

6. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей / под ред. В. И. Симаненкова. СПб.: СпецЛит, 2008. 335 с.;

7. Фаустов А. С. / Фрагменты психогигиены. Воронеж: Истоки, 2005. 168 с.;

8. Calabrese E. J. // British Journal of Clinical Pharmacology. 2008. Vol. 66, №5. P. 594–617.

INFLUENCE OF UNEASINESS AND DEPRESSION ON THE IMMUNE STATUS OF STUDENTS IN THE STATE OF CHRONIC INFORMATIONAL STRESS AND CORRIGENT ROLE OF SPELEOCLIMATETHERAPY

O.A. ZHOGOLEVA, E.V. DOROKHOV, A.V. KARPOVA

Voronezh State Medical Academy after N. N. Burdenko
Normal Physiology Department

Chronic emotional and mental can be one of the reasons of dysregulatory changes of the neuroimmunoendocrine system which results in secondary immune deficiency. Speleotherapy can serve as an adaptogenic correction method. We assessed immune states and anxiety and depression levels of students before and after speleoclimate therapy course. Our results showed that immunity is lower in students with higher anxiety and depression levels. Besides speleoclimate therapy could decrease anxiety and depression levels and enhance natural and adaptive immunity.

Key words: speleoclimatotherapy, adaprogen, immune status

УДК: 618.1+617.7-08-092.7

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ, ОФТАЛЬМОХЛАМИДИОЗАХ И СИНДРОМЕ РЕЙТЕРА

В.А.ЗЕМСКОВА, Л.В.ГЕРТНЕР*

В обследовании на 200 пациентов показано определяющее влияние локализации хламидийной инфекции (офтальмо, урогенитального хламидиозов, синдрома Рейтера) на характер иммунопатологии и ее фармакологическую коррекцию.

Ключевые слова: иммунопатология, офтальмохламидиоз, урогенитальный хламидиоз, синдром Рейтера

Цель исследования – оценка влияния локализации хламидийной инфекции (офтальмо-, урогенитального хламидиоза, синдрома Рейтера) на особенности иммунопатологии, эффективность и механизмы ее фармакологической коррекции. Обследованию подлежали пациенты с вышеуказанными заболеваниями с математическим обоснованием количеством в группах.

Материалы и методы исследования. Панель иммунологических тестов включали рутинные лабораторные тесты – лейкоциты, лимфоциты, незрелые и зрелые гранулоциты, эозинофилы, моноциты, носители маркеров CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD11b⁺, сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G, ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы), МСМ (молекулы средней массы), фагоцитарный показатель и число, спонтанный и активированный тесты с нитросиним тетразолием, цитокины – альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкины – 4, 6, 8.

Влияние локализации хламидийной инфекции на иммунопатологию.

В остром периоде заболевания анализировался иммунный статус пациентов и сравнивался с нормативными значениями до лечения. В качестве оценочных критериев были избраны: динамика средних значений параметров и риск индукции иммунопатологии 2-3 степени по отдельным показателям в популяции больных.

Как следует из табл. 1, у пациентов с офтальмохламидиозом установлены достоверные отличия по 9-ти показателям из 25 изученных: эозинофильным лейкоцитам, общим и регуляторным лимфоцитам с маркерами CD3⁺, CD4⁺, снижение уровня В-клеток (CD19⁺), увеличение концентрации Ig A и M, снижение – Ig G.

Формирование урогенитального хламидиоза сопровождается значительными вариациями 17 тестов: лейкоцитов, палочко- и сегментоядерных клеток, эозинофилов, трех Т-зависимых параметров (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), дефицитом количества носителей кластера дифференцировки CD19⁺, разнонаправленными изменениями Ig M и Ig G на фоне роста концентрации молекул средней

массы (свидетельство токсикокоза), уменьшения величины ФП, ФЧ, НСТ спонт. и НСТ ак., стимуляции образования фактора некроза опухоли и интерлейкина-6.

При синдроме Рейтера число измененных показателей составило – 20. В их числе значились: палочко- и сегментоядерные эозинофильные лейкоциты, Т-клетки, их регуляторные субпопуляции, носители кластера дифференцировки CD16⁺, CD19⁺, CD11b⁺, Ig M и G, ЦИК, ФП, ФЧ, НСТ сп., НСТ стим., ФНО, ИЛ-4 и 8.

Таблица 1

Зависимость иммунопатологии от локализации хламидийной инфекции

Нозоформа	Δ от нормы						ФРИС	Уровень изменений	
	по средним значениям		по частотному анализу		по корр. связям				
	Р	Р	Р	Р	Р	Р			
ОХ	9	3	14	3	5	3	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD19 ⁺	9	III (min)
УГХ	17	2	21	2	8	1	IgM ⁺ HCtak ⁺ CD3 ⁺	5	II (средний)
СР	20	1	26	1	7	2	CD16 ⁺ ЦИК ⁺ ФНО ⁺	4	I (max)

Примечание: Обозначения: Σ – сумма, Р – ранги

Таблица 2

Типовые показатели и мишени базовой терапии больных хламидиозом с различной локализацией

Нозоформа	ФРИС исходная	ФМИ	ФРИС итоговая
ОХ	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD19 ⁺	CD8 ⁺ IgM ⁺ IgG ⁺	IgM ⁺ IgA ⁺ ИЛ4 ⁺
УГХ	IgM ⁺ HCtak ⁺ CD3 ⁺	CD3 ⁺ IgA ⁺ Лф ⁺	CD3 ⁺ ИЛ6 ⁺ CD4 ⁺
СР	CD16 ⁺ ЦИК ⁺ ФНО ⁺	Лф ⁺ CD8 ⁺ CD11b ⁺	CD3 ⁺ CD16 ⁺ ЦИК ⁺

Таблица 3

Эффективность базового лечения заболеваний

Нозоформы	Мобильный эффект						Нормализующий эффект	Совпадения			Корр. связи	Σ рангов	Уровень		
	по средним значениям		по частотному анализу		Р	ФРИС		ФМИ	ФРИС						
	Об-щий	Позитивный	Р	Р											
ОХ	10	1	4	1	11	1	16	1	1	1	4	1	6	I	
УГХ	5	3	2	2	20	3	11	2	1	1	2	6	2	15	II
СР	8	2	2	2	19	2	6	3	1	2	3	7	3	16	III

Примечание: Σ – сумма, Р – ранги

Налицо прогрессивный рост выраженности иммунопатологии при различной локализации патологического процесса в следствующей последовательности – офтальмо- урогенитальный хламидиоз, синдром Рейтера, соответственно по 9, 17, 20 извращенных параметров.

В качественном плане была обнаружена следующая закономерность.

При офтальмохламидиозе у пациентов наблюдались минимальные изменения рутинной гемограммы (эозинофилез), дефицит Т и В-клеток, дисиммуноглобулинемия, с торможением резервной кислородопродуцирующей способности нейтрофилов, стимуляцией уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8.

При урогенитальном хламидиозе выраженность воспаления и сенсибилизация еще более возросла. Об этом свидетельствует раздражение гранулоцитарного кровяного ростка, угнетение Т- и фагоцитарного звеньев иммунитета на фоне дисбаланса гуморальной защиты и накопления двух провоспалительных интерлейкинов ФНО и ИЛ-6.

Синдром Рейтера характеризовался стимуляцией уровня гранулоцитов, моноцитов, дисбалансом Т (увеличение содержания клеток, помеченных CD8⁺, снижением – CD3⁺, CD4⁺), В – (соответственно – Ig M, ЦИК и Ig G) зависимых реакций, цитокинового статуса со снижением образования противовоспалительного (ИЛ-4), избытком провоспалительных (ФНО, ИЛ-8), цитокинов. Означенные изменения совпали с полной супрессией фагоцитарного иммунитета и ростом числа клеток с маркером CD16⁺, включающей, как известно, естественные, антителозависимые киллеры, незрелые лимфоциты.

Подтверждением указанного является дрейф основных мишеней иммунопатологии.

В первом случае ФРИС имели вид CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ – дефицит Т-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов второй степени.

* Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко. г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. телефон 69-77-37

Во втором – состав формулы видоизменялся: Ig M3⁺, HCTак², CD3² гипериммуноглобулинемия по классу M, торможение образования кислородных радикалов нейтрофилами и недостаточность количества Т-клеток средней выраженности. Иными словами у больных с урогенитальным хламидиозом отмечались достоверные вариации трех звеньев иммунитета.

При синдроме Рейтера в число ключевых параметров попали CD16⁺₃, ЦИК⁺₃, ФНО⁺₃, отражая преимущественное накопление пула киллеров и незрелых лимфоцитов, маркеров соответствующей патологии – циркулирующих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли максимальной третьей степени.

Дополнительную информацию дает частотный анализ, определяющий риск формирования иммунопатологии второй-третьей степени по конкретным показателям лабораторного статуса в популяции больных.

Данные табл. 2 демонстрируют ту же закономерность усугубления тяжести иммунологических расстройств от офтальмохламидиоза до синдрома Рейтера.

Так, у пациентов, страдающих ОХ, было документировано математически значимое изменение 14 параметров из 25. В принципе, при анализе динамики средних значений показателей были получены аналогичные результаты.

Более клинически тяжелый урогенитальный хламидиоз способствовал разнонаправленной вариации 21 теста. У больных регистрировалась воспаленная, аллергияция, недостаточность Т-, дисбаланс В-, подавление фагоцитарного звеньев иммунитета, дефицит слагаемых цитокинового статуса по интерлейкину – 4 и ФНО.

При синдроме Рейтера изменения лабораторного статуса оказались не только максимальными, поскольку все изученные показатели достоверно отклонились от заданного уровня, но и приобрели характер функциональной недостаточности – определенной утрате компетентности иммунной системой.

Например, лейкоцитоз сочетался с лимфопенией. Дефицит количества общих Т-клеток и Т-хелперов произошел на фоне накопления Т-супрессоров, что усугубляет торможение клеточных реакций. Гипериммуноглобулинемия по классам А, G и M, увеличение уровня ЦИК и МСМ свидетельствуют низкоэффективность гуморальной защиты, наличие у больных аутоиммунного процесса, токсикоза. Супрессия поглотительной и метаболической активности была скомплексирована с уменьшением количества фагоцитов в циркулирующей крови, т.е. паралич фагоцитоза при данной назоформе оказался тотальным.

Об утрате регулирующего потенциала у больных свидетельствует так же дисбаланс цитокинов: избыток провоспалительных – ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, и снижение противовоспалительно-го интерлейкина – 4.

По разному можно объяснять увеличение содержания носителей маркера CD16⁺. Либо, как потенцирование защитных реакций. Либо, как торможение процессов созревания лимфоцитов.

Залогом восстановления нарушенного гомеостаза является адекватная реакция основных систем организма. Одним из способов их оценки является определение сильных корреляционных связей слагаемых иммуно-лабораторного статуса. При этом, по мнению ряда исследователей, у здоровых лиц их число максимально. При развитии заболеваний, количество интеграций падает пропорционально с повышением эффективности лечения. Исходя из этого, для чистоты анализа необходимо сопоставление числа и характера корреляции у здоровых добровольцев и испытуемых лиц.

В нашем исследовании анализировалась согласованная динамика ключевых параметров формулы расстройств иммунной системы у больных до лечения с другими составляющими иммуно-лабораторного статуса.

Так, при хламидийном поражении глаз у добровольцев из группы сравнения обнаружено 11 сильных ассоциаций. У клеток с кластером дифференцировки CD3⁺ – с CD4⁺, естественными киллерами, циркулирующими иммунными комплексами, у CD4⁺ с Ig G, M, фагоцитарным показателем, CD8⁺, ЦИК. У В-лимфоцитов (CD19⁺) – с HCTактивированным, иммуноглобулином класса M и недифференцированными лимфоцитами.

У больных с ОХ число связей снизилось до 6, включая носителей маркеров CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, Ig G, общие лимфоциты. У здоровых лиц из группы сравнения и у больных с урогенитальным хламидиозом число обнаруженных взаимосвязей соответственно составило 13 и 5.

