

IN VIVO ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ХРОМА

КАРПУК И.Ю.

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

Резюме.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы их солей в концентрациях порядка г/100 мл или моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность получаемых результатов. Однако, поскольку панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях, но остается неясной достоверность результатов диагностики при тех или иных концентрациях солей металлов.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных концентраций солей металлов для постановки кожных проб.

Цель исследования – установить оптимальную концентрацию соли CrCl_3 в качестве аллергена путем постановки аппликационных кожных проб с растворами соли CrCl_3 разной концентрации для выявления сенсибилизации к нему.

Разработан и клинически апробирован метод аппликационного накожного тестирования с раствором соли CrCl_3 для выявления сенсибилизации организма к хрому.

Обследованы пациенты с непереносимостью зубопротезных материалов, имеющие несъемные ортопедические конструкции протезов (n=43); контрольную группу составили 40 практически здоровых человек.

Установлено, что наиболее оптимальной концентрацией раствора соли CrCl_3 для постановки аппликационных накожных проб является 3%. Концентрации раствора соли CrCl_3 0,5 и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к хрому у пациентов с непереносимостью зубных протезов. При концентрации раствора соли CrCl_3 5% появляется большое количество положительных реакций в контрольной группе, что позволяет отнести данную концентрацию к токсичной.

Предлагаемый нами подход диагностики аллергии на металлы помогает избежать ложноположительных реакций, возникших в результате токсичности соли, используемой в качестве аллергена.

Ключевые слова: аллергия, концентрация соли хрома, кожные пробы, диагностика.

Abstract.

The majority of panels for the detection of allergy to metals include solutions of their salts in concentrations about one g/100 ml or mol/l. However, they can differ in the solvents used in their production (water, alcohol, oils, vaseline), anions (chlorides, sulfates, nitrates, etc.). It causes a certain variability of the received results. But as panels include mainly the substances possessing the highest allergenic potential, in principle the obtained results have a certain overlapping that allows the use of these panels for clinical purposes, although the reliability of diagnosing results on these or those concentrations of metal salts remains unclear.

Thus, there is a necessity for the determination of non-toxic concentrations of metal salts for skin tests.

The objective of this research was to establish optimum concentration of CrCl_3 salt as an allergen by means of application skin tests with solutions of CrCl_3 salt of different concentration for identification of sensitization to it. The method of patch testing with a solution of CrCl_3 salt for revealing sensitization of an organism to chrome has been developed and clinically tested.

The following groups of patients have been surveyed: with intolerance to dental prosthetic materials, having fixed orthopedic designs of artificial prostheses (n=43); the control group consisted of almost healthy 40 persons.

It has been established that the optimal concentration of CrCl_3 salt solution for patch tests is three-percent.

Concentrations of 0,5 and 1% of CrCl_3 salt solution are insufficient for more reliable revealing of an allergy to chrome in patients with intolerance to tooth artificial prostheses. On 5% concentration of CrCl_3 salt solution there is a considerable quantity of positive reactions in the control group that allows to consider the given concentration as toxic.

The suggested approach to the diagnosing of allergy to metals helps to avoid false-positive reactions which have resulted from the toxicity of salt, used as an allergen.

Key words: allergy, concentration of chrome salt, skin tests, diagnosing.

В настоящее время частота различных типов аллергических реакций к компонентам дентальных сплавов, равно как и иммунобиологические эффекты катионов, высвобождающихся в результате коррозии металлосодержащих зубных протезов, изучены недостаточно.

В Республике Беларусь проблеме непереносимости зубопротезных материалов посвящен ряд исследований [1-4], что указывает на ее высокую актуальность.

Непереносимость зубных протезов из различных материалов по данным клинических исследований наблюдается в 15-43% [5, 6, 7]. По данным других авторов, только гальванические явления в полости рта встречаются в 6-14% случаев [8]. Такое несоответствие объясняется сложностью диагностики в полости рта, так как во рту могут находиться несколько материалов, каждый из которых может вызвать патологическую реакцию.

Одним из методов диагностики аллергии является постановка кожных тестов. Но, несмотря на достижения в области диагностики аллергии на зубопротезные материалы, специалисты сталкиваются с проблемой неясных результатов кожных тестов [9], что связано с токсическими и сомнительными результатами, которые обусловлены ошибками при их постановке. Например, при выборе высоких концентраций солей металлов могут возникать неспецифические токсические реакции, низкие концентрации могут стать предпосылкой для возникновения ложноотрицательных результатов.

