

МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

КАРПУК Н.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 28-36.

THE ROLE AND MECHANISMS OF THE ORAL TOLERANCE IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASES OF THE ORAL CAVITY MUCOSA

KARPUK N.A.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):28-36.

Резюме.

Стоматологические материалы, находясь в полости рта, постоянно подвергаются биodeградации и взаимодействию с местной микробиотой и вместе с ротовой жидкостью при проглатывании попадают в желудочно-кишечный тракт. Система иммунитета кишечника способна отличать безвредные антигены и комменсальные бактерии от патогенных микроорганизмов, что приводит к толерантности и защитному иммунитету соответственно. Антигены кишечных комменсалов не просто игнорируются, а скорее инициируют активный иммуносупрессивный процесс, более известный как оральная толерантность, которая предотвращает исход иммунопатологии. Как внутренние свойства микросреды кишечника, так и участвующие клетки, а также периферические явления, вызванные системным распространением пероральных антигенов, способствуют индукции регуляторных механизмов, которые обеспечивают поддержание гомеостаза кишечника. В этой обзорной статье рассматриваются механизмы естественной иммунной толерантности к относительно безвредным антигенам и факторы, способствующие нарушению оральной толерантности и развитию аллергических заболеваний слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, аллергия, оральная толерантность, система иммунитета.

Abstract.

Dental materials being in the oral cavity are constantly subjected to biodegradation and interaction with local microbiota and together with the oral fluid enter the gastrointestinal tract on swallowing. The intestinal immune system can distinguish harmless antigens and commensal bacteria from pathogenic microorganisms, which leads to the tolerance and protective immunity, accordingly. Intestinal commensal antigens are not simply ignored but rather initiate the active immunosuppression process, better known as oral tolerance, that prevents the immunopathology outcome.

Both the inner properties of intestinal microenvironment and participating cells as well as peripheral effects caused by the systemic spreading of peroral antigens contribute to the induction of regulatory mechanisms, that assure the intestinal homeostasis maintenance.

In this review article the mechanisms of natural immune tolerance to relatively harmless antigens and factors contributing to the oral tolerance disturbance and the development of allergic diseases of the oral cavity mucosa are considered.

Key words: oral cavity mucosa, allergy, oral tolerance, immune system.

Аллергия на стоматологические материалы у пациентов является актуальной медицинской проблемой. Значимость ее определяется широ-

кой распространенностью, трудностью в диагностике и лечении, разнообразной и сложной клинической картиной, требующей дифференци-

рованного подхода врачей различного профиля. Количество пациентов с НСМ в последние десятилетия продолжает неуклонно увеличиваться. Сложившаяся ситуация обусловлена тем, что отсутствие специфических изменений в слизистой оболочке полости рта как с клинической, так и с диагностической позиции *in vivo* и *in vitro* усложняют распознавание причин ее появления, тем более что до настоящего времени нет единой точки зрения на этиологию и патогенез реакций, обусловленных материалами зубных протезов, хотя предполагается участие реакций СИ на компоненты стоматологических материалов.

Главная задача системы иммунитета (СИ) – защита организма от патогенных антигенов и поддержание гомеостаза. Физиологическим механизмом невосприимчивости СИ к безвредным антигенам (АГ) (например, к пищевым и местным бактериальным) является оральная толерантность (ОТ). ОТ позволяет поддерживать целостность тканей, предотвращая аллергию и гиперчувствительность организма на безвредные АГ [1].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека постоянно подвергается воздействию огромного количества пищевых и экологических агентов. Более 80% всех клеток СИ организма локализовано в слизистой оболочке кишечника [2].

АГ может захватываться как через эпителий слизистой оболочки, так и в пейеровых бляшках (ПБ) кишечника. ПБ, которые присутствуют вдоль тонкой кишки, содержат лимфоидные скопления, отделенные от просвета однослойным эпителием, ассоциированным с фолликулом (ФАЭ), и субэпителиальным куполом (СЭК), содержащим многочисленные дендритные клетки (ДК). ФАЭ характеризуется наличием микроскладчатых (М) клеток, предназначенных для захвата и транспортировки микроорганизмов (МО) и АГ из просвета кишечника до подлежащих СЭК, где они могут быть обработаны и захвачены АГ-представляющими клетками (АПК), такими как ДК, и впоследствии представлены локально в брыжеечных лимфатических узлах (БЛУ). Полагают, что проникновение АГ через М-клетки и последующая клеточная активация в ПБ играют важную роль в иницировании реакций СИ на кишечный АГ или толерантности [3, 4].

Кишечные ДК захватывают перорально поступившие АГ и мигрируют через брыжеечную лимфу в БЛУ и быстро распространяться в системные лимфоидные органы. Однако вклад

свободных и переносимых клетками АГ зависит от дозы и типа АГ, и их значение в формировании ОТ неясно. Однако сывороточные АГ также были обнаружены в АПК из селезенки и периферических лимфатических узлов мышей и индуцировали активацию CD4+ Т-клеток уже через 3-6 ч после кормления, доказывая вывод о том, что оральное поступление приводит к сопутствующему представлению АГ в лимфоидной ткани кишечника (ЛТК) и периферических лимфоидных органах. Презентация пищевых АГ в специфических периферических тканях также может способствовать формированию ОТ. Презентация АГ к Т-клеткам более эффективна и долговечна в БЛУ, чем в периферических лимфоидных органах. Поэтому подаваемый гаптен может быть обнаружен в БЛУ в течение 24 часов с момента поступления в организм человека, тогда как он быстро исчезает из селезенки и печени [5, 6].

Цель работы – составить представление о механизмах оральной толерантности к компонентам стоматологических материалов на основании анализа литературы.

Материал и методы

Обзор был проведен в соответствии с методическими рекомендациями поиска систематических обзоров и метаанализа (PRISMA). Электронный систематический поиск был проведен в октябре 2018 года, без ограничений по времени в базах данных: Medline, Pubmed, Sci-hub, Ebscohost, Cochrane и Web of Science. Для выявления других ссылок был проведен ручной поиск. Для поиска были использованы следующие термины и их комбинации: «Оральная толерантность и стоматологические материалы» [ОТ], «ОТ и дентальные имплантаты», «ОТ и аллергические реакции». Также был проведен ручной поиск журналов и учебной литературы, связанных с изучением биосовместимости стоматологических материалов.

Взаимодействие ЭКК с АГ

ЭКК могут захватывать и обрабатывать АГ как *in vitro*, так и *in vivo* [5], и служат АПК для окружающих Т-клеток. Например, интраэпителиальные лимфоциты и CD4+ и CD8+ Т-клетки собственной пластинки. Некоторые наблюдения указывают на то, что ЭКК – это необычные АПК, которые могут играть толерогенную роль *in vivo*.

ЭКК содержат основные молекулы гистосовместимости класса I и класса II, но экспрессируют мало костимулирующих молекул, намекая, что из-за взаимодействия ЭКК / Т-клеток может возникнуть анергия, а не успешная активация Т-клеток. Изолированные ЭКК не имеют экспрессии инвариантной цепи и экспрессируют поверхностные молекулы МНС класса II с атипичной конформацией. В соответствии с их плохой способностью стимулировать CD4+Т-клетки, ЭКК, как сообщается, предпочтительно активируют CD8+ Т-клетки с некоторыми доказательствами супрессивной функции *in vitro* [6]. Таким образом, ЭКК могут способствовать кишечной толерантности, поддерживая выживание и/или функцию регуляторных Т-клеток в собственной пластинке. ЭКК также могут подавлять уже активированные CD4+ и CD8+ Т-клетки в экспериментах *in vitro*, предполагая, что они могут местно контролировать эффекторные клетки и повреждение тканей. ЭКК, полученные от мышей, получавших гаптен, опосредуют подавление расположенных рядом CD8+ Т-клеток через высвобождение IL-10 и TGF- β [7].

Помимо родственного взаимодействия с АГ-специфическими Т-клетками, ЭКК могут влиять на иммунный ответ несколькими другими способами. Они могут перемещать безвредный для организма человека АГ в виде апоптотических тел, которые АПК эпителия могут презентировать в качестве толерогенного материала. ЭКК также производят многочисленные цитокины и хемокины, которые могут играть роль в типе иммунного ответа, генерируемого против АГ, например, рекрутируя определенные БЛУ и модулируя их функцию. Важно отметить, что комменсальные бактерии подавляют продукцию провоспалительных медиаторов, демонстрируя, что ЭКК могут адаптировать свою функцию к просвету кишечника. Таким образом, ЭКК, которые являются первыми клетками, контактирующими с пищевыми АГ, вероятно, выявляют АГ из просвета кишечника и передают соответствующие сигналы в СИ. В случае безвредных АГ часть толерогенных сигналов может включать IL-10 и TGF- β , продуцирование которых усиливается после поступления АГ. Эти иммуносупрессивные цитокины вместе с простагландином E₂, продуцируемым мезенхимными клетками и макрофагами, могут обуславливать окружающие ДК индуцировать Т-хелперы-2 (Th2) и/или дифференцировку Treg и, таким образом, способствовать индукции или поддержанию ОТ [8].

Роль регуляторных CD4+ Т-клеток в формировании ОТ

Существует предположение, что CD4+ CD25+ Т-клетки играют роль в индукции ОТ. Treg представляют 5-10% периферических CD4+ Т-клеток и участвуют в защите от аутоиммунных заболеваний, колита и отторжения аллотрансплантата [9]. Дифференциация CD4+ CD25+ Treg сильно зависит от транскрипционного фактора Foxp3. Было установлено, что индукция толерантности через пероральный путь у CD4+ OVA-специфических мышей с трансгенными TCR увеличивает количество и супрессивные функции CD4+ CD25+ Т-клеток [10]. Эти CD4+ CD25+ Tregs быстро разделялись преимущественно в кишечных лимфоидных тканях и формировали толерантность, когда они были изолированы от БЛУ, через 48 часов после кормления АГ [11]. Результаты в патофизиологической модели воспаления кожи, опосредованной гаптен-специфическими CD8+ Т-клетками [12], еще раз продемонстрировали, что CD4+ CD25+ Tregs являются ключевыми для индукции ОТ у нормальных мышей. Показано, что снижение CD25+ клеток с помощью антител нарушает ОТ, поскольку гаптен-кормление не могло предотвратить специфический для CD8 ответ. Более того, адаптивный перенос CD4+ CD25+ Т-клеток у нормальных мышей полностью восстанавливал восприимчивость к ОТ у инвариантных мышей, которые имели резкий CD4+ Т-клеточный дефицит. В этой же модели также было показано, что поступление гаптенов с пищей усиливает подавляющую функцию CD4+ CD25+ Т-клеток, позволяя им предотвращать праймирование специфических клеток CD8+ при сенсибилизации организма через кожу гаптеном [12].