В числе первых значились: Т-В-лимфоциты, CD4⁺-клетки, натуральные киллеры, иммунные глобулины класса G, ЦИК,

фагоцитарный показатель, спонтанный HCT-тест, фактор некроза опухоли, интерлейкин 8 и моноциты.

Тоже вторых: регуляторные субпопуляции Т-клеток (CD4⁺, CD8⁺), циркулирующие иммунные комплексы, провоспалительные цитокины – ФНО и противовоспалительный – ИЛ-4.

При синдроме Рейтера в норме регистрировалось 11 ассоциаций – с лейкоцитами, недифференцированными лимфоцитами, Т-клетками, фагоцитарным показателем и числом, спонтанным и активированным тестом с нитросиним тетразолием, Ig G.

Соответственно у больных с СР натуральные киллеры были положительно ассоциированы с CD8⁺-клетками и ЦИК; в свою очередь циркулирующие иммунные комплексы согласованно менялись с количеством лимфоцитов – носителей маркера CD16⁺, и противовоспалительный фактор некроза опухоли коррелировал с концентрацией интерлейкина-6. Обращается внимание на то, что в данном случае все связи были положительными.

Просматривается общая закономерность упрощения интегративных связей иммуно-лабораторных показателей по мере утяжеления хламидийной инфекции.

Для сравнительной оценки выраженности иммунологических нарушений у больных с вышеуказанными заболеваниями использовался ранговый метод (А.М. Земсков и соавт., 1999, 2000, 2003). В данном случае учету подлежала динамика от нормативного уровня средних значений параметров; их изменения по частотному анализу и так же – разница между числом сильных корреляционных связей диагностически значимых показателей у пациентов и у здоровых лиц из группы сравнения. Полученные данные отображены в табл. 2.

Из нее следует, что максимальные отличия параметров были при синдроме Рейтера, минимальные – при офтальмохламидиозе.

По разнице числа корреляции наибольшие изменения отмечались у больных с урогенитальным хламидиозом, наименьшие – при поражении органов зрения, средние – при синдроме Рейтера.

Таким образом, клиническое течение, локализация инфекционного процесса существенно влияют на характер и выраженность иммунопатологических изменений у больных с прогрессирующим вектором от офтальмо- до урогенитального хламидиоза и синдрома Рейтера.

Влияние локализации хламидийной инфекции на эффективность базовой терапии

На разрешение было поставлено изучение действия базовой терапии на иммуно-лабораторный статус лиц с указанной назоформой заболеваний. Традиционное лечение было стандартизировано для всех больных и включало антибактериальные препараты, гепатопротекторы, ферменты, витамины, в качестве базового иммунокорректора использовался деринат.

Анализу подлежал мобильный эффект, оцененный по динамике средних значений показателей от исходного уровня и определение риска индукции патологии по отдельным тестам в популяции больных. Нормализующее действие характеризовалось отличием величин параметров иммунного статуса от заданного уровня. С помощью коэффициента диагностической ценности, рассчитанного с учетом дисперсии показателей и их динамики от фонового уровня в группе, выявилась формула мишеней иммунокоррекции.

Определение сильных корреляционных связей с коэффициентом 0,6 и более позволило охарактеризовать интеграционные процессы в лабораторной сфере. В остальном планирование наблюдения было аналогичным вышеизложенному.

Установлено, что набор базовых лекарственных средств у больных с ОХ обусловил достоверную динамику 10 показателей из 25 изученных: лимфоцитов носителей кластеров дифференцировки (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), сывороточных иммунных глобулинов классов M и G, фагоцитарного числа, спонтанного и активированного теста с нитросиним тетразолием, интерлейкина-4. В целом из математически значимо изменившихся тестов один относился к гематологическим, три – к Т-, два – к В-зависимым, три – к фагоцитарным, один – к цитокиновым показателям.

Коэффициент диагностической ценности позволил определить мишени в иммунной системе нетрадиционного лечения у данной категории больных: CD8⁺, Ig M⁺, Ig G⁺ стимуляцию содержания CD8⁺-клеток на фоне гипериммуноглобулинемии по классам M и G. В принципе, набор слагаемых ФМИ не свидетельствует высокий эффект терапии. Определение позитивно измененных (в сторону нормы) показателей подтверждает этот

вывод. Таких тестов оказалось четыре: CD3⁺, CD4⁺-клетки, Ig G, НСТ-активированный.

У пациентов с более тяжелым клиническим течением инфекции мобильное действие базовых лекарственных средств измерялось 5 параметрами: лейкоцитами, недифференцированными лимфоцитами, Т-клетками, иммунными глобулинами класса А, молекулами средней массы.

Состав формулы мишеней иммунокоррекции оказался следующим: CD3⁺ Ig A⁺ ЛФ⁺, свидетельствуя о снижении уровня Т-клеток, Ig А и общих лимфоцитов второй степени. В принципе действие стандартной терапии у больных с УГХ оказалось менее выраженным в сравнении с предыдущим случаем и супрессивным по направленности.

Выявление параметров с позитивной динамикой от фонового уровня отобрало лишь два теста: лейкоциты, молекулы средней массы, что свидетельствует у больных некоторое снижение воспаления и интоксикации.

У пациентов с синдромом Рейтера зарегистрированы существенные изменения по 8 показателям. Это были лейкоциты, лимфоциты, Т-клетки, их регулярные субпопуляции с хелперными и супрессорными свойствами, иммунные глобулины класса А, фагоциты с маркером CD11b+, провоспалительный цитокин – фактор некроза опухолей. Во всех случаях динамика величин параметров была негативной (депрессивной).

Формула мишеней иммунокоррекции отобрала следующие тесты – ЛФ⁺ CD8⁺ CD11b⁺. Анализ слагаемых ФМИ показал лимфопенический эффект базового лечения, торможение Т-супрессорного звена иммунитета, что можно расценить как стимулирующее действие, и падение числа циркулирующих в крови фагоцитов.

Позитивными (в сторону нормы) были признаны изменения CD8⁺-лимфоцитов и фактора некроза опухолей.

В целом, мобильный эффект лекарственного воздействия по динамике средних значений был предпочтительным у пациентов с офтальмохламидиозом, т.е. при более легком течении заболевания. Более информативно мощной является оценка нормализующей активности лечения, что выявляется при сравнении величины слагаемых иммуно-лабораторного статуса больных при выписке из стационара с нормативными значениями аналогичных параметров у здоровых лиц из группы сравнения.

Итоговое обследование пациентов с офтальмохламидиозом выявило у них отличия от нормативного по 9 показателям. Это были с превышающим потенциалом: лимфоциты, эозинофилы, CD8⁺, CD19⁺-лимфоциты, Ig А и М, фагоцитарное число, спонтанный НСТ-тест, интерлейкин-4.

Анализ этих данных показывает, что у больных при выписке из стационара регистрировалась определенная алергизация, лимфоцитоз, накопление клеток, тормозящих иммунные реакции (CD8⁺), дефицит – В-лимфоцитов в сочетании с гипериммуноглобулинемией по классам А и М, угнетением поглотительной метаболической способности фагоцитов, по двум тестам из четырех, снижением концентрации противовоспалительного интерлейкина – 4.

Напомним, что в исходном периоде у больных из данной группы так же регистрировалось достоверное изменение 9 показателей, но с некоторой вариацией их состава.

ФРИС при выписке из стационара приобрела следующий вид: Ig M⁺ Ig A⁺ ИЛ4⁺.

У лиц, страдающих урогенитальным хламидиозом, документированы отличия 15 параметров от значений, принятых за норму.

В их числе значатся палочкоядерные клетки, эозинофилы, натуральные киллеры (CD16⁺), Ig М, ЦИК, ФНО, ИЛ-6 с стимулирующим вектором и носителем кластеров дифференцировки CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, иммунные глобулины класса А, фагоцитарный показатель и число, спонтанный НСТ-тест.

В качественном плане у больных сохранились признаки воспаления и алергизации, стойкое подавление Т-зависимых реакций, рост числа обладателей маркера CD16⁺, дисбаланс В-звена иммунитета, наличие риска аутоиммунных поражений, ингибция поглотительной и кислородопродуцирующей активности фагоцитов на фоне накопления концентрации провоспалительных факторов – некроза опухолей и интерлейкина-6. В принципе, особой разницы от исходной иммунопатологии у больных данной группы не было – 15 измененных тестов против 17.

Итоговая формула расстройств иммунной системы у пациентов с урогенитальным хламидиозом включала: CD3⁺ ИЛ-6⁺,

CD4⁺ свидетельствуя – преимущественные изменения Т-зависимых параметров и цитокина.

В целом можно считать, что нормализуемый эффект базового лечения данного варианта хламидиоза был ниже, чем в предыдущем случае (ОХ).

При синдроме Рейтера, как наиболее тяжелом клиническом варианте инфекции, уже с системным проявлением, вышеуказанный набор лекарственных средств обусловил наихудший нормализующий эффект.

У пациентов документированы отличия по 19 показателям из 28 изученных: лимфоцитам, палочко- и сегментоядерным лейкоцитам, эозинофилам, моноцитам, CD3⁺, CD4⁺-клеткам, естественным киллерам (CD16⁺), Ig А и М, ЦИК, МСМ, фагоцитам (CD11b+), ФП, ФЧ, НСТак., ИЛ-6, ИЛ-8.

Иными словами, у лиц с СР после полного курса базовой терапии отмечались – лимфопения, раздражение гранулоцитарного, эозинофильного, моноцитарного кровяных ростков, дефицит Т-, дисбаланс В-звеньев иммунитета, подавление фагоцитоза, разнонаправленные изменения цитокинов с итоговой ФРИС: CD⁺ CD16⁺ ЦИК⁺.

В количественном плане активность лечения оказалась невысокой, поскольку до и после лечения число измененных параметров соответственно составило 20 и 19.

Таким образом эффективность стандартного лечения патологии по мере усугубления течения инфекционного процесса по схеме ОХ-УГХ-СР прогрессивно снижается. В качественном плане у пациентов нарастают признаки воспаления, сенсibilизации, недостаточности клеточно-обусловленных, дисбаланс гуморальных, подавление фагоцитарных защитных реакций на фоне супрессии образования противовоспалительных и стимуляции провоспалительных цитокинов.

К этому следует добавить существенные вариации типовых лабораторных показателей, что свидетельствует затруднение восстановления нарушений иммунологического гомеостаза всех больных, и особенно при синдроме Рейтера.

Как уже упоминалось выше, частотный анализ дает достаточно объективную характеристику состояния иммунологической реактивности.

При более легкой форме хламидийной инфекции – ОХ, число измененных параметров составило 11. Из них гиперфункция установлена по лимфоцитам, сегментоядерным клеткам, эозинофилам, регуляторным субпопуляции Т-клеток (CD4⁺ CD8⁺), иммунным глобулинам А и М, фагоцитарному числу, спонтанному НСТ-тесту. В тоже время гипофункция документирована лишь по 2 параметрам – В-клеткам (CD19⁺) и интерлейкину-4. Налицо преимущественная иммуностимуляция.

В тоже время число вариаций у страдающих ОХ до лечения составило 14 тестов. Иными словами, эффект базовой терапии патологического процесса на модели офтальмохламидиоза был невысоким.

Частота индукции иммунопатологии при урогенитальном поражении хламидиями оказалась значительно выше – 20 показателей.

Так, у больных зарегистрирована стимуляция по 10 тестам (незрелым, зрелым гранулоцитам, эозинофилам, моноцитам, естественным киллерам Ig М, ЦИК, МСМ, ФНО, ИЛ-6) и супрессия по CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺-клеткам, Ig А, фагоцитарному показателю и числу, спонтанной и резервной метаболической способности нейтрофилов периферической крови.

В принципе, до лечения при УГХ таких извращенных иммуно-лабораторных параметров было 21. Все это свидетельствует крайне низкую мобильную активность базовой терапии на модели урогенитальной инфекции.

Примерно такой же результат был получен при обследовании пролеченных больных с синдромом Рейтера.

Число измененных показателей у лиц из группы составило 19 – с увеличением 9 и снижением 10 параметров.

В число первых входили: палочко-сегментоядерные, эозинофильные лейкоциты, моноциты, естественные киллеры, Ig М, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы, интерлейкин-8; во-вторых, соответственно: недифференцированные лимфоциты, Т-клетки, Т-хелперы, Ig А, Ig G, носители маркера CD11b+, фагоцитарный показатель и число, активированный тест с нитросиним тетразолием, провоспалительный цитокин (ИЛ-4).

Напомним, что при поступлении в стационар частотный анализ вызвал изменения по 26 тестам.

Сопоставляя полученные данные у пациентов с тремя вариантами заболеваний, следует подчеркнуть прогрессивное увеличение лабораторных свидетелей воспаления, сенсибилизации, дефицита Т-, фагоцитарного иммунитета и слагаемых цитокинового статуса.

Качественную динамику параметров позволяет тестировать анализ диагностически значимых тестов обобщенных в ФРИС и ФМИ.

Из таблицы следует, что в остром периоде ОХ ФРИС включала показатели Т-В-систем иммунитета, при УГХ – Т-В-фагоцитарные реакции, при СР – естественные киллеры, гуморальный параметр и провоспалительный цитокин.

Соответственно мишенями базовой терапии у больных с ОХ были CD8⁺-клетки, иммунные глобулины классов М и G, при УГХ – Т-клетки, Ig A, общие лимфоциты; при СР – лимфоциты, CD8⁺-клетки, фагоциты.

Произошли значительные вариации состава итоговой ФРИС, что, в общем, свидетельствует не коррекцию, а видоизменение характера иммунопатологии.

Так, при поражении органа зрения она включала два гуморальных показателя, один цитокин; при заболевании мочеполовой сферы – параметры клеточного и интерлейкинового статуса; при синдроме Рейтера – Т-клетки, натуральные киллеры, ЦИК.

Для оценки интегральных реакций организма на патологию определялись сильные корреляционные связи рутинных гематологических и иммунологических показателей, обобщенных в итоговую формулу расстройств иммунной системы у пролеченных больных с разной локализацией хламидийной инфекции. Как и ранее, анализировали и сопоставляли связи ключевых параметров у больных и здоровых лиц из группы сравнения.

У пациентов с ОХ отобранные тесты были связаны с 10 показателями, 7 из них явились иммунологическими, 3 – гематологическими.

Иными словами, в наличии имелись внутри- и межсистемные ассоциации.

В качестве первых значились иммунные глобулины классов А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарный показатель, НСТак., тоже вторых – лейкоциты, незрелые гранулоциты, эозинофилы.

В сопоставительной группе те же показатели сформировали 14 интеграций – 9 внутри и 5 внесистемных. В качественном плане согласованная динамика Ig M, Ig A, ИЛ-4 была зарегистрирована с Т-клетками, натуральными киллерами, Ig G, ИЛ-6, ИЛ-8, ФП, НСТсп., лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами, сегментоядерными клетками.

При урогенитальном хламидиозе ключевые тесты: CD3, ИЛ-6, CD4 сформировали сильные корреляционные связи с Т-клетками, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами, фактором некроза опухолей, незрелыми гранулоцитами. Всего по 6-ти параметрам.

У здоровых лиц интеграционные процессы были более интенсивными, включая следующие показатели: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, Ig G, Ig M, ЦИК, фагоцитарный показатель, интерлейкин-8. У больных с синдромом Рейтера ассоциации в лабораторной сфере значительно упростились.

Так, лимфоциты с маркером CD3 оказались позитивно ассоциированы с носителями кластера дифференцировки CD4⁺, естественные киллеры (CD16⁺) – негативно с CD4⁺-клетками, циркулирующие иммунные комплексы – положительно с концентрацией молекул средней массы и провоспалительным интерлейкином-8.

В целом, прослеживается закономерность снижения числа корреляции иммуно-лабораторных показателей по мере утяжеления патологии от офтальмо- до урогенитального хламидиоза и синдрома Рейтера.

Далее определяли итоги ранговой оценки эффективности базовой терапии хламидийной инфекции в зависимости от ее локализации. Учету подлежал мобильный, нормализующий эффект, разница между числом сильных корреляционных связей иммуно-лабораторных показателей (ключевых тестов) у больных и здоровых лиц их группы сравнения.

Проводили так же сопоставление слагаемых исходной формулы расстройств иммунной системы и формулы мишеней иммунокоррекции с определением позитивных совпадений, свидетельствующих о нормализации показателей и ФРИС исходной с ФРИС итоговой, где сохранение трактовалось как негативный феномен фонового заболевания.

Установлено, что по всем видам анализа при офтальмохламидиозе действительность стандартной базовой терапии была значительно выше, чем при урогенитальном поражении и синдроме Рейтера. При этом разница между последним заболеванием была минимальной в пользу УГХ.

Кроме указанного, документирован факт существенного качественного влияния локализации патологии на характер типовых иммунных реакций.

Влияние локализации хламидийной инфекции на эффективность комбинации базовой терапии с деринатом

В качестве дополнительного иммуностропного средства в лечении больных был избран препарат высокомолекулярной ДНК – деринат с выраженными иммуномодулирующими свойствами, способностью индуцировать неспецифическую антинфекционную резистентность, усиливать регенерацию тканей, индукцию интерферона, который в свою очередь является регулятором иммунологического гомеостаза.

К этому следует добавить факт возможного инфицирования хламидий различными вирусами (герпеса, Эпштейна-Бара и др.), которые при лизисе носителя высвобождаются, обуславливая продолжение инфекции за счет вирусного агента. Иными словами включение в традиционное лечебное пособие хламидиоза противовирусных препаратов, интерферогенов обязательно.

Анализ с этих позиций особенности характера и выраженности эффекта комплексной иммунотерапии в зависимости от локализации патологического процесса, разработка конкретных лабораторных показаний для назначения лекарственных средств имеет определенное теоретическое и практическое значение.

Итоги определения мобильного эффекта комплексного, с деринатом, лечения больных с тремя вариантами хламидийной инфекции оказались следующими.

Общее количество достоверно изменившихся от исходного уровня иммуно-лабораторных показателей у больных с офтальмо-, урогенитальным хламидиозом, синдромом Рейтера под влиянием комплексного лечения было одинаковым – по 10. Однако спектр параметров в каждом отдельном случае оказался различным.

Таблица 4

Типовые показатели и мишени комбинации базовой терапии с деринатом больных хламидиозом с различной локализацией

Нозоформа	ФРИС исходная	ФМИ	ФРИС итоговая
ОХ	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD19 ⁺	CD16 ⁺ , Лф ⁺ , IgG ⁺	CD16 ⁺ , IgM ⁺ , Лф ⁺
УГХ	IgM ⁺ , НСТак ⁺ , CD3 ⁺	ИЛ4 ⁺ , CD4 ⁺ , IgA ⁺	НСТен ⁺ , ФП ⁺ , CD16 ⁺
СР	CD16 ⁺ , ЦИК ⁺ , ФНО ⁺	CD8 ⁺ , CD19 ⁺ , ИЛ6 ⁺	CD16 ⁺ , IgM ⁺ , M ⁺

Таблица 5

Эффективность комбинаций базового лечения заболеваний с деринатом

Нозоформа	Мобильный эффект		Нормализующий эффект	Совпадения			Корр. связи	Σ Рангов	Уровень					
	по средним значениям	по частотному анализу		ФП	ИЛ-8	ИЛ-6								
										Р	Р	Р		
ОХ	10/6	1/2	7	1	20	1	-	1	-	1	3	1	8	I
УГХ	10/7	1/1	10	2	16	2	-	1	-	1	6	2	10	II
СР	10/4	1/3	16	3	13	3	-	1	1	2	6	2	15	III

Так, при поражении органа зрения под влиянием традиционного набора медикаментов с деринатом наблюдались: лейкопения, лимфоцитоз, снижение уровня эозинофильных лейкоцитов, потенцирование клеточнообусловленных реакций (по росту числа носителей маркеров CD3⁺, CD4⁺, активация киллерных механизмов (CD16⁺), усиление продукции основных иммунных глобулинов класса G, стимуляция резервной кислородопродуцирующей способности нейтрофилов периферической крови (НСТ ак-тест), усиление образования противовоспалительного цитокина – интерлейкина 4 и уменьшение – провоспалительного фактора (ИЛ-8).

Налицо достаточно выраженный мобильный эффект комплексного воздействия на больных со снижением аллергизации, потенцирования Т-, некоторых параметров В- и фагоцитарного звеньев иммунитета, тенденцией к нормализации цитокинового статуса.

Состав формулы мишеней иммунокоррекции, в принципе, подтверждает это заключение: CD16⁺ Лф⁺, Ig G⁺ – рост числа естествен-

ных киллеров, недифференцированных лимфоцитов, иммунных глобулинов класса G- предельной и средней выраженности.

Более тяжелый вариант течения инфекции (УГХ) под влиянием комплексной терапии характеризуется снижением количества лейкоцитов, тяжелых иммунных глобулинов класса M, молекул средней массы, индуцирующих воспаление цитокинов (ИЛ-6 и 8).

Наряду с этим отмечалось накопление лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺, Ig A и противовоспалительного интерлейкина – 4.

Таким образом препарат высокомолекулярной ДНК на фоне стандартного комплексного лечения обусловил снижение выраженности воспалительной реакции, активацию Т-звена иммунитета, мобилизацию гуморальной защиты по В-клеткам и основным иммунным глобулинам класса А. Указанные изменения произошли на фоне снижения риска токсикоза (МСМ), устранения исходного дисбаланса слагаемых цитокинового статуса с полным отсутствием действия данного варианта лечения на поглотительную и метаболическую способность фагоцитов. Напомним, что в исходном периоде это звено иммунитета у больных было полностью подавленным.

Состав ФМИ у пациентов из данной группы оказался следующим: ИЛ-4⁺, CD 4⁺, Ig A⁺, отражая накопление противовоспалительного цитокина третьей степени, увеличение содержания Т-хелперов – второй, гипериммуноглобулинемии класса А средней выраженности.

У пациентов с синдромом Рейтера, как варианта системной патологии, комбинированная терапия обусловила уменьшение исходно нормального уровня лейкоцитов и общих недифференцированных лимфоцитов, усугубление моноцитоза, тенденция к коррекции количества Т-В-клеток (CD3⁺ CD19⁺), но не CD8⁺-клеток. Достоверно уменьшилась концентрация циркулирующих иммунных комплексов – индукторов аутоиммунных поражений. Выраженным, но не мотивированным оказалось падение содержания молекул средней массы и интерлейкина-6. Это заключение было сделано на основании отсутствия извращения этих показателей в периоде обострения заболевания, т.е. при госпитализации.

Складывается впечатление, что в количественном плане эффект сочетания дерината с общепринятым набором лекарственных средств был внушительным – 10 параметров, но в качественном – коррекция иммунопатологии оказалась не столь выраженной.

Основными мишенями модуляции оказались следующие тесты: CD8⁺, CD19⁺, ИЛ6⁺ – накопление Т-супрессоров и В-лимфоцитов на фоне уменьшения уровня ИЛ-6 – третьей-второй степени.

Обращает на себя внимание факт смены мишеней одного модулятора дерината в зависимости от локализации патологического процесса.

При офтальмохламидиозе ими были естественные киллеры, общие лимфоциты, иммунные глобулины класса G.

При поражении мочеполювой сферы – соответственно CD4-позитивные клетки, противовоспалительный цитокин, Ig A.

При синдроме Рейтера – CD8⁺, CD19⁺-лимфоциты, противовоспалительный интерлейкин.

Понятно, что целью применения модуляторов является не достижение максимальной динамики величин показателей от заданного уровня, а их нормализация, т.е. приближение к значениям параметров здоровых лиц аналогичного возраста из группы сравнения.

При офтальмохламидиозе число измененных тестов было 5, тоже – мочеполювой системы – 9, синдроме Рейтера – 12. Прослеживается закономерность снижения эффекта нормализации от усугубления тяжести инфекционного процесса.

Так же дифференцированным оказался и характер достоверных отличий у больных из разных групп.

Так, при инфекционном поражении органа зрения, у пациентов наблюдалась реализация лишь лимфотропного эффекта препарата ДНК, рост числа естественных киллеров с маркером CD16⁺, усугубление падения количества В-лимфоцитов (CD19⁺), гипериммуноглобулинемия по классам А и М. Напомним, что до лечения последние два параметра были завышены.

Таким образом у больных с ОХ после проведения комбинированного лечения полностью устранялись лабораторные признаки воспаления, изменения клеточного и фагоцитарного звеньев и цитокинового статуса. Как покажет следующий анализ, этот эффект оказался предельным.

Коэффициент диагностической ценности позволил определить состав итоговой формулы расстройств иммунной системы у пролеченных больных из данной группы: CD16⁺, Ig M⁺, Лф⁺. Они свидетельствуют избыток носителей кластера дифференцировки CD16⁺ (естественные киллеры, незрелые Т-В-клетки), тяжелые иммуноглобулины М и лимфоцитоз третьей степени во всех случаях. Налицо стимулирующий потенциал лечения. Возможно, эта активация в более поздние сроки устранилась полностью.

У пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией выявлено накопление содержания незрелых и зрелых гранулоцитов, а так же эозинофилов, что свидетельствует воспаление и аллергизацию у больных. До лечения эти показатели так же были увеличенными.

Далее деринат способствовал росту числа НК-клеток.

Негативным является торможение поглотительной и метаболической способности лейкоцитов по тестам фагоцитарного показателя, и числа, спонтанного и активированного теста с нитросиним тетразолием и избыточной продукции альфа-фактора некроза опухолей, способствующих усилению воспалительной реакции в организме.

По-видимому следует признать, что иммуотропный эффект дерината на модели урогенитальной инфекции в сравнении с офтальмохламидиозом значительно снизился.

Это заключение подтверждает анализ состава итоговой ФРИС: НСТ сп.⁺, ФП⁺, CD16⁺ – угнетение кислородного метаболизма нейтрофилов максимальной выраженности, торможение поглотительной способности лейкоцитов периферической крови, избыток естественных киллеров второй-третьей степени.

Еще более низкий нормализующий эффект нуклеинового модулятора был зарегистрирован у больных, страдающих синдромом Рейтера.

У пациентов через 2-3 недели от начала комплексного лечения документировалась лимфопения, активация гематологических показателей (палочко- и сегментоядерных гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов).

Накопление CD8⁺-клеток, естественных киллеров (CD16⁺) так же в общем свидетельствуют негативные реакции в иммунной системе. Этот вывод подтверждает дисиммуноглобулинемия по классам М и G, уменьшение способности нейтрофилов периферической крови генерировать кислородные реакции и изменения продукции фактора некроза опухоли. В целом ни одна система иммунитета у данных больных не была нормализована.

Ключевыми параметрами итоговых нарушений иммунологической реактивности оказались: CD16⁺, Ig M⁺, M⁺.

Таким образом, прослеживается ранее установленная закономерность зависимости эффекта фармакологической модуляции от локализации и тяжести патологического процесса у больных. К этому следует добавить смену типовых мишеней иммунных реакций одного препарата, но на разных клинических моделях.

Анализ динамики средних значений параметров нивелирует вариации параметров у отдельных пациентов. Оценка риска формирования иммунопатологии в популяции больных заданного уровня – 2-3 степень измерений дает дополнительную информацию. Полученные данные свидетельствуют достоверные изменения 7 показателей: общих недифференцированных лимфоцитов, клеток, носителей маркеров CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ (уменьшение), а также иммунных глобулинов в сыворотке крови основных классов А, М, G.

Эти данные свидетельствуют о том, что по фагоцитарному звену, цитокинам, большинству показателей воспалительных реакций назначение пациентам с офтальмохламидиозом дерината способствовало полной нормализации. В тоже время в остром периоде болезни таких извращенных тестов было в 2 раза больше – 14, причем с разнонаправленным вектором динамики.

При формировании более тяжелого течения заболевания с иной локализацией – урогенитальный хламидиоз – число измененных показателей достигло 10, что было значительно меньше, чем до лечения – 21.

Анализ диаграммы свидетельствует сохранение у пациентов после реализации данного варианта лечения лабораторных признаков воспаления и аллергизации – повышенного числа незрелых и зрелых гранулоцитов, эозинофилов.

Т-звено восстановилось полностью, В – частично, супрессия фагоцитоза по 4 тестам из 5 изученных функционировала неоптимально. Накопление провоспалительного цитокина – альфа-фактора некроза опухолей подтверждало наличие соответствующего процесса у больных.

Таким образом, эффективность иммунотерапии деринатом хламидийного поражения мочеполовой сферы была ниже, чем в предыдущем случае. Соответственно разница числа измененных параметров до и после лечения при ОХ составила 14–7=7, при УГХ–21–10=11.

Эффективность комплексной терапии с синдромом Рейтера в сравнении с ОХ и УГХ оказалась минимальной.

Из 52 вероятных отклонений показателей, по 16 зарегистрирована иммунопатология.

Обращает на себя внимание наличие у пролеченных больных лейкоцитоза, лимфопении, раздражения гранулоцитарного, эритроцитарного, моноцитарного кровяных ростков, дисбаланс – клеточных, гуморальных защитных реакций, на фоне накопления ФНО, торможения поглотительной и метаболической активности фагоцитов, что, тем не менее, было несколько лучше, чем в исходном периоде и более предпочтительным, чем после реализации базовой терапии. Обращает на себя внимание подтверждение установленной ранее закономерности определяющего влияния локализации заболевания не только на мишени, но и эффективность однотипной иммунокоррекции.

Подтверждением этого являются итоги определения сильных корреляционных связей ключевых параметров, объединенных в итоговую формулу расстройств иммунной системы.

Так, у больных с офтальмохламидиозом после комбинированного с модулятором лечения обнаружено 10 связей накапливаемых ФМИ с Т-клетками (CD3⁺), CD8⁺-лимфоцитами, натуральными киллерами (CD16⁺), В-клетками (CD19⁺), иммунными глобулинами классов А, М, G, эозинофилами и моноцитами.

