

МОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.12737/article_5a3a0dda34db64.80244378

УДК 616.346.2-002.2-079.4

Дремина Н.Н.¹, Шурыгина И.А.¹, Панасюк А.И.^{2,3}, Каня О.В.^{2,4}, Шурыгин М.Г.¹

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АППЕНДИЦИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

³ ГБУЗ «Иркутская округа «Знак почёта» областная клиническая больница»
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

⁴ ГБУЗ Иркутское областное патологоанатомическое бюро
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Обзорная статья посвящена проблеме диагностики хронического аппендицита. Несмотря на то, что данная патология как самостоятельное заболевание появилась в классификации аппендицита ещё во второй половине прошлого столетия, до сих пор не утихают споры о самом наличии хронического аппендицита. В статье приведены понятие и морфологические проявления в червеобразном отростке при хроническом воспалении: дистрофические изменения в виде атрофии всех слоёв стенки отростка с наличием склероза или гипертрофии разной степени выраженности вплоть до облитерации просвета отростка и исчезновения слизистой оболочки, липоматоз подслизистого слоя. Обсуждены сложности диагностики, обусловленные отсутствием чётких критериев заболевания. Обсуждена возможность оценки экспрессии молекул клеточной адгезии для диагностики заболевания, в частности VCAM-1 и ICAM-1. Показана роль супрессора сигнальных цитокиновых белков SOCS3 при хроническом воспалении. Продемонстрировано увеличение количества T-лимфоцитов и нервных клеток при хроническом аппендиците, а также повышение уровня PGP 9.5 (pan-neuronal marker protein gene product 9.5). Продемонстрировано преимущество иммуногистохимической окраски на p44 MAPK для дифференциальной диагностики хронического аппендицита – только при данной патологии аппендикса наблюдается специфическое окрашивание субсерозного и мышечного слоёв стенки.

Ключевые слова: хронический аппендицит, дифференциальный диагноз, VCAM, ICAM, E-selectin, p44 MAPK

PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC APPENDICITIS (LITERATURE REVIEW)

Dremina N.N.¹, Shurygina I.A.¹, Panasyuk A.I.^{2,3}, Kanya O.V.^{2,4}, Shurygin M.G.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

⁴ Irkutsk Regional Pathologic Bureau
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

The review is devoted to the problem of diagnostics and differential diagnostics of chronic appendicitis. As it is commonly known, the very existence of chronic appendicitis is still considered controversial. The article describes the current ideas on chronic appendicitis (primary, secondary, residual and recurrent), presents the list of morphological manifestations in the vermiform appendix at chronic inflammation, discