

О.Н. Браженко¹, Н.А. Браженко¹, А.И. Лощакова¹,
Н.В. Цыган², С.Г. Железняк²

Новые диагностические критерии оценки гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Поиск доступных информативных критериев для диагностики состояния и динамики гомеостатического равновесия организма, начавшийся в конце XIX в., продолжается по настоящее время. Научными исследованиями установлены приоритеты изучения гомеостаза в клинике и его подконтрольность надсегментарным регуляторным центрам вегетативной нервной системы. Предложенные функциональные, инструментальные, иммунологические, биохимические и гормональные методики оценки его во фтизиатрии по разным причинам, в том числе и экономическим, не могут использоваться в полном объеме. Современная клиника нуждается в доступных и информативных критериях гомеостаза. Теоретической основой для их разработки явилось учение об общем адаптационном синдроме, выявившем реакцию «стресс» на чрезвычайные по силе раздражители. Последующее открытие изменений гомеостаза организма на воздействие сильных, средней силы и слабых раздражителей позволило выделить еще 3 типа адаптационных реакций: реакцию тренировки, реакцию активации и реакцию переактивации. На кафедре фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова предложены и апробированы новые диагностические критерии гомеостаза. Они были разработаны на основе количественно-качественной характеристики форменных элементов периферической крови. Среди них, кроме указанных типов адаптационных реакций организма, введены лейкоцито-лимфоцитарный индекс, индексы моноцитогаммы, степени нарушения гомеостаза и типы реактивности организма. Эти критерии позволили определить не только состояние гомеостатического равновесия организма, но и оценить глубину его нарушения и типы реактивности организма. Применение их в ежедневной клинической работе обеспечивает возможность мониторинга течения заболевания и проведение персонализированной коррекции его средствами патогенетической терапии.

Ключевые слова: гомеостаз, вегетативная нервная система, надсегментарный регуляторный аппарат, адаптационные реакции организма, типы адаптации, реактивность организма, типы реактивности, исход заболевания.

Введение. Течение туберкулеза органов дыхания и эффективность лечения больных тесным образом связаны с индивидуальной резистентностью и реактивностью организма. К настоящему времени окончательно определено значение адаптационно-приспособительной деятельности организма в патогенезе и клинике различных заболеваний. Ее состояние в современных условиях можно оценить гормональными, биохимическими и иммунологическими методиками исследований. Однако сложность выполнения указанных методик, их дороговизна, необходимость специальной аппаратуры и проведения повторных исследований в процессе лечения делает их не всегда выполнимыми в лечебно-профилактических учреждениях общей сети [1, 7, 8, 10, 13, 16].

Поиск доступных и недорогих высокоинформативных и интегральных критериев оценки гомеостаза и реактивности организма, начавшийся с конца XIX в., продолжается и до настоящего времени. Необходимость таких критериев в ежедневной клинической практике велика и связана с оценкой течения забо-

левания, с проведением индивидуального лечения, с коррекцией его эффективности на фоне множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) с прогнозированием исхода и профилактикой обострений (рецидивов).

На клинических базах кафедры фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ) были предложены и апробированы новые диагностические критерии для оценки гомеостатического равновесия организма (ГРО) у больных туберкулезом органов дыхания на основе количественно-качественной характеристики форменных элементов белой крови (ФЭБК) в лейкограмме периферической крови. Среди них наиболее ценными оказались следующие показатели: лейкоцито-лимфоцитарный индекс (ЛЛИ), типы адаптационных реакций (АР) организма, показатели энтропии (Н) и избыточности (R) ФЭБК, степени нарушения ГРО и типы реактивности организма (РО) по динамике типов АР в процессе лечения [6, 7, 8].

Цель исследования. Совершенствование диагностики гомеостаза организма у больных туберкулезом органов дыхания на основе исследования доступных количественно-качественных характеристик форменных элементов периферической крови.

Материалы и методы. Исследование проведено на клинических базах кафедры фтизиопульмонологии ПСПбГМУ и охватило 407 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Среди них у 90 человек был диссеминированный туберкулез легких, у 30 – очаговый, у 161 – инфильтративный туберкулез легких, а у 126 – туберкулезный экссудативный плеврит. У 198 (48,7%) больных туберкулез был выявлен при флюорографии; у 209 (51,3%) – при обращении в поликлиники и другие лечебные учреждения. У 201 (49,4%) больного начало заболевания было инaperцептным; у 117 (28,7%) – подострым; у 89 (21,9%) – острым. Заболевание сопровождалось различными интоксикационными и торакальными симптомами. Течение заболеваний с преимущественно интоксикационными симптомами выявлено у 47,6%. МБТ в мокроте больных туберкулезом легких определены у 113 (40,2%) человек. В диагностическом периоде у всех больных были выполнены обязательный минимум, дополнительные и факультативные исследования. Лучевая диагностика проводилась с применением цифровых флюоро- и рентгенограмм, томографии, компьютерной томографии и ультразвукового исследования органов грудной клетки. Среди рентгенологических синдромов были определены синдромы диссеминации, очаговых теней, ограниченного, обширного затенений и деструкция легочной ткани. Объем поражения легких в пределах 1–2 сегментов с одной стороны отмечен у 117 (41,6%) больных, 1–2 сегментов с двух сторон – у 103 (36,7%), в пределах доли – у 30 (10,7%), более доли – у 31 (11,0%) больного. При поступлении на лечение фаза инфильтрации в легких определена у 241 (85,8%) больного, фаза распада – у 40 (14,2%) человек. При туберкулезном экссудативном плеврите левосторонний выпот был у 59 (46,8%) больных, правосторонний – у 67 (53,2%). Количество экссудата колебалось от 100,0 до 1500мл и более. Рентгенологическое исследование после эвакуации экссудата выявило у 78 больных туберкулезные изменения во ВГЛУ и легких. Исход туберкулеза клинически оценивался по новым разработанным диагностическим критериям гомеостаза. Рентгенологически исход туберкулеза оценивался по частоте формирования туберкулезных изменений в органах дыхания.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что экспресс-диагностику нарушения ГРО необходимо проводить по состоянию показателя ЛЛИ. Он определяется на основе оценки отношения общего числа лейкоцитов периферической крови (100,0%) к относительному числу лимфоцитов в лейкоцитарной формуле крови [3].

При нормальном состоянии гомеостаза соотношение лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови находится на уровне 4:1. Абсолютная величина показателя ЛЛИ колебалась от 2,5 до 5. Средняя величина его у здоровых лиц составила $2,8 \pm 0,06$ у. е. ($ЛЛИ \leq 4$).

Теоретической основой для определения AP организма является учение об общем адаптационном синдроме (ОАС) Г.Селье, выделившего реакцию «стресс» (РС) при воздействии на организм чрезвычайных раздражителей. Дальнейшими исследованиями было установлено, что на жизнедеятельность организма оказывают влияние не только перманентные чрезвычайные раздражители внутренней или внешней среды, но и постоянные раздражители значительно меньшей силы. Л.Х. Гаркави и др. [11, 12] градуировали их на раздражители сильные, средней силы и слабые. В этой связи, кроме РС, ими были выделены еще 3 типа AP: на слабые раздражители – реакция тренировки (РТ), на раздражители средней силы – реакция активации (РА) и на сильные раздражители – реакция переактивации (РП). Указанную тетраду AP (РС, РТ, РА и РП) они определяли по оценке относительного числа лимфоцитов в лейкоцитарной формуле крови. Наша модификация определения типов AP отличается от предложенной Л.Х. Гаркави определением абсолютного содержания лимфоцитов в крови и выделением еще двух типов AP – реакции тренировки неполноценной (РТН) и реакции активации неполноценной (РАН) [2, 4–8, 11, 12, 18, 19].

В таблице 1 приведена характеристика 6 типов AP организма на основе анализа лейкограмм крови по абсолютному количеству лимфоцитов.

Состояние гомеостаза в «зоне нормы» отражали 2 типа AP – полноценные, гармоничные РТ и полноценные, гармоничные РА. При таких AP количество лимфоцитов в периферической крови колебалось от $1,21$ до $3,5 \times 10^9$ /л. Другие ФЭБК при этом были в «зоне нормы».

Таблица 1

Характеристика типов AP по лейкограммам периферической крови [2]

Тип AP	Количество лимфоцитов и других ФЭБК, абс. ч.
РТ	$1,21 - 1,5 \times 10^9$ /л, другие ФЭБК в «зоне нормы»
РА	$1,51 - 3,5 \times 10^9$ /л, другие ФЭБК в «зоне нормы»
РТН	ниже $1,21 - 1,51 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз, лейкопения, палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов
РАН	ниже $1,51 - 3,5 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз, лейкопения, палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов
РП	$3,5 \times 10^9$ /л и более, лейкоцитоз, лейкопения, палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов
РС	ниже $1,2 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз, лейкопения, палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов

При нарушениях ГРО у больных определялись 4 типа напряженных, неполноценных АР: РТН, РАН, РП и РС. Абсолютное число лимфоцитов при РТН и РАН было таким же, как и при гармоничных РТ и РА, но отличались они от них изменениями других ФЭБК – нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов. При РП абсолютное число лимфоцитов в лейкограмме было $>3,5 \times 10^9/\text{л}$; при РС $<1,21 \times 10^9/\text{л}$. РП и РС, также как РТН и РАН, сопровождаются изменениями других форменных ФЭБК.

На рисунке 1 представлены данные о состоянии типов АР организма у 406 больных с впервые выявленным активным туберкулезом легких до назначения лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП).

Среди обследованных в клинике были больные диссеминированным, инфильтративным, очаговым туберкулезом легких в фазе инфильтрации и распада и больные туберкулезным экссудативным плевритом. На рисунке 1 видно, что до начала лечения ПТП у больных с туберкулезным процессом в фазе инфильтрации и экссудации состояние типов АР в качественном отношении было лучшим, чем у больных с фазой распада в легочной ткани. Оно проявилось большей частотой полноценных типов АР (РТ и РА – 45%) у больных с процессом в фазе инфильтрации, чем у больных с фазой распада (РТ и РА – 12,5%). Неполноценные, напряженные типы АР наблюдались в 3,6 раза чаще, чем гармоничные АР, при деструктивных процессах в легких.

Из этого видно, что эффективное лечение больных должно ограничиться только выполнением соответствующих режимов химиотерапии ПТП с учетом лекарственной чувствительности МБТ. Лечение туберкулеза у таких больных в соответствии с современными рекомендациями ВОЗ должно быть индивидуальным с обязательным восстановлением нарушенного гомеостаза до уровня полноценных типов РТ и РА.

ФЭБК являются элементами информационной системы организма. Они воспринимают, сохраняют, перерабатывают и передают информацию организму о состоянии гомеостаза. Оценка информационной системы организма на основе ФЭБК проводится с учетом двух показателей – энтропии (Н), отражающей упорядоченность информационной системы, и избыточности (R), характеризующей состояние ее резервов, – по методике В.Г. Колба в модификации О.Н. Браженко, разработавшей специальную программу для определения их с помощью персонального компьютера [5, 7, 8 15].

У здоровых лиц Н ФЭБК не превышает 1,5 ($H \leq 1,5$). Показатель избыточности при этом составляет 35% и более ($R \geq 35\%$).

Нарушение гомеостаза организма проявляется неполноценными, напряженными типами АР (РТН, РАН, РП, РС) и изменениями показателей ЛЛИ, Н и R ФЭБК.

При оценке состояния гомеостаза организма по указанным выше показателям выделены «зона нормы» гомеостаза и «зона нарушения» его. «Зоной нормы» является следующее сочетание показателей: ЛЛИ ≤ 4 ; типы АР: РТ, РА; $H \leq 1,5$ и $R \geq 35\%$, а нарушение гомеостаза классифицировано на 4 степени [5]:

– 1-я степень (начальное нарушение) – ЛЛИ ≤ 4 ; тип АР: РАН; Н от 1,51 до 1,6; R от 34,9% до 30%;

– 2-я степень (умеренное нарушение) – ЛЛИ до 5; тип АР: РТН; Н от 1,61 до 1,7; R от 29,9% до 25%;

– 3-я степень (выраженное нарушение) – ЛЛИ до 6,5; тип АР: РП; Н от 1,71 до 1,8; R от 24,9% до 20%;

– 4-я степень (глубокое нарушение) – ЛЛИ $\leq 6,6$; тип АР: РС; $H > 1,80$ и $R < 20\%$.

Установлено, что у 406 больных туберкулезом до назначения ПТП ГРО в «зоне нормы» было в 15%, начальное нарушение – в 21%, умеренное – в 39%, выраженное – в 17% и глубокое – в 8% случаев (рис. 2).

Применение ПТП в течение 4 мес изменило состояние ГРО: в «зоне нормы» оно определено в 20%, начальное нарушение – в 24%, умеренное – в 41%, выраженное – в 12% и глубокое – в 3% случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение только ПТП при отсутствии индивидуальной активации защитных систем организма лишь частично восстанавливает ГРО. Это отразилось и на эффективности проведенного лечения – выраженные остаточные изменения в легких у них сформировались в 55%.

В известные 5 типов РО нами было вложено новое содержание – адекватная и патологическая РО оцениваются по динамике типов АР за период наблюдения [2, 3].

В таблице 2 представлены данные по характеристике типов РО, определенных по динамике типов АР в процессе лечения больных ПТП.

У здоровых людей определяются, как правило, адекватные типы РО, характеризующиеся полноценными типами АР (РТ, РА).

Патологическая РО определяется у больных с неполноценными типами АР (РТН, РАН, РП, РС). Она про-

Таблица 2

Характеристика типов РО по динамике количественно-качественной характеристики лейкограммы периферической крови

Типы реактивности	Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Качественная характеристика лейкограммы
Адекватный	1,51–3,5	Полноценные РТ и РА
Гиперреактивный	2,51–3,5 и более	Полноценные и неполноценные РА, РП
Гипореактивный	1,5–1,2 и менее	Полноценные и неполноценные РТ, РС
Парадоксальный	от 1 и менее до 3,5 и более	РС, РП, полноценные и неполноценные РТ и РА
Ареактивный	менее 1,2	РС, неполноценные РТ

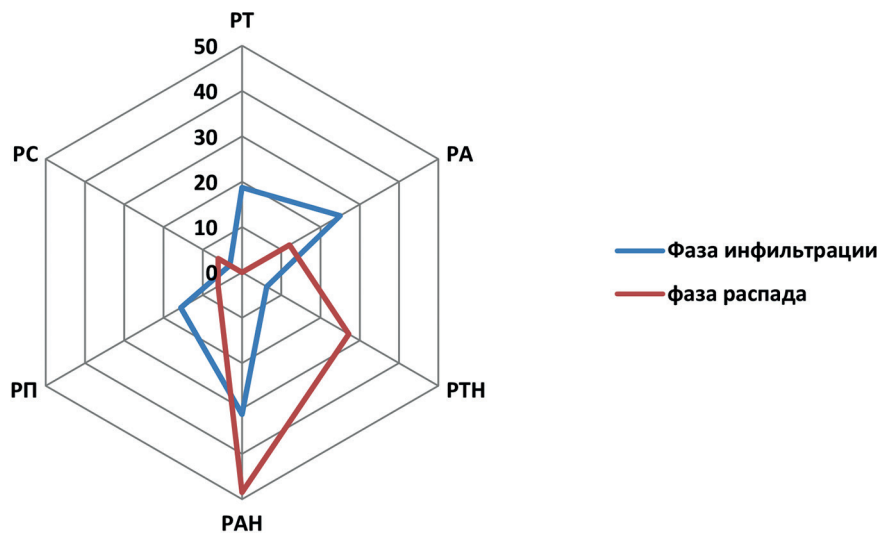


Рис. 1. Типы АР организма у больных туберкулезом до назначения ПТП

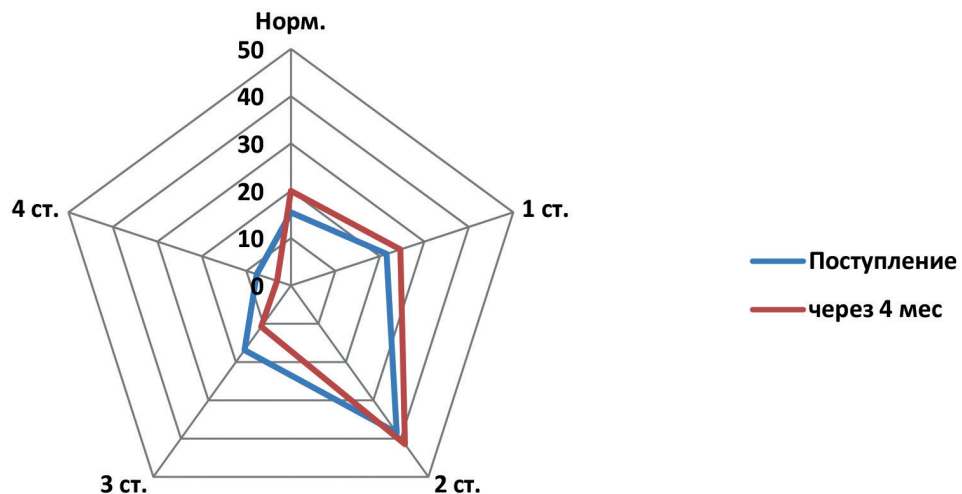


Рис. 2. Динамика состояния ГРО у больных туберкулезом при лечении ПТП

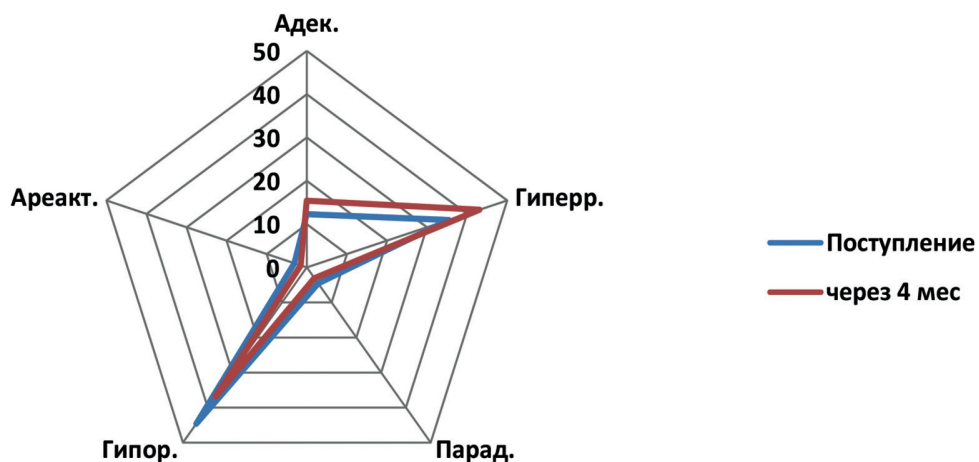


Рис. 3. Динамика типов РО у больных туберкулезом на фоне лечения ПТП

является 4 типами реактивности: гиперреактивным, парадоксальным, гипореактивными ареактивным. При гиперреактивном типе РО в анализах периферической крови определялись РТН и РАН, которые изредка чередовались с полноценными АР. Парадоксальный тип РО проявлялся РТН, РАН, чередующимися с РП и РС. При гипореактивном типе РО у больных определялись РТН, РС, которые чередовались с редкими РТ. Ареактивный тип РО характеризуется преобладанием у больных РС и РТН. Наиболее глубокие нарушения ее отражают гипореактивный и ареактивный типы [2–5, 7, 8].

Выявлено, что при лечении больных туберкулезом легких в течение 4 мес только ПТП частота адекватных типов РО возросла на 4%, а частота типов патологической РО, за исключением гиперреактивного, практически не изменилась (рис. 3). Это связано с отсутствием у больных проведения индивидуальной активационной патогенетической терапии, направленной на восстановление нарушенного гомеостаза.

При исследовании моноцитов периферической крови учитывается не только их количественная, но и качественная характеристика. В зависимости от последней моноциты разделены на 3 подгруппы – промоноциты (ПМ), собственно моноциты (СМ) и полиморфно-ядерные моноциты (ПЯМ). Наиболее активными из них являются СМ, определяемые по бобовидной (грушевидной) форме ядра. ПМ с большим круглым ядром и незрелые, «стареющие» ПЯМ с сегментированным ядром имеют значительно меньшую активность в кооперации клеток ФЭБК в иммунном ответе организма.

В моноцитограмме, представляющей определение процентного содержания различных форм моноцитов крови по методике О.П. Григоровой [14], оцениваются два индекса – индекс пролиферации (ИП) и индекс дифференцировки (ИД). ИП моноцитов – это отношение ПМ к ПЯМ, а ИД – отношение СМ к ПЯМ. Они определяют «зоны нормы и нарушения» активности кооперации моноцитов в иммунном ответе организма. В «зоне нормы» ИП имеет колебание 0,44–0,5 у. е., а ИД – 0,56–1 у. е. Снижение уровня ИП и повышение уровня ИД сопровождается неполноценными, напряженными типами АР (РТН, РАН, РП, РС) и типами патологической РО [5, 14].

Резервные возможности защитных систем в клинике оцениваются по состоянию вегетативного обеспечения (ВО) организма. Его определяют по результатам ортоклиностатической пробы с учетом результатов по Virckmauer. Нарушение ВО проявляется изменением частоты сердечных сокращений, величины систолического артериального давления и характеризуется нормальным, избыточным и недостаточным состоянием [9].

Среди обследованных больных туберкулезом легких до назначения ПТП только у 18,5% больных ВО было в «зоне нормы». Показатели ГРО при этом были следующими: ЛЛИ \leq 4; типы АР: РТ, РА; Н \leq 1,5;

Р \geq 35%. Нарушение ВО, выявленное в 81,5%, в 69,2% случаев характеризовалось избыточным состоянием, а в 12,3% – недостаточным. Избыточное ВО, отражающее повышенные энергетические расходы и снижение накопления пластических материалов в организме, проявлялось РТН, РАН и нарушением ГРО 1-й – 2-й степени, а недостаточное ВО – РП, РС и нарушением ГРО 3-й – 4-й степени на фоне дисфункции ВНС организма, проявляющейся астеновегетативным синдромом.

Заключение. Новые диагностические критерии оценки гомеостаза и реактивности организма на основе количественно-качественной характеристики показателей периферической крови (ЛЛИ, типы АР, энтропия и избыточность (Н и R) ФЭБК, степени нарушения гомеостаза, показатели моноцитограммы и типы реактивности организма) являются доступными и информативными показателями. Они отражают состояние течения заболевания, необходимость проведения корригирующей терапии и прогнозирования исхода заболевания в условиях клинической работы [4, 8, 17].

Литература

1. Анохин, П.К. Очерки физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М., 1975. – 176 с.
2. Браженко, Н.А. Туберкулез органов дыхания у военнослужащих (клиническое течение и медицинская реабилитация на различных этапах лечения): автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Н.А. Браженко. – Л.: ВМА, 1986. – 55 с.
3. Браженко, Н.А. Способ оценки реактивности организма у больных туберкулезом / Н.А. Браженко // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. – Л.: ВМА, 1989. – С. 16.
4. Браженко, О.Н. Комплекс диагностических и лечебных мероприятий в реабилитации больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Н. Браженко. – СПб., 2008. – 39 с.
5. Браженко, Н.А. Фтизиопульмонология / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – М.: Академия, 2014. – 431 с.
6. Браженко, Н.А. Саркоидоз в клинике туберкулеза органов дыхания / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – СПб.: СпецЛит. – 2015. – 240 с.
7. Браженко, Н.А. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – СПб.: СпецЛит. – 2017. – 415 с.
8. Вейн, А.М. Болезни вегетативной нервной системы / А.М. Вейн. – М., 1997. – 187 с.
9. Виру, А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки / А.А. Виру. – Л.: Наука, 1981. – 155 с.
10. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростовн/Д: Изд. Рост. ун-та, 1977. – 112 с.
11. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростовн/Д: Изд. Рост. ун-та, 1990. – 224 с.
12. Горизонтов, П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни / П.Д. Горизонтов // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1981. – С. 539–573.
13. Григорова, О.П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма / О.П. Григорова. – М.: Медгиз, 1958. – 106 с.
14. Колб, В.Г. Использование теории информации в вопросах реактивности / В.Г. Колб // Биофизические аспекты реактив-

- ности организма при туберкулезе. – Минск: Беларусь, 1974. – С.20–39.
15. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З.Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
16. Стаханов, В.А. Патогенетическая терапия больных туберкулезом органов дыхания / В.А. Стаханов // Росс. мед. журн. – 2010. – № 5. – С. 40–44.
17. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Селье Г. – М., 1960. – 254 с.
18. Selye, H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication / H. Selye // Brit. J. Exper. Path. – 1936. – № 17. – P. 234–248.

O.N. Brazhenko, N.A. Brazhenko, A.I. Loshakova, N.V. Tsygan, S.G. Zheleznyak

New diagnostic criteria for assessing homeostasis in patients with respiratory tuberculosis

Abstract. The search for available informative criteria for diagnosing the state and dynamics of the homeostatic equilibrium of the organism, which began at the end of the XIXth century, continues to the present. Scientific research establishes the priorities for the study of homeostasis in the clinic and its control over the supra-segmental regulatory centers of the autonomic nervous system. The proposed functional, instrumental, immunological, biochemical and hormonal methods for evaluating it in phthisiology for various reasons, including economic ones, cannot be used fully. The modern clinic needs accessible and informative criteria for homeostasis. The theoretical basis for their development was the doctrine of the general adaptation syndrome, which revealed the reaction of «stress» to extreme irritants. The subsequent discovery of changes in the body's homeostasis to the effect of strong, medium strength, and weak stimuli has made it possible to identify three more types of adaptation reactions: the training reaction, the activation reaction, and the re-activation reaction. At the Department of Phthisiopulmonology of the First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov proposed and tested new diagnostic criteria for homeostasis. They were developed on the basis of quantitative and qualitative characteristics of the formed elements of peripheral blood. Among them, in addition to these types of adaptive reactions of the body, leukocyte-lymphocyte index, indices of monocytochrome, degree of disturbance of homeostasis and types of reactivity of the organism were introduced. These criteria allowed us to determine not only the state of homeostatic equilibrium of the organism, but also to assess the depth of its disturbance and the types of reactivity of the organism. Their use in daily clinical work provides an opportunity to monitor the course of the disease and carry out a personified correction by means of pathogenetic therapy.

Key words: homeostasis, autonomic nervous system, suprasedgmental adjusting apparatus, adaptive response, reactivity, outcome of the disease.

Контактный телефон: 8-911-180-18-76; e-mail: spbmubrazhenko@mail.ru