У доноров те же показатели образовали 12 ассоциаций – с 2 Т-зависимыми, 3 – гуморальными, 2 – фагоцитарными, 5 – рутинными гематологическими тестами. Анализ этих данных показывает достоверно высокую эффективность фармакологических воздействий дерината на кооперативные процессы в лабораторной сфере: 13 связей у здоровых лиц, 10 – у пациентов с ОХ.

Урогенитальная форма хламидийной инфекции способствовала снижению влияния нуклеинового препарата на указанную закономерность.

Так, у испытуемых лиц число сильных корреляций слагаемых ФРИС составило 7.

Динамика спонтанного НСТ-теста была значимо согласована с вариацией, фагоцитарного показателя и числа, ФНО, Ig А; ФП- с НСТ ак., ФЧ; CD16- с Ig А.

В группе сравнения те же тесты были связаны с 13 иммунолабораторными показателями со следующим качественным набором: Т-клетками, регуляторными субпопуляциями, ФП, ФЧ, НСТ ак., Ig М, Ig G, лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами, фактором некроза опухоли.

Наконец, при самом тяжелом клиническом варианте хламидиоза – синдроме Рейтера, число ассоциаций диагностически значимых составляющих формулы мишеней иммунокоррекции оказалось согласованно – 8. В число согласованно меняющихся показателей у больных вошли: иммунные глобулины классов М и G, CD8⁺-клетки, фагоцитарный показатель, фактор некроза опухоли, незрелые и зрелые гранулоциты, эозинофилы.

У добровольцев из группы сравнения таких связей было значительно больше – 14. Это были слагаемые Т- (носители маркера CD3⁺), В- (CD19⁺, Ig G, Ig М, ЦИК), фагоцитарного (ФП, ФЧ, НСТ СП.), иммунитета, гематологические показатели (лейкоциты, лимфоциты), естественные киллеры.

Таким образом, установлен некий новый феномен зависимости развития характерных изменений иммуно-лабораторного статуса от локализации хламидийной инфекции.

Проведение двух вариантов терапии данных назоформ – традиционной базисной и комбинированной с деринатом – подтверждает эти особенности.

Оценка эффективности воздействий на лиц с ОХ, УГХ, СР, показала, что мобильное, нормализующее действие, позитивные изменения слагаемых исходной и итоговой формул расстройств иммунной системы, формулы мишеней иммунокоррекции, число сильных корреляционных связей между иммуно-лабораторными показателями и некоторые другие аналитические подходы вызвали четкую связь между локализацией и тяжестью инфекционного процесса с эффективностью базисного и комплексного с нуклеиновым иммунокорректором – деринатом – лечения.

Литература

1. Клиническая иммунология / под редакцией проф. А.М.Земскова. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 319 с.
2. Клиническая иммунология / под редакцией проф. А.М.Земскова. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 426 с.

THE PECULIARITIES OF IMMUNOPATHOLOGY AND ITS CORRECTION AT UROGENITAL, OPHTHALMOCLAMYDIOSIS, SYNDROME REITER.

V.A.ZEMSKOVA, L.V. GERTNER

Voronezh State Medical Academy after N. N. Burdenko

200 patients participating in the research, and indicate the influence of chlamidia infection localization (ophthalmo-urogenital chlamydia, syndrome Reiter) upon the character of immunopathology and its pharmacologic correction.

Key words: immunopathology, ophthalmochlamydia, urogenital chlamydia, Reiter's syndrome.

УДК 591.423:591.82:616-001.18:615.831.6

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЦИАЛЬНОГО СОСТАВА КЛЕТОК БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА

С.В. ЗИНОВЬЕВ, В.С. КОЗЛОВА*

Корреляционный анализ парциального состава клеток бронхоальвеолярного лаважа обнаружил единую морфофункциональную основу структурной организации клеток легких людей с хроническими заболеваниями легких. В свою очередь ультраструктурные особенности строения и функции ядерной мембраны и её производных исполняют роль морфофункционального эквивалента надклеточных корреляций органов дыхания определяющих преадаптацию человека.

Ключевые слова: преадаптация, бронхоальвеолярный лаваж, цитологическое исследование

Бронхоальвеолярный лаваж, это фундаментальное направление в современной морфологии легких. Цитологическое исследование парциального состава клеток содержащихся в бронхоальвеолярной жидкости исполняет роль модели компенсаторно-приспособительной реакции органов дыхания в случае воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на организм. В настоящий момент недостаточно изучены клеточные механизмы, лежащие в основе надклеточных корреляций определяющих формирование преадаптации человека. Цель работы заключалась в системном анализе парциального состава бронхоальвеолярного лаважа у людей с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Объектом исследования явились бронхоальвеолярная жидкость у людей. Подготовка клеток к электронно-микроскопическому исследованию проводилась по Гайер. Мазки фиксировались в парах формалина и окрашивались по Романовскому – Гимза, и 50% раствором серебра в целях выявления ядрышкового организатора.

В нашем исследовании при корреляционном анализе, обнаруживается существенная взаимообусловленность клеточных характеристик бронхоальвеолярного лаважа. Количественные значения парциального содержания лимфоцитов, эозинофильных лейкоцитов, нейтрофильных лейкоцитов являются важными клеточными маркерами определения содержания которых, способствует диагностике заболеваний органов дыхания. В связи с этим мы обратили внимание на структуру корреляционных связей возникающих между цифровыми значениями парциального содержания этих клеточных элементов. В случае бронхиальной астмы отмечается достоверный коэффициент корреляций между содержанием эозинофилов и лимфоцитов, коэффициент корреляции – -0,23, p<0,05. При ХОБЛ отмечается высокая теснота отрицательной корреляции парциального содержания нейтрофильных лейкоцитов со значениями парциального содержания альвеолярных макрофагов и бронхиального эпителия. При бронхиальной астме, наибольшим количеством корреляций обладают макрофаги и эозинофильные лейкоциты, коэффициент корреляции – -0,56, p<0,001. Бронхиальный эпителий занимает второе место по количеству взаимосвязей с эозинофилами, коэффициент корреля-

* Амурская государственная медицинская академия, 675006. Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. Тел. (4162) 52-74-07, <mailto:agma@amur.ru>.