Авторы отмечают, что CD4+ CD25+ Т-клетки могут также участвовать в ОТ у людей [13]. Аллергия на коровье молоко у детей может исчезнуть после периода безмолочной диеты. Дети-аллергики, которые проявляли толерантность к коровьему молоку, имели повышенное количество CD4+ CD25+ Т-клеток крови, которые могли ингибировать пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированных β -лактоглобулином, что указывало на то, что введение молока активировало CD4+ CD25+ Tregs. Следовательно, CD4+ CD25+ Т-клетки, способные подавлять воспалительные эффекторные Т-клетки, могут быть активирова-

ны в слизистой оболочке кишечника человека. Поскольку пероральное поступление усиливает продукцию TGF- β CD4⁺ CD25⁺ Т-клетками [14, 15], в настоящее время неясно, зависят ли CD4⁺ CD25⁺ Tregs от TGF- β для своих регуляторных функций [16].

Tr1-клетки часто экспрессируют CD25 и имеют сопоставимые регуляторные функции с CD4⁺ CD25⁺ Tregs. В клетках Tr1 низкий пролиферативный потенциал, в них вырабатываются высокие уровни IL-10, а также малое количество TGF- β , и они могут подавлять пролиферацию и дифференцировку большинства Т-клеток в зависимости от концентрации IL-10 в крови [17].

Значение микробиоты кишечника в индукции ОТ

ЛТК, особенно БЛУ и ПБ, обеспечивает уникальную микросреду, способную влиять на дифференциацию Tregs и характеризуется наличием иммуномодулирующих факторов и цитокинов, постоянной подверженностью для нормальной микрофлоры, как будет сказано далее, ДК с определенными функциональными свойствами [18].

Активация Т-клеток *in vitro* под воздействием цитокинов может вызвать их функциональную поляризацию [19]. Модуляция кишечной цитокиновой среды глубоко влияет на характер ответа Т-клеток на пищевые АГ. Действительно, в то время как кишечный транспорт IL-18, IL-12 [20] отменяет пероральную толерантность, транспорт слизистой оболочки IL-4, TGF- β [21], IL-10 или анти-IL-12 [22] поддерживает гипореактивность. При гомеостазе микроокружение ПБ делает Т-клетки более чувствительными к специфическим стимулам, опосредованным цитокинами, и способствует дифференциации Th2 / Treg [23]. Это может быть, по меньшей мере, частично опосредовано кишечными иммуносупрессивными цитокинами, такими как IL-10 и TGF- β [21]. IL-10 является наиболее значимым цитокином, который стимулирует дифференцировку Т-клеток по отношению к клеткам Tr1 и приводит к тому, что ДК индуцируют анергические Т-клетки, наделенные иммуносупрессивными свойствами [22]. IL-10 также способствует индуцированию CD4⁺ CD25⁺ Tregs, так как их число резко возрастает после системной сверхэкспрессии IL-10 [23]. То, что ОТ может быть восстановлена у стерильных мышей после восстановления кишечной флоры с помо-

щью *Bifidobacterium infantis* или перорального лечения LPS от *Escherichia coli*, предполагает, что как грамположительные, так и грамотрицательные комменсальные бактерии способствуют индукции ОТ [24].

Механизмы, с помощью которых комменсальные бактерии оказывают свои иммуномодулирующие функции, до сих пор не ясны. Как описано ранее, комменсальные бактерии могут взаимодействовать с ЭКК через их верхушечный полюс и модулировать их функции. Интактные бактерии и их фрагменты, такие как ЛПС, могут транслоцироваться через ЭКК и, таким образом, могут напрямую влиять на ДК и CD4⁺ Т-клетки [25]. Кормление некоммесальными бактериями в форме пробиотиков дало многообещающие результаты в лечении воспалительных заболеваний. Авторами установлено, что *Lactobacilli* могут уменьшить воспаление кожи у мышей за счет уменьшения прайминга АГ-специфических CD8⁺ Т-клеток [26]. Имеются некоторые свидетельства того, что положительный эффект пробиотиков может быть опосредован посредством индукции или активации регуляторных клеток CD4⁺ и связан с усилением продуцирования IL-10 CD4⁺CD25⁺ Т-клетками [27]. Недавно проведенные исследования показали, что CD4⁺ Т-клетки и Tregs, в частности, могут обнаруживать и реагировать на компоненты бактерий [28]. CD4⁺ CD25⁺ Tregs активируют TLR4 с помощью LPS и вызывают их пролиферацию, повышают выживаемость и способствуют их иммуносупрессивным функциям даже в отсутствие АПК [29]. Эффекты комменсальных бактерий на АПК, включая ДК, могут также косвенно влиять на выживаемость и функции Tregs. В частности, показано, что *Lactobacilli* избирательно модулируют созревание и продукцию цитокинов ДК, причем некоторые из них способны ингибировать продуцирование про-Th1 цитокинов при сохранении секреции IL-10, цитокиновой среды, которая способствует дифференциации Tregs [30]. Кроме того, было обнаружено, что штамм *Lactobacillus raiacasae* индуцирует CD4⁺ Т-клетки для дифференцировки в клетки, продуцирующие IL-10 и TGF- β с низким пролиферирующим потенциалом [31], напоминая ранее описанные регуляторные клетки, участвующие в ОТ. Понимание роли непатогенных бактерий кишечника и их взаимодействия с регуляторными цепями позволит использовать их в качестве адъювантов для создания или поддержания ОТ.

Механизмы подавления иммунного ответа с помощью Tregs

Механизмы, с помощью которых CD4⁺CD25⁺ Tregs достигают своих супрессивных функций, остаются неясными. *In vitro* CD4⁺CD25⁺ Tregs супрессируют под влиянием молекул клеточной поверхности [10], включая мембранный TGF- β [32], тогда как *in vivo* их защитный эффект часто опосредуется IL-10 и TGF- β [33]. Влияют ли IL-10 и TGF β на подавляющую роль CD4⁺ Tregs, в настоящее время остается неясным. Действительно, ОТ к OVA может быть индуцирована как у мышей, обработанных анти-IL-10 [34], так и у мышей с дефицитом TGF- β 1 [35]. IL-10, продуцируемый природными CD4⁺CD25⁺ Т-клетками, не отвечает за их подавляющее влияние на гаптен-специфический ответ CD8⁺ Т-клеток [35], что указывает на то, что IL-10, продуцируемый другими типами клеток, возможно, слизистыми мезенхимальными или эпителиальными, может способствовать ОТ. На этот факт указывают результаты другого исследования, показывающего, что продуцирование IL-10 АГ-специфическими клетками применимо для индукции ОТ [36]. Однако это не исключает, что IL-10 играет важную роль в индукции Tregs и / или Tregs-опосредованном подавлении. Показано, что защита от колита, вызванного тринитробензолсульфоновой кислотой, индуцированного поступлением гаптенного белка толстой кишки, опосредуется TGF- β продуцирующими клетками (Th3) и IL-10, которые благоприятствуют увеличению числа Tregs и усиливают их подавляющую функцию [37], вероятно, поддерживая чувствительность TGF- β к клеткам-мишеням Th1 [38]. Совсем недавно, используя модель продукции TGF- β , регулируемую доксициклином, было также показано, что продуцирующие клетки TGF- β индуцируют продукцию IL-10 [39], предполагая, что оба цитокина могут действовать согласованно, чтобы индуцировать или поддерживать ОТ.

Одним из механизмов, который, по видимому, обуславливает эффекты Tregs во время ОТ, является их способность оказывать супрессивное воздействие на Т-клетки. Этот процесс известен как инфекционная толерантность. Таким образом, CD4⁺CD25⁺ Tregs индуцируют анергию совместно культивируемых CD4⁺ обычных Т-клеток и придают им супрессивную способность, опосредованную частично IL-10 и TGF- β [40]. В модели ОТ к никелю, Treg, а также селе-

зеночные АПК могли передавать толерантность наивным реципиентам и распространять свою подавляющую способность на другие типы клеток после иммунизации [41]. В модели диабета орально индуцированные инсулин-специфические Tregs могут подавлять аутореактивные деструктивные Т-клетки с различной специфичностью АГ, вероятно, посредством опосредуемой цитокином модуляции АПК [42]. Передача информации требует, чтобы одни и те же ДК последовательно взаимодействовали с двумя типами Т-клеток. Эта функция ДК зависит от взаимодействия IL-4, IL-10 и контактов «клетка-клетка» [43].

ДК печени (ДКп) и индукция ОТ

Считается, что печень играет важную роль в индукции ОТ [44]. Механизмы, лежащие в основе иммунологической толерантности в печени, могут включать гепатоциты, которые опосредуют толерантность CD8⁺ Т-клеток [45]. ДК могут индуцировать дифференцировку Th1 и цитотоксических клеток CD8⁺ Т-лимфоцитов при заражении вирусом или стимулировать через TLR9 и дифференцировку Th2-клеток при стимуляции IL-3 и [46]. Показано, что ДКп могут индуцировать дифференцировку Tregs, продуцирующих IL-10, как у мыши [47], так и у человека [48]. В спокойном состоянии ДКп демонстрируют низкий потенциал стимуляции Т-клеток, который может привести к анергии [49]. Эти толерогенные функции ДКп могут быть связаны с их способностью продуцировать α -IFN и IL-10. Таким образом, ДКп обладают функциональными характеристиками для поддержания ОТ.