Анализ специальной литературы убедительно показывает, что нет точных данных по воздействию на организм солей металлов в различных концентрациях при постановке аппликационных кожных проб (АКП). Так, Л.Д. Гожая [8] предлагает использовать высокоток-

сичный бихромат калия $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в концентрации 0,5%, который по степени воздействия на организм относится к веществам 1-го класса опасности. Рекомендуется также использовать хлорид никеля (II) NiCl_2 в концентрации 5%, при этом остается неясным, из чего исходила автор при выборе солей и их концентраций.

Другие авторы [6] предлагают использовать сульфаты и хлориды в концентрации 3%, хотя очевидно, что соли металлов различны по степени токсического воздействия на организм.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы солей Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка г/100 мл или моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность получаемых результатов. Однако, поскольку панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях [10], но остается неясной достоверность результатов диагностики при тех или иных концентрациях солей металлов.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных концентраций солей металлов для постановки кожных проб.

Цель исследования – установить оптимальную концентрацию соли CrCl_3 в качестве аллергена путем постановки аппликационных кожных проб с растворами соли CrCl_3 разной концентрации для выявления сенсibilизации к нему.

Методы

Проведено обследование 83 пациентов в возрасте от 39 до 73 лет, из них 6 мужчин и 77 женщин. Из числа обследованных нами было сформировано 2 группы.

В первую группу вошли 43 пациента, направленные в клинику кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ» с непереносимостью зубопротезных материалов, имеющие несъемные ортопедические конструкции протезов. 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 имеющие тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсibilизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось включение пациентов в данную группу без металлических конструкций 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 в обследование пациентов с количеством зубопротезных единиц

не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 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).

Для снижения роли гальванических токов в этиологии развивавшихся симптомокомплексов в исследуемой группе, пациенты с наличием в полости рта двух и более разнородных сплавов (например, штампованно-паянного и литого мостовидного протеза) исключались из исследования. Но у некоторых пациентов с наличием одного типа причинной конструкции, включенных в исследование, определялись гальванотоки, наличие которых мы связываем не с общепринятым представлением о коррозии и наличием индуцированных гальванических токов металлическими зубопротезными материалами в полости рта, а с наличием хронического аллергического или неспецифического воспаления за счет сенсibilизации системы иммунитета к металлам.

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

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

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб, которые возникают при расчесывании кожи в области последних, пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб нами была выбрана соль CrCl_3 как малоопасное вещество в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

Соединения Cr^{+6} токсичнее соединений Cr^{+2} и Cr^{+3} . Соединения Cr^{+2} нестойкие и быстро окисляются до Cr^{+3} . Поэтому в качестве тестовой субстанции нами была заказана соль Cr^{+3} , встречающаяся в составе неблагородных сплавов, по каталогу Sigma-Aldrich Inc. и характеризовалась чистотой 99,9%.

Всем участникам исследования в двух группах с целью подбора нетоксичных концентраций солей металлов осуществлялась постановка аппликационного кожного тестирования с CrCl_3 в различных концентрациях: 0,5, 1, 3 и 5%, на вазелиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт Фиксирующий» 5x500 см. Результаты постановки АП оценивались через 3, 24 и 48 часов.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин.

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.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты

Результаты определения нетоксичной концентрации раствора соли CrCl_3 .

При проведении АКП с раствором соли CrCl_3 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа после постановки положительных и сомнительных реакций не наблюдалось (табл. 2).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 35 (81,4%), сомнительных – 2 (4,6%), а слабоположительных – 6 (14%). По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 32 (74,4%), сомнительные реакции стали слабоположительными – 9 (20,9%) и положительными – 2 (4,6%).

Данные, полученные в результате обследования пациентов контрольной группы (n=40), свидетельствуют о том, что исследуемая концентрация не вызывает ложноположительных реакций токсического генеза (табл. 3).

Результаты проведения АП с раствором

Таблица 2 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+-	+	++	+++	
3	43	-	-	-	-	0
24	35	2	6	-	-	8
48	32	-	9	2	-	11

соли CrCl_3 (1%) полностью совпали с вышеописанными данными по концентрации 0,5% для опытной и контрольной групп пациентов.

Особый интерес вызвали результаты АП с раствором соли CrCl_3 в концентрации 3%. Через 3 часа после постановки количество отрицательных результатов составило 43 (100%), сомнительных, слабopоложительных и положительных реакций не выявлено (табл. 4).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 28 (65,1%), сомнительных – 1 (2,3%), количество слабopоложительных результатов 8 (18,6%), положительных – 6 (13,95%), при этом нужно отметить, что в контрольной группе появилась одна слабopоложительная реакция.

После 48 часов количество отрицательных реакций снизилось до 24 (55,8%), сомнительные реакции исчезли, слабopоложительных реакций стало 4 (9,3%), положительных

– 12 (27,9%) и количество сильноположительных составило 3 (7%).

Возникновение сомнительных реакций в контрольной группе можно объяснить либо наличием скрытой сенсибилизации к металлам, либо превышением порога токсичности данной соли в отношении кожи (табл. 5).

После постановки АП с раствором соли CrCl_3 (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа отметили следующие результаты: отрицательными пробы оказались у 34 (79,1%) пациентов, сомнительные у 8 (18,6%), слабopоложительные 1 (2,3%), положительные реакции отсутствовали (табл. 6). В контрольной группе (n=40) пациентов отмечена одна слабopоложительная (2,5%) и 6 (15%) сомнительных реакций (табл. 7).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 22 (51,2%), сомнительных – 2 (4,6%), а слабopоложительных – 8 (18,6%).

Таблица 3 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (0,5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	40	-	-	-	-	0
24	40	-	-	-	-	0
48	40	-	-	-	-	0

Таблица 4 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (3%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	43	-	-	-	-	0
24	28	1	8	6	-	15
48	24	-	4	12	3	19

Таблица 5 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (3%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

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

Таблица 6 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	34	8	1	-	-	9
24	22	2	8	6	5	21
48	19	-	6	10	8	24

Таблица 7 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли CrCl_3 (5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+ -	+	++	+++	
3	33	6	1	-	-	7
24	33	-	4	3	-	7
48	33	-	-	4	3	7

Количество положительных результатов составило 6 (14%), и у 5 человек появились сильноположительные (11,6%). В контрольной группе пациентов было выявлено 4 (10%) положительных результата и появилось 3 (11,6%) сильноположительных.

По истечении 48 часов количество отрицательных реакций уменьшилось до 19 (44,2%), сомнительные реакции исчезли, слабоположительных стало – 6 (14%), положительных – 10 (23,3%) и сильноположительных – 8 (18,6%).

Возникновение 6 (15%) сомнительных реакций и 1 (2,5%) положительной в контрольной группе пациентов указывает на превышение порога токсичности данной соли в отношении кожи (табл. 7).

Обсуждение

Проведение АП с раствором соли CrCl_3 в концентрации 0,5% и 1% в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) показало, что через 3 часа сомнительные и положительные реакции отсутствовали, а через 24 и 48 часов появлялись положительные реакции в опытной группе пациентов. В контрольной группе пациентов (n=40) сомнительные и положительные реакции отсутствовали и через 48 часов, что говорит об отсутствии токсического эффекта. Однако такая концентрация соли явно недостаточна для более точного вы-

явления сенсibilизации по сравнению с 3% раствором соли CrCl_3 , при которой количество положительных реакций в исследуемой группе увеличилось на 7 (46,6%) через 24 часа после постановки. В контрольной группе была зарегистрирована одна сомнительная реакция, что можно связать с повышенной чувствительностью кожи к раздражителям, либо с наличием скрытой сенсibilизации у данного пациента. Спустя 48 часов количество положительных реакций с 3% солью у пациентов с непереносимостью увеличилось на 8 (58%) по сравнению с более низкими концентрациями, а в контрольной группе появилась еще один пациент со слабой гиперемией (всего два пациента) в месте постановки АП с 3% раствором соли CrCl_3 . Полученные результаты, скорее всего, связаны с наличием скрытой сенсibilизации к CrCl_3 , так как гиперемия появилась не сразу, а через 24 и 48 часов после постановки.

Однако при концентрации в 5% раствора соли CrCl_3 количество положительных реакций в контрольной группе составило 7 (17,5%) от общего числа пациентов. Отмеченное увеличение положительных реакций в первые 3 часа свидетельствует о значительном снижении специфичности за счет токсического воздействия раствора соли CrCl_3 в концентрации 5%. Конечно же, увеличилось количество положительных реакций и в основной группе, но рассматривать данное повышение как увеличение

диагностической чувствительности не представляется возможным, так как очевиден токсический эффект для данной концентрации.

При интерпретации результатов кожного тестирования согласно рекомендациям ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) необходимо учитывать – сомнительные реакции («?») при расчете индекса реакции (Reaction Index, RI) для определения уместности применения тестовых субстанций, который, по мнению Brasch J. и Henseler T., предложивших его, позволяет выявить тестовые субстанции, дающие неоднозначные и сомнительные результаты [12, 13]. Считается, что применение индекса реакции (RI) позволяет определить диагностическую значимость тестовых субстанций (солей металлов), использованных ими в исследовании для кожного аппликационного аллерготестирования; выявить те из них, в отношении которых регистрируется наибольшее количество сомнительных или малодостоверных результатов. Для исключения ложноположительных результатов при проведении исследований авторы предпочитают учитывать все слабовыраженные реакции как сомнительные [6]. Наши исследования показали, что при концентрации раствора соли CrCl_3 0,5%, 1%, 3% сомнительные реакции практически не возникают, либо появляются через 24 часа и через 48 переходят в слабоположительные или положительные реакции, которые не вызывают сомнений. А для 5% концентрации раствора соли CrCl_3 сомнительных реакций достаточно много уже через 3 часа после постановки АП как в контрольной, так и в основной группах, что очень точно указывает на то, что эти реакции – результат токсического воздействия 5% раствора соли CrCl_3 на кожу пациентов.

Данные анамнеза и результаты клинического обследования пациентов не позволяют достоверно установить компоненты дентальных сплавов, являющиеся причиной развития патологического процесса, и, соответственно, практически невозможно произвести расчет диагностической эффективности. Поэтому предложенный нами подход к определению оптимальной концентрации раствора соли CrCl_3 имеет большое значение для выбора диагностически значимой и нетоксичной концентрации для соли CrCl_3 , которая составила 3%.

Заключение

1. Установлено, что 3% концентрация раствора соли CrCl_3 является нетоксичной, но диагностически значимой.

2. Концентрации раствора соли CrCl_3 0,5% и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к хрому у пациентов с непереносимостью зубных протезов.

3, 5% раствор соли CrCl_3 при проведении аппликационного тестирования является токсичным для эпидермиса и ведет к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с положительными кожными пробами.

Литература

1. Brasch, J. Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) / J. Brasch, J. Geier. – Contact Dermatitis. – 1997 Dec. – Vol. 37, N 6. – P. 286-293.
2. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach / A. Schnuch [et al.] / Contact Dermatitis. – 2002 Jul. – Vol. 47, N 1. – P. 32-39.
3. Мойсейчик, П. Н. Формирование аллергических реакций в зависимости от сочетанного воздействия гаптенов / П. Н. Мойсейчик, Н. А. Скепьян // Состояние стоматологической помощи населению и пути ее усовершенствования в условиях переходной экономики : материалы 3 съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 213-214.
4. Прогнозирование, диагностика и профилактика аллергических реакций в ортопедической стоматологии : метод. рек. / сост. : П. Н. Мойсейчик [и др.]. – Минск, 1999. – 23 с.
5. Титов, П. Л. Оценка сенсибилизации организма к ионам металлов *in vivo* у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием дентальных сплавов / П. Л. Титов // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 89-92.
6. Аллергия в стоматологической практике / С. В. Федорович [и др.]. – Барановичи, 2001. – 182 с.
7. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.
8. Гожая, Л. Д. Аллергические и токсико-химиче-

- ские стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов : метод. пособие для врачей-стоматологов / Л. Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
9. Полуев, В. И. Профессиональные риски и профессиональная ответственность работников стоматологического профиля / В. И. Полуев, В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков // Стоматология для всех. – 2001. – № 2. – С. 40-43.
 10. Mallo Perez, L. Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review / L. Mallo Perez, C. Diaz Donado // Med. Oral. – 2003 Nov-Dec. – Vol. 8, N 5. – P. 334-347.
 11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – М. : Нац. акад. микологии, 2001. – 313 с.
 12. Brasch, J. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) / J. Brasch, J. Geier, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1995 Dec. – Vol. 33, N 6. – P. 375-380.
 13. Brasch, J. The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations / J. Brasch, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1992 Sep. – Vol. 27, N 3. – P. 203-204.

*Поступила 08.07.2014 г.
Принята в печать 05.08.2014 г.*

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. Тел.моб.: +375 (29) 711-97-36, e-mail: karpuik@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.