курса приема омеза привело к постепенному исчезновению симптомов жжения. Тем не менее пациентке было рекомендовано заменить

имеющиеся ортопедические конструкции на конструкции без Ti-Ni напыления.

## Обсуждение

Вопрос о лечении НЗМ является нерешенным из-за отсутствия эффективных консервативных методов профилактики и лечения данной патологии антиаллергическими, противовоспалительными, антигистаминными и другими препаратами.

По нашему мнению, консервативных методов лечения аллергии на дентальные сплавы нет и быть не может, так как первым пунктом в лечении любого аллергического заболевания является устранение аллергена.

Кроме того, симптомы в полости рта пациента, характерные для НЗМ, могут возникать из-за других причин, например аллергии на другие антигены, вызывающие симптомы, схожие с аллергией на стоматологические материалы, что ведет к неправильному пониманию причин их возникновения. Недопонимание этиопатогенеза патологических симптомов ведет к выбору несоответствующего плана лечения, а именно к снятию зубных протезов с заменой на другие, зачастую более дорогостоящие, что не приводит к исчезновению жжения СОПР. Подобная ситуация является конфликтной, так как пациент несет финансовые потери и испытывает моральные трудности в ходе повторного протезирования. Для врача такая ситуация становится крайне затруднительной, так как нет четкого алгоритма действий в подобной ситуации и мера ответственности врача не определена законодательством РБ.

Результаты проведенной работы указывают на необходимость изучения вопроса аллергических реакций, проявляющихся на СОПР, но индуцированы веществами, не являющимися компонентами стоматологических материалов, однако схожими по химическому составу.

Диоксид титана является неотъемлемым компонентом многих веществ, постоянно контактирующих с СОПР. Особое значение это приобретает при обследовании лиц с хроническими заболеваниями, которые на протяжении длительного времени постоянно и регулярно принимают энтерально диоксид титана в составе капсул. Поэтому мы считаем необходимым выявление сенсибилизации к диоксиду титана у пациентов с жалобами на непереносимость дентальных сплавов, напыленных нитридом титана.

## Заключение

1. У пациентов с непереносимостью дентальных сплавов, напыленных нитридом титана ( $n=47$ ) сенсибилизация к диоксиду титана выявлена по результатам диагностики, проведенной с использованием реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, у 16 (34%) пациентов, что достоверно отличалось ( $p \leq 0,05$ ) от 3 (10%) положительных результатов РАПЛ у пациентов контрольной группы ( $n=30$ ).

2. Наличие прямой сильной корреляции ( $R=0,76$ ;  $p \leq 0,05$ ) между результатами выявления гиперчувствительности к  $TiO_2$  и Ti-Ni, определяемой в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, указывает на сочетанное воздействие различных веществ на СОПР, с общим индуктором гиперчувствительности –  $Ti^{2+}$ .

3. Показано, что диоксид титана способен индуцировать возникновение симптомов НЗМ в полости рта ввиду широкого повсеместного употребления в косметическом производстве, пищевой и фармацевтической промышленности и постоянного воздействия этих веществ на СОПР.

4. Проблема непереносимости дентальных сплавов, напыленных Ti-Ni, является комплексной. При обращении пациентов с жалобами на непереносимость необходимо наблюдать пациента на предмет гиперчувствительности к диоксиду титана.

## Литература

1. Величко, Л. С. Дифференциальная диагностика, профилактика и лечение гиперестезий полости рта / Л. С. Величко, Н. В. Ящиковский // Современ. стоматология. – 2012. – № 1. – С. 34–36.
2. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.
3. Аляхнович, Н. С. Распространенность, применение и патологические эффекты диоксида титана / Н. С. Аляхнович, Д. К. Новиков // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 7–16.
4. Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: implications for  $TiO_2$  nanomaterials / P. Westerhoff [et al.] // J. Environ. Monit. – 2011 May. – Vol. 13, N 5. – P. 1195–1203.
5. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products / A. Weir [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2012. – Vol. 46, N 4. – P. 2242–2250.
6. Аляхнович, Н. С. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген / Н. С. Аляхнович, Д. К. Новиков // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2015. – № 1. – С. 71–77.
7. Титова, Н. Д. Аллергические и неаллергические реак-

ции на добавки в пище и лекарствах / Н. Д. Титова // Аллергология и иммунология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 250–258.

8. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // Иммуноаллергология. – 2011. – № 4. – С. 39–47.
9. Храменко, С. Н. Композиционные материалы в терапевтической стоматологии : учеб.-метод. пособие / С.

Н. Храменко, Л. А. Казеко. – Минск, 2007. – 20 с.

10. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data / H. Shi [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2013 Apr. – Vol. 10. – P. 15.
11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – М. : Нац. акад. микологии, 2001. – 330 с.

Поступила 26.12.2016 г.

Принята в печать 04.04.2017 г.

## References

1. Velichko LS, Yashchikovskiy NV. Differential diagnostics, prophylaxis and treatment of hyperesthesias of an oral cavity. *Sovremen Stomatologiya*. 2012;(1):34-6. (In Russ.)
2. Lebedev KA, Mitronin AV, Ponyakina ID. Intolerance of dentoprosthetic materials. Moscow, RF: Librokom; 2010. 208 p. (In Russ.)
3. Alyakhnovich NS, Novikov DK. Prevalence, use and pathological effects of titanium dioxide. *Vestn VGMU*. 2016;15(2):7-16. (In Russ.)
4. Westerhoff P, Song G, Hristovski K, Kiser MA. Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: implications for TiO<sub>2</sub> nanomaterials. *J Environ Monit*. 2011 May;13(5):1195-203. doi: 10.1039/c1em10017c.
5. Weir A, Westerhoff P, Fabriciu L, Hristovski K, von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol*. 2012;46(4):2242-50. doi: 10.1021/es204168d
6. Alyakhnovich NS, Novikov DK. Food dye and фармацевтический titanium dioxide as pathogen. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2015;(1):71-7. (In Russ.)
7. Titova ND. Allergic and non-allergic reactions to additives in food and medicines. *Allergologiya Immunologiya*. 2010;11(3):250-8. (In Russ.)
8. Titova ND. Allergy, atopy, IgE antibodies and the allergen concept network. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2011;(4):39-47. (In Russ.)
9. Khramchenko SN, Kazeko LA. Composite materials in a therapeutic odontology: учеб.-метод пособие. Minsk, RB; 2007. 20 p. (In Russ.)
10. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol*. 2013 Apr;10:15. doi: 10.1186/1743-8977-10-15.
11. Novikov DK, Sergeev YuV, Novikov PD. Drug Allergy. Moscow, RF: Nats akad mikologii; 2001. 330 p. (In Russ.)

Submitted 26.12.2016

Accepted 04.04.2017

## Сведения об авторах:

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

## Information about authors:

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

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210029, 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 – Ivan Y. Karpuk.