Обнаружение того, что печеночные CD11c⁺ клетки, которые захватывают проглатываемые АГ, могут индуцировать апоптоз Т-клеток и дифференцировку Th2/Tregs *in vitro* и *in vivo*, предполагает главную роль ДКп в индукции ОТ. В печени было идентифицировано по меньшей мере четыре субпопуляции ДК, включая миелоидные CD11c⁺CD8 α -ДК и CD11c⁺CD8 α ⁺ лимфоидные ДК, которые проявляли сильные стимулирующие способности Т-клеток, сходные с их селезеночными аналогами [50]. Однако продемонстрировано, что CD11c⁺ ДК печени не могут сглаживать гаптен-специфические CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, но могут делать мышей толерантными к последующей сенсibilизации. Поэтому предполагается, что ДКп, которые, вероятно, сталкиваются с проглатываемыми АГ, могут сыграть

решающую роль в индукции гипореактивности Т-клеток во время индукции ОТ.

Заключение

Здоровые люди постоянно подвергаются воздействию продуктов биodeградации стоматологических материалов и местной микробиоты рта, однако иммунный ответ возникает далеко не у всех, что обусловлено оральной толерантностью.

Оральную толерантность можно определить как антиген-специфическую супрессию иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем. Воздействие антигена через желудочно-кишечный тракт зачастую приводит к снижению реактивности при последующем местном или системном воздействии того же антигена. Понимание механизмов оральной толерантности обуславливает необходимость разработки антиген-специфических методов лечения аллергических заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Литература

1. Abul, K. Basic immunology : functions and disorders of the immune system / K. Abul, A. H. Lichtman. – Philadelphia, Pa : Saunders Elsevier, 2011. – 312 p.
2. Berin, M. C. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? / M. C. Berin, L. Mayer // J Allergy. Clin. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 131, N 1. – P. 14–22.
3. Intestinal CD103- dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells / V. Cerovic [et al.] // Mucosal. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 6, N 1. – P. 104–113.
4. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria / U. Hadis [et al.] // Immunity. – 2011 Feb. – Vol. 34, N 2. – P. 237–246.
5. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression / M. K. Oyoshi [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010 Nov. – Vol. 126, N 5. – P. 976–984.
6. CD4+ CD25+ T regulatory cells do not transfer oral tolerance to peanut allergens in a mouse model of peanut allergy / M. Marcondes Rezende [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2011 Sep. – Vol. 41, N 9. – P. 1324–1333.
7. Hoyt, A. E. Breast milk and food allergy: connections and current recommendations / A. E. Hoyt, T. Medico, S. P. Commins // Pediatr. Clin. North Am. – 2015 Dec. – Vol. 62, N 6. – P. 1493–1507.
8. Kriegel, M. A. E3 ubiquitin ligase GRAIL controls primary T cell activation and oral tolerance / M. A. Kriegel, C. Rathinam, R. A. Flavell // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009 Sep. – Vol. 106, N 39. – P. 16770–16775.
9. T cell responses to major peanut allergens in children with and without peanut allergy / A. E. Flinterman [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2010 Apr. – Vol. 40, N 4. – P. 590–597.
10. Shevach, E. M. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers / E. M. Shevach // Nat. Rev. Immunol. – 2002 Jun. – Vol. 2, N 6. – P. 389–400.
11. Functional CD25– and CD25+ mucosal regulatory T cells are induced in gut-draining lymphoid tissue within 48 h after oral antigen application / F. Hauet-Broere [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2003 Oct. – Vol. 33, N 10. – P. 2801–2810.
12. Oral administration of hapten inhibits in vivo induction of specific cytotoxic CD8+ T cells mediating tissue inflammation: a role for regulatory CD4+ T cells / C. Desvignes [et al.] // J. Immunol. – 2000 Mar. – Vol. 164, N 5. – P. 2515–2522.
13. Role of maternal dietary peanut exposure in development of food allergy and oral tolerance / K. M. Järvinen [et al.] // PLoS One. – 2015 Dec. – Vol. 10, N 12. – P. e0143855.
14. Factors associated with reported food allergy tolerance among US children / S. R. Gupta [et al.] // Ann. Allergy. Asthma Immunol. – 2013 Sep. – Vol. 111, N 3. – P. 194–198.
15. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance / S. Sommanus [et al.] // Asian Pac. J. Allergy. Immunol. – 2014 Jun. – Vol. 32, N 2. – P. 171–177.
16. Naturally occurring tolerance acquisition to foods in previously allergic children is characterized by antigen specificity and associated with increased subsets of regulatory T cells / N. Qamar [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2015 Nov. – Vol. 45, N 11. – P. 1663–1672.
17. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells / H. Jonuleit [et al.] // J. Exp. Med. – 2000 Nov. – Vol. 192, N 9. – P. 1213–1222.
18. The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy / J. J. Smit [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2011 Jun. – Vol. 41, N 6. – P. 890–898.
19. Prevention of oral food allergy sensitization via skin application of food allergen in a mouse model / W. Li [et al.] // Allergy. – 2012 May. – Vol. 67, N 5. – P. 622–629.
20. Eaton, A. D. Administration of exogenous interleukin-18 and interleukin-12 prevents the induction of oral tolerance / A. D. Eaton, D. Xu, P. Garside // Immunology. – 2003 Feb. – Vol. 108, N 2. – P. 196–203.
21. Treatment of experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 plasmid: TGF-beta1-mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation / A. Kitani [et al.] // J. Exp. Med. – 2000 Jul. – Vol. 192, N 1. – P. 41–52.
22. Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut / V. Dioszeghy [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2017 Sep. – Vol. 14, N 9. – P. 770–782.
23. Systemic over-expression of IL-10 induces CD4+CD25+ cell populations in vivo and ameliorates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice in a dose-dependent fashion / K. S. Goudy [et al.] // J. Immunol. – 2003 Sep. – Vol. 171, N 5. – P. 2270–2278.
24. Oral immunotherapy for food allergy / A. J. Burbank [et al.] // Immunol. Allergy Clin. North. Am. – 2016 Feb. – Vol. 36, N 1. – P. 55–69.
25. Sakaguchi, S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors

- / S. Sakaguchi // J. Exp. Med. – 2003 Feb. – Vol. 197, N 4. – P. 397–401.
26. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response / B. Rodriguez [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2012 Jan. – Vol. 79, N 1. – P. 192–202.
27. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice / B. Rodriguez [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2011 Apr. – Vol. 76, N 1. – P. 133–144.
28. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis / M. N. Rivas [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 131, N 1. – P. 201–212.
29. Di Costanzo, M. Gut microbiota as a target for food allergy / M. Di Costanzo, A. Amoroso, R. B. Canani // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2016 Jul. – Vol. 63, suppl. 1. – P. S11–S13.
30. Christensen, H. R. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells / H. R. Christensen, H. Frokiaer, J. J. Pestka // J. Immunol. – 2002 Jan. – Vol. 168, N 1. – P. 171–178.
31. von der Weid, T. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10 / T. von der Weid, C. Bulliard, E. Schiffrin // J. Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001 Jul. – Vol. 8, N 4. – P. 695–701.
32. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch / S. M. Jones [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2016 Apr. – Vol. 137, N 4. – P. 1258–1261.
33. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms / K. J. Maloy [et al.] // J. Exp. Med. – 2003 Jan. – Vol. 197, N 1. – P. 111–119.
34. Anti-IL-10 treatment does not block either the induction or the maintenance of orally induced tolerance to OVA / L. S. Aroeiara [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1995 Apr. – Vol. 41, N 4. – P. 319–323.
35. Induction of oral tolerance in TGF-beta 1 null mice / K. S. Barone [et al.] // J. Immunol. – 1998 Jul. – Vol. 161, N 1. – P. 154–160.
36. Fowler, S. CTLA-4 expression on antigen-specific cells but not IL-10 secretion is required for oral tolerance / S. Fowler, F. Powrie // Eur. J. Immunol. – 2002 Oct. – Vol. 32, N 10. – P. 2997–3006.
37. The interrelated roles of TGF-beta and IL-10 in the regulation of experimental colitis / I. J. Fuss [et al.] // J. Immunol. – 2002 Jan. – Vol. 168, N 2. – P. 900–908.
38. Cottrez, F. Regulation of TGF-beta response during T cell activation is modulated by IL-10 / F. Cottrez, H. Groux // J. Immunol. – 2001 Jul. – Vol. 167, N 2. – P. 773–778.
39. Transforming growth factor (TGF)-beta1- producing regulatory T cells induce Smad-mediated interleukin 10 secretion that facilitates coordinated immunoregulatory activity and amelioration of TGF-beta1-mediated fibrosis / A. Kitani [et al.] // J. Exp. Med. – 2003 Oct. – Vol. 198, N 8. – P. 1179–1188.
40. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact- dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells / D. Dieckmann [et al.] // J. Exp. Med. – 2002 Jul. – Vol. 196, N 2. – P. 247–253.
41. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide / I. Caramalho [et al.] // J. Exp. Med. – 2003 Feb. – Vol. 197, N 4. – P. 403–411.
42. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells / M. G. Netea [et al.] // J. Immunol. – 2004 Mar. – Vol. 172, N 6. – P. 3712–3718.
43. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory cell differentiation in vivo / A. Wakkach [et al.] // Immunity. – 2003 May. – Vol. 18, N 5. – P. 605–617.
44. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy / N. H. Suaini [et al.] // Nutrients. – 2015 Jul. – Vol. 7, N 8. – P. 6088–6108.
45. The natural history of egg allergy in an observational cohort / S. H. Sicherer [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2014 Feb. – Vol. 133, N 2. – P. 492–499.
46. Antigen administration by continuous feeding enhances oral tolerance and leads to long-lasting effects / R. P. Oliveira [et al.] // J. Immunol. Methods. – 2015 Jun. – Vol. 421. – P. 36–43.
47. Mucosal CD8+ with a plasmacytoid phenotype, induce differentiation and support function of T cells with regulatory properties / J. Bilsborough [et al.] // Immunology. – 2003 Apr. – Vol. 108, N 4. – P. 481–492.
48. Gilliet, M. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells / M. Gilliet, Y. J. Liu // J. Exp. Med. – 2002 Mar. – Vol. 195, N 5. – P. 695–704.
49. Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4+ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the liver / T. Watanabe [et al.] // J. Immunol. – 2002 Mar. – Vol. 168, N 5. – P. 2188–2199.
50. A liver tolerates a portal antigen by generating CD11c+ cells, which select Fas ligand+ Th2 cells via apoptosis / T. Watanabe [et al.] // Hepatology. – 2003 Aug. – Vol. 38, N 2. – P. 403–412.

Поступила 18.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Abul K, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. 312 p.
2. Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):14-22. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.058
3. Cerovic V, Houston SA, Scott CL, Aumeunier A, Yrlid U, Mowat AM, Milling SW. Intestinal CD103- dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells. Mucosal Immunol. 2013 Jan;6(1):104-13. doi: 10.1038/mi.2012.53
4. Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. Immunity. 2011 Feb;34(2):237-46. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016
5. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin

- expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):976-84. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.041
6. Marcondes Rezende M, Hassing I, Bol-Schoenmakers M, Bleumink R, Boon L, van Bilsen J, et al. CD4+ CD25+ T regulatory cells do not transfer oral tolerance to peanut allergens in a mouse model of peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1324-33. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03662.x
7. Hoyt AE, Medico T, Commins SP. Breast milk and food allergy: connections and current recommendations. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1493-507. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.014
8. Kriegel MA, Rathinam C, Flavell RA. E3 ubiquitin ligase GRAIL controls primary T cell activation and oral tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep;106(39):16770-5. doi: 10.1073/pnas.0908957106
9. Flinterman AE, Pasmans SG, den Hartog Jager CF, Hoekstra MO, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, et al. T cell responses to major peanut allergens in children with and without peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010 Apr;40(4):590-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03431.x
10. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol*. 2002 Jun;2(6):389-400. doi: 10.1038/nri821
11. Hauet-Broere F, Unger WW, Garssen J, Hoijer MA, Kraal G, Samsom JN. Functional CD25- and CD25+ mucosal regulatory T cells are induced in gut-draining lymphoid tissue within 48 h after oral antigen application. *Eur J Immunol*. 2003 Oct;33(10):2801-10. doi: 10.1002/eji.200324115
12. Desvignes C, Etchart N, Kehren J, Akiba I, Nicolas JF, Kaiserlian D. Oral administration of hapten inhibits in vivo induction of specific cytotoxic CD8+ T cells mediating tissue inflammation: a role for regulatory CD4+ T cells. *J Immunol*. 2000 Mar;164(5):2515-22. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2515
13. Järvinen KM, Westfall J, De Jesus M, Mantis NJ, Carroll JA, Metzger DW, et al. Role of maternal dietary peanut exposure in development of food allergy and oral tolerance. *PLoS One*. 2015 Dec;10(12):e0143855. doi: 10.1371/journal.pone.0143855
14. Gupta RS, Lau CH, Sita EE, Smith B, Greenhawt MJ. Factors associated with reported food allergy tolerance among US children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Sep;111(3):194-198. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.026
15. Sommanus S, Kerddonfak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, et al. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Jun;32(2):171-7. doi: 10.12932/AP0319.32.2.2013
16. Qamar N, Fishbone AB, Erickson KA, Cai M, Szychliński C, Bryce PJ, et al. Naturally occurring tolerance acquisition to foods in previously allergic children is characterized by antigen specificity and associated with increased subsets of regulatory T cells. *Clin Exp Allergy*. 2015 Nov;45(11):1663-72. doi: 10.1111/cea.12570
17. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med*. 2000 Nov;192(9):1213-22.
18. Smit JJ, Bol-Schoenmakers M, Hassing I, Fiechter D, Boon L, Bleumink R, et al. The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Jun;41(6):890-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03738.x
19. Li W, Zhang Z, Saxon A, Zhang K. Prevention of oral food allergy sensitization via skin application of food allergen in a mouse model. *Allergy*. 2012 May;67(5):622-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02798.x
20. Eaton AD, Xu D, Garside P. Administration of exogenous interleukin-18 and interleukin-12 prevents the induction of oral tolerance. *Immunology*. 2003 Feb;108(2):196-203. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01570.x
21. Kitani A, Fuss IJ, Nakamura K, Schwartz OM, Usui T, Strober W. Treatment of experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 plasmid: TGF-beta1-mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation. *J Exp Med*. 2000 Jul 3;192(1):41-52.
22. Dioszeghy V, Mondoulet L, Puteaux E, Dhelft V, Ligouis M, Plaqueot C, et al. Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut. *Cell Mol Immunol*. 2017 Sep;14(9):770-782. doi: 10.1038/cmi.2016.14
23. Goudy KS, Burkhardt BR, Wasserfall C, Song S, Campbell-Thompson ML, Brusko T, et al. Systemic over-expression of IL-10 induces CD4+CD25+ cell populations in vivo and ameliorates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice in a dose-dependent fashion. *J Immunol*. 2003 Sep;171(5):2270-8. doi: 10.4049/jimmunol.171.5.2270
24. Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 Feb;36(1):55-69. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.007
25. Sakaguchi S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors. *J Exp Med*. 2003 Feb;197(4):397-401. doi: 10.1084/jem.20030012
26. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012 Jan;79(1):192-202. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01207.x
27. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel MJ, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011 Apr;76(1):133-44. doi: 10.1111/j.1574-6941.2010.01035.x
28. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Zhang YQ, Hobson SA, Garcia Lloret M, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):201-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.026
29. Di Costanzo M, Amoroso A, Canani RB. Gut microbiota as a target for food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jul;63 Suppl 1:S11-3. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220
30. Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol*. 2002 Jan;168(1):171-8.
31. von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin E. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Jul;8(4):695-701. doi: 10.1128/CDLI.8.4.695-701.2001
32. Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, Burks AW, Pesek RD, Harris MW, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy

- for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1258-1261. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.008
33. Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med*. 2003 Jan 6;197(1):111-9. doi: 10.1084/jem.20021345
 34. Aroeira LS, Cardillo F, De Albuquerque DA, Vaz NM, Mengel J. Anti-IL-10 treatment does not block either the induction or the maintenance of orally induced tolerance to OVA. *Scand J Immunol*. 1995 Apr;41(4):319-23.
 35. Barone KS, Tolarova DD, Ormsby I, Doetschman T, Michael JG. Induction of oral tolerance in TGF-beta 1 null mice. *J Immunol*. 1998 Jul;161(1):154-60.
 36. Fowler S, Powrie F. CTLA-4 expression on antigen-specific cells but not IL-10 secretion is required for oral tolerance. *Eur J Immunol*. 2002 Oct;32(10):2997-3006.
 37. Fuss IJ, Boirivant M, Lacy B, Strober W. The interrelated roles of TGF-beta and IL-10 in the regulation of experimental colitis. *J Immunol*. 2002 Jan 15;168(2):900-8.
 38. Cottrez F, Groux H. Regulation of TGF-beta response during T cell activation is modulated by IL-10. *J Immunol*. 2001 Jul 15;167(2):773-8.
 39. Kitani A, Fuss I, Nakamura K, Kumaki F, Usui T, Strober W. Transforming growth factor (TGF)-beta1- producing regulatory T cells induce Smad-mediated interleukin 10 secretion that facilitates coordinated immunoregulatory activity and amelioration of TGF-beta1-mediated fibrosis. *J Exp Med*. 2003 Oct 20;198(8):1179-88. doi: 10.1084/jem.20030917
 40. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells. *J Exp Med*. 2002 Jul 15;196(2):247-53.
 41. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 2003 Feb 17;197(4):403-11.
 42. Netea MG, Suttmuller R, Hermann C, Van der Graaf CA, Van der Meer JW, van Krieken JH, et al. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells. *J Immunol*. 2004 Mar;172(6):3712-8.
 43. Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breittmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory cell differentiation in vivo. *Immunity*. 2003 May;18(5):605-17.
 44. Suaini NH, Zhang Y, Vuillemin PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients*. 2015 Jul 27;7(8):6088-108. doi: 10.3390/nu7085271
 45. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):492-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1041
 46. Oliveira RP, Santiago AF, Ficker SM, Gomes-Santos AC, Faria AMC. Antigen administration by continuous feeding enhances oral tolerance and leads to long-lasting effects. *J Immunol Methods*. 2015 Jun;421:36-43. doi: 10.1016/j.jim.2015.02.005
 47. Bilsborough J, George TC, Norment A, Viney JL. Mucosal CD8+ with a plasmacytoid phenotype, induce differentiation and support function of T cells with regulatory properties. *Immunology*. 2003 Apr;108(4):481-92. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01606.x
 48. Gillet M, Liu YJ. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med*. 2002 Mar;195(6):695-704. doi: 10.1084/jem.20011603
 49. Watanabe T, Yoshida M, Shirai Y, Yamori M, Yagita H, Itoh T, et al. Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4+ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the liver. *J Immunol*. 2002 Mar;168(5):2188-99. doi: 10.4049/jimmunol.168.5.2188
 50. Watanabe T, Katsukura H, Shirai Y, Yamori M, Nishi T, Chiba T, et al. A liver tolerates a portal antigen by generating CD11c+ cells, which select Fas ligand+ Th2 cells via apoptosis. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):403-12. doi: 10.1053/jhep.2003.50343

Submitted 18.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Карпук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Karpuk N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry, the Faculty for advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК. E-mail: karpuk@mail.ru – Карпук Наталья Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry, the Faculty for advanced Training & Retraining. E-mail: karpuk@mail.ru – Natalya A. Karpuk.