

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**Е.Л.Лазуткина¹, Л.Л.Лазаренко², Ю.С.Ландышев¹, Д.Д.Цырендоржиев³, С.Ю.Ландышев¹**¹ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Санкт-Петербургский клинический комплекс, 199004, г. Санкт-Петербург, Кадетская линия, 13-15³ФГБУ НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН, 630091, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14**РЕЗЮМЕ**

Исследовали динамику изменения интерферонов статус и интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов *in vitro* у 54 больных с разными формами бронхиальной астмы до, на фоне и после окончания лечения циклофероном. Среди обследованных пациентов у 16 (30%) была аллергическая форма бронхиальной астмы, у 21 (39%) – смешанная и у 17 (31%) – неаллергическая форма заболевания. У всех больных обострение астмы было спровоцировано острыми респираторными вирусными инфекциями. В результате проведенного исследования установлено, что исходно высокий уровень IFN-γ (>8 пкг/мл, в контроле – 6,8±1,2 пкг/мл) в сыворотке крови больных свидетельствует о наличии персистирующей как вирусной, так, возможно, и бактериальной инфекции и определяет активный характер течения воспалительного процесса при бронхиальной астме. Низкие исходные значения содержания IFN-γ в сыворотке крови (<4 пкг/мл) и понижение способности лейкоцитов крови продуцировать IFN-α и IFN-γ характеризует снижение противовирусной защиты организма, в результате чего повышается риск присоединения острой респираторной вирусной инфекции и обострения бронхиальной астмы. Включение циклоферона в комплексную терапию больных с различными формами астмы приводит к повышению уровня интерферонов, потенцирует IFN-синтетическую способность лейкоцитов крови, способствует достижению контроля над заболеванием и профилактике обострения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, острые респираторные вирусные инфекции, лейкоциты, интерферон, циклоферон.

SUMMARY**EFFECTIVENESS OF INTERFERON INDUCER IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION IN TIME OF RESPIRATORY VIRAL EPIDEMIC****E.L.Lazutkina¹, L.L.Lazarenko², Yu.S.Landyshev¹, D.D.Tsyrendorzhiev³, S.Yu.Landyshev¹**¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center, Saint-Petersburg Clinical Institution, 13-15 Kadetskaya Line, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation³Research Institute of Clinical Immunology of Siberian Branch RAMS, 14 Yadrintsevskaya Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

The paper deals with the research on the dynamics of change in IFN status as well as interferon-producing capacity of leucocytes *in vitro*. 54 bronchial asthma patients with different forms of asthma had been tested before they went through cycloferon treatment, during the treatment, and after it. 16 (30%) of the tested had an allergic form of bronchial asthma, 21 (39%) had a mixed form, and 17 (31%) had a non-allergic form. With all the patients, the exacerbation of bronchial asthma was provoked by acute respiratory viral infections. The research showed that initially high IFN-γ (>8 pg/ml, control – 6.8±1.2 pg/ml) index in the patients' blood serum results from persistent viral and, probably, bacterial infections and causes active inflammatory process in bronchial asthma patients. Low initial indices of IFN-γ (<4 pg/ml) in blood serum and decrease in the capacity of blood leucocytes to produce IFN-α and IFN-γ point to the weakening of anti-virus body resistance, which results in the increase of the risk of acute respiratory viral infections and worsening of bronchial asthma. Introduction of cycloferon in the complex treatment of patients with different forms of bronchial asthma leads to the increase in IFN level, contributes to IFN-synthesis capacity of blood leucocytes, causes a decrease in the rates of acute respiratory viral infections and exacerbations of the basic disease.

Key words: bronchial asthma, acute respiratory viral infections, leucocytes, interferon, cycloferon.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких во всем мире, и в настоящее время число больных по некоторым оценкам достигло 300 миллионов человек [6]. Рост заболеваемости и распространенности БА связан не только с отягощенной наследственностью заболевших и неблагоприятной экологической обстановкой, но и с возрастающей частотой острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о прямой связи между обострениями астмы и частыми ОРВИ [9]. Известно, что под влиянием респираторных вирусов, таких как респираторно-синтициальный

вирус из семейства *Paramixoviridae*, эпителиальные клетки секретируют широкий спектр цитокинов и хемокинов, включая IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF и RANTES [5]. Последний является хемоаттрактантом эозинофилов [7]. GM-CSF активирует экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, усиливает продукцию свободных радикалов эозинофилами и их дегрануляции [8], что приводит к десквамации эпителия бронхов, обнажающих сенсорные нервные волокна, и, в конечном итоге, способствует усилению бронхиальной гиперчувствительности [11]. При этом степень вирус-индуцированной цитопатологии зависит от местного иммунного ответа и локализации эпителиальных клеток.

В связи с тем, что ОРВИ являются фактором риска развития аллергии, есть настоятельная необходимость в соответствующих профилактических мероприятиях. Одной из таких мер может быть использование антивирусных препаратов, индуцирующих продукцию интерферона (IFN). Таким лекарственным средством является отечественный препарат Циклоферон®, который обладает интерферон-индуцирующей и иммуномодулирующей активностью [4]. Основанием данного подхода является то, что IFN-γ стимулирует пролиферацию хелперов Th1-типа, и поэтому считается, что повышение содержания этого цитокина может снизить активность аллергического воспаления [2, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики изменения интерферонового статуса и интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов *in vitro* у больных с разными формами БА до, на фоне и после окончания лечения циклофероном.

Материалы и методы исследования

Обследовано 54 больных БА, находившихся в пульмонологическом отделении Амурской областной клинической больницы (25 человек) и в клинике НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (29 человек). После выписки из стационара все пациенты наблюдались в амбулаторных условиях. Возраст больных варьировал от 18 до 68 лет (средний возраст $43 \pm 2,8$ лет). Среди обследованных пациентов у 16 (30%) была аллергическая форма астмы, у 21 (39%) – смешанная, у 17 (31%) – неаллергическая форма БА. У 35 (65%) больных установлено обострение средней степени тяжести. У всех пациентов обострение астмы было спровоцировано ОРВИ.

Циклоферон применялся в таблетках (150 мг) в дозе 0,6 г по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни. Интерфероновый статус оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов для определения IFN-γ и IFN-α фирмы «Вектор-Бест (Новосибирск)». При этом проводили мониторинг следующих показателей интерферонового статуса:

- определение уровня сывороточного и спонтанного IFN-γ;
- определение уровня синтеза IFN-α лейкоцитами периферической крови, индуцированного вирусом болезни Ньюкасла и IFN-γ, индуцированного конканавалином А (КонаА), а также определение способности

лейкоцитов крови синтезировать интерферон *in vitro* в ответ на индукцию циклофероном (20 мкг/мл) до и после окончания курса лечения.

Супернатанты клеточной культуры для определения IFN, индуцированные вирусом болезни Ньюкасла и циклофероном, отбирали через 24 часа, а КонаА – через 72 часа после индукции. Титры сывороточного IFN, спонтанного, индуцированного циклофероном, а также IFN-α и IFN-γ оценивали титрованием в культуре диплоидных клеток человека М-19 против вируса энцефаломиокардита мышей. За титр IFN принимали последнее разведение пробы, обеспечивающее 50% защиту от 100 цитопатических доз вируса.

Для сравнительного анализа результатов исследования использовали сыворотку доноров, признанных здоровыми (контроль).

Пациенты вели дневники самоконтроля и самонаблюдения, выполняли пикфлоуметрию, использовали тест по контролю над астмой «*Asthma control taste*». У всех больных в начале наблюдения была неконтролируемая БА, средние значения пиковой скорости выдоха составляли $64 \pm 6,3\%$ от должных величин. Пациенты получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикоидами в средней дозе 769 ± 60 мкг в пересчете на будесонид.

Пациенты и доноры были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с применением стандартных методов вариационной статистики с определением среднего значения (М) и стандартной ошибки среднего (m). Сравнение рядов проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, в случаях ненормального распределения – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В сыворотке крови лиц контрольной группы содержание IFN-γ в среднем составило $6,8 \pm 1,2$ пкг/мл. Анализ результатов определения IFN-γ в сыворотке крови больных БА выявил широкий разброс показателей. В связи с этим, обследованные больные были разделены на 3 группы в зависимости от уровня содержания IFN в сыворотке периферической крови. В 1 группу были включены 11 (20,4%) пациентов, у которых уровень IFN-γ в сыворотке крови был в пределах вариабельности контрольных значений ($4,5-7,7$ ЕД/мл). Во 2 группу вошли 19 (35,2%) больных с низким уровнем IFN-γ (<4 пкг/мл), а в 3 группу – 24 (44,4%) пациента с высоким уровнем IFN-γ (>8 пкг/мл).

Результаты исследования показали, что у пациентов 1 группы уровень IFN-γ в сыворотке крови в сред-

нем составил $7,1 \pm 0,9$ пкг/мл. В динамике лечения циклофероном уровень IFN- γ в сыворотке крови больных данной группы через 1, 2 недели и 1 месяц, соответственно, составил $11,3 \pm 3,2$, $7,8 \pm 1,4$ и $7,4 \pm 0,5$ пкг/мл, таким образом за исключением 1 недели существенных изменений в содержании данного цитокина не происходило (рис.).

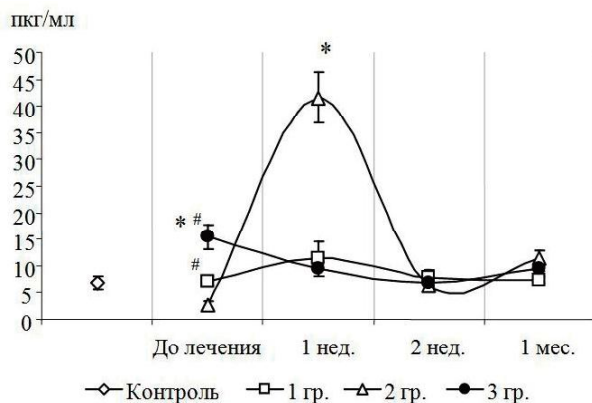


Рис. Изменение сывороточного IFN- γ до и после лечения циклофероном больных с разными формами БА.

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольными значениями; # – по сравнению с данными во 2 группе ($p < 0,05$).

В то же время у пациентов 2 группы отмечался исходно низкий уровень IFN- γ ($2,6 \pm 0,7$ пкг/мл), что свидетельствовало о низкой активности воспалительного процесса. Однако через 1 неделю после лечения у этих пациентов отмечался резкий подъем уровня циркулирующего IFN- γ до $41,6 \pm 4,7$ пкг/мл, что можно объяснить индукцией продукции данного цитокина циклофероном. К концу 2 недели концентрация сывороточного IFN- γ в этой группе резко падала до $6,3 \pm 0,9$ пкг/мл.

У пациентов 3 группы уровень циркулирующего IFN- γ до начала лечения в среднем составлял $15,5 \pm 2,3$ пкг/мл, что было в 2,3-6,0 раза выше, чем у лиц контрольной, 1 и 2 групп, соответственно (рис.). Высокие титры циркулирующего IFN- γ у пациентов 3 группы, вероятно, связаны с персистенцией внутриклеточных микроорганизмов в бронхах, что в комплексе с другими патогенными факторами является причиной хронизации воспалительного процесса в верхних дыхательных путях.

Таким образом, мониторинг сывороточного IFN- γ после прекращения лечения циклофероном показал, что уровень данного цитокина во всех группах был приблизительно одинаковым. Через 1 месяц после лечения циклофероном в сыворотке крови больных 2 и 3 группы отмечался достоверный ($p < 0,05$) подъем сывороточного IFN- γ по сравнению с тем уровнем, которого он достигал через 2 недели после начала лечения. В целом, значение этого показателя у больных сравниваемых групп оставалось в пределах верхней границы нормы.

Результаты стендовых исследований показали, что лейкоциты крови, полученные до лечения у 18 (33,3%)

больных БА, проявляли низкую способность синтезировать IFN- γ при добавлении циклоферона *in vitro*. В среднем лейкоциты крови этих больных в ответ на прямое действие препарата в условиях *in vitro* синтезировали $10,8 \pm 2,6$ пкг/мл, что было значительно ниже, чем в контроле ($44,5 \pm 1,3$ пкг/мл). Однако способность синтезировать IFN- γ в ответ на лечение циклофероном *in vitro* постепенно нормализовалась, и через 1 месяц после терапии лейкоциты крови этих больных продуцировали данный цитокин в среднем по группе в пределах $62,2 \pm 5,3$ пкг/мл. У больных с высокой исходной способностью лейкоцитов крови синтезировать IFN- γ в ответ на воздействие циклоферона ($105,8 \pm 10,6$ пкг/мл) через 2 недели после лечения клетки продуцировали этот цитокин в 1,7 раза меньше ($62,2 \pm 4,3$ пкг/мл), что практически достигало контрольных значений. Однако через 1 месяц после лечения циклофероном продукция IFN- γ возросла до $92,7 \pm 6,4$ пкг/мл.

При исследовании способности лейкоцитов периферической крови синтезировать IFN- α до и после окончания лечения были установлены результаты, приблизительно сходные с вышеописанными данными. Так, до начала лечения циклофероном сниженная способность лейкоцитов крови к синтезу IFN- α (< 64 пкг/мл) отмечалась у 14 (25,9%) больных и в среднем составила $53,7 \pm 3,7$ пкг/мл. Через 2 недели после начала лечения препаратом уровень синтеза IFN- α лейкоцитами крови этих больных повышался до контрольных значений ($128,3 \pm 7,7$ пкг/мл) и продолжал расти и после окончания курса лечения. Через 1 месяц после лечения способность лейкоцитов к продукции IFN- α в группе больных с исходно сниженным уровнем синтеза превышала контрольный уровень, что в среднем составило $256,8 \pm 27,3$ пкг/мл и было в 4,7 и 2 раза выше как по сравнению с исходными данными, так и контрольными значениями, соответственно (результаты в обоих случаях были достоверными).

У больных с изначально высокой способностью лейкоцитов крови синтезировать IFN- α (в среднем в этой группе уровень IFN- α составил $207,6 \pm 11,4$ пкг/мл) к концу 2 недели отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня синтеза цитокина до $110,1 \pm 9,3$ пкг/мл. После окончания курса лечения циклофероном титры IFN- α постепенно повышались и через 1 месяц восстанавливались до исходных значений ($211,0 \pm 12,7$ пкг/мл).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о моделирующей способности препарата влиять на синтез лейкоцитами крови IFN- α у больных БА. У лиц с исходно низким ответом лейкоцитов препарат вызывает мощную стимуляцию их способности синтезировать IFN- α . При этом стоит отметить, что циклоферон практически не влияет на синтез IFN- α лейкоцитами крови у больных БА с исходно нормальной синтетической способностью.

При исследовании динамики синтеза IFN- γ лимфоцитами периферической крови до и после лечения циклофероном у 25 (46,3%) больных выявлена низкая продуцирующая способность этих клеток. Лимфоциты крови этих пациентов синтезировали IFN- γ в среднем

в количестве $23,7 \pm 1,7$ пкг/мл. При этом отмечен быстрый и достоверный ($p < 0,01$) подъем способности лимфоцитов крови этих пациентов синтезировать IFN- γ до контрольного уровня ($112,3 \pm 7,5$ пкг/мл) уже через 1 неделю после начала лечения циклофероном и в среднем уровень данного цитокина достигал $117,3 \pm 5,2$ пкг/мл. Через 1 месяц способность лимфоцитов крови этих больных синтезировать IFN- γ отмечалась в пределах контрольных значений.

Данные клинического наблюдения показали, что у 24 (45%) пациентов удалось установить полный контроль над БА, у 25 (46%) – частичный, и только у 5 (9%) больных с тяжелой БА контроль над заболеванием не был достигнут. В общей совокупности пациентов достоверно улучшились показатели пикфлоуметрии (с 64 до 77 % от долж.) и ОФВ₁ (с 61,2 до 78,7% от долж.). Частота приступов удушья снизилась у 29 (54%) больных, а у 25 (46%) пациентов приступы исчезли полностью. Средняя доза ингаляционных глюкокортикоидов снизилась с 769 ± 60 до 523 ± 58 мкг в перерасчете на будесонид. Таким образом, применение циклоферона приводит к статистически достоверному повышению продукции IFN- α и IFN- γ лейкоцитами крови, к достижению контроля над БА. В связи с этим циклоферон может быть рекомендован в качестве препарата выбора и для профилактического приёма больными БА в период эпидемических вспышек респираторных инфекций.

Как известно, ключевая роль в патогенезе БА принадлежит IgE, продукция которого контролируется сетью цитокинов. При этом баланс между клетками Th1- и Th2- типов чрезвычайно важен в обеспечении цитотоксического и антительного ответа к вирусной инфекции. Медиаторы Th1 ответа (IFN- γ , IL-2, TNF- α и др.) подавляют синтез IgE, а повышенная секреция медиаторов Th2-ответа, наоборот, повышают синтез IgE [1]. Системное содержание IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови больных БА, как отмечают многие авторы, отражает течение заболевания, и при обострении астмы наблюдается дисбаланс в содержании этих цитокинов. IL-4 и IFN- γ обнаружены также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, назальном секрете и индуцированной мокроте. Поэтому в последние годы предпринимаются попытки разработки иммунологического метода топического лечения БА с помощью моноклональных антител к IL-4 или рекомбинантного IFN- γ [3]. Учитывая противовирусное и антибактериальное действие циклоферона, мы включили этот препарат в качестве дополнения к базисной терапии больных БА при обострении среднетяжелого и тяжелого течения на фоне ОРВИ.

Таким образом, исходно высокий уровень IFN- γ в сыворотке крови больных свидетельствует о наличии персистирующей как вирусной, так, возможно, и бактериальной инфекции, что определяет активный характер течения воспалительного процесса при БА. Низкие исходные значения содержания IFN- γ в сыворотке крови и понижение способности лейкоцитов крови продуцировать IFN- α и IFN- γ характеризует снижение противовирусной защиты организма, в результате чего

повышается риск присоединения ОРВИ и обострения БА. Включение циклоферона в комплексную терапию больных с различными формами БА приводит к повышению уровня интерферонов, потенцирует IFN-синтетическую способность лейкоцитов крови, способствует достижению контроля и снижению риска обострений основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии / В.Б.Гервазиева [и др.] // Цитокины и воспаление. 2003. Т.2, №3. С.3–8.
2. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2002. № 2. С.77–79.
3. Прогностическое значение исследования IL-4, IFN- γ и IgE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей / Т.Н.Суровенко [и др.] // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, №4. С.38–42.
4. Циклоферон в клинической практике: методические рекомендации для врачей / под ред. В.А.Исакова. СПб: Полисан, 2003. 44 с.
5. Interleukin-8, interleukin-6, and soluble tumour necrosis factor receptor type I release from a human pulmonary epithelial cell line (A549) exposed to respiratory syncytial virus / R.Arnold [et al.] // Immunology. 1994. Vol.82, №1. P.126–133.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2008). URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения: 18.11.2011).
7. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils / Y.Kameyoshi [et al.] // J. Exp. Med. 1992. Vol.176, №2. P.587–592.
8. Adhesion to VCAM-1 and exposure to GM-CSF synergistically activate eosinophil superoxide anion (O₂) generation and degranulation / M.Nagata [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. Vol.151. P.240.
9. Pattemore P.K., Johnston S.L., Bardin P.G. Viruses as precipitants of asthma symptoms. 1. Epidemiology // Clin. Exp. Allergy. 1992. Vol.22, №3. P.325–336.
10. Renauld J.C. New insights into the role of cytokines in asthma // J. Clin. Pathol. 2001. Vol.54, №8. P.577–589.
11. Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airways obstruction / W.Tang [et al.] // J. Clin. Invest. 1996. Vol.98, №12. P.2845–2853.

REFERENCES

1. Gervazieva V.B., Sveranovskaya V.V., Shternshis Yu.A., Semenov B.F. *Tsitokiny i vospalenie* 2003; 2(3):3–8.
2. Ketlinskiy S.A. *Immunologiya* 2002; 2:77–79.
3. Surovenko T.N., Shelud'ko Ya.S., Ovchinnikova O.V., Markelova E.V., Gel'tser B.I. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 1(4):38–42.
4. Isakov V.A., editor. *Tsikloferon v klinicheskoy prak-*

tike: metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey [Cycloferone in clinical practice: guidelines for doctors]. St. Petersburg: Polisan; 2003.

5. Arnold R., Humbert B., Werchau H., Gallati H., König W. Interleukin-8, interleukin-6, and soluble tumour necrosis factor receptor type I release from a human pulmonary epithelial cell line (A549) exposed to respiratory syncytial virus. *Immunology* 1994; 82(1):126–133.

6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2008). Available at: www.ginasthma.com.

7. Kameyoshi Y., Dörschner A., Mallet A.I., Christophers E., Schröder J.M. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J. Exp. Med.* 1992; 176(2):587–592.

8. Nagata M., Sedgwick J.B., Kita H., Busse W.W. Adhesion to VCAM-1 and exposure to GM-CSF synergistically activate eosinophil superoxide anion (O₂) generation and degranulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151:A240 (Abstract).

9. Pattemore P.K., Johnston S.L., Bardin P.G. Viruses as precipitants of asthma symptoms. 1. Epidemiology. *Clin. Exp. Allergy* 1992; 22(3):325–336.

10. Renauld J.C. New insights into the role of cytokines in asthma. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54(8):577–589.

11. Tang W., Geba G.P., Zheng T., Ray P., Homer R.J., Kuhn C. 3rd, Flavell R.A., Elias J.A. Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airways obstruction. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(12):2845–2853.

Поступила 26.12.2011

Контактная информация

Елена Леонидовна Лазуткина,
канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurlaz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena L. Lazutkina,

Assistant professor of Department of Hospital Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurlaz@mail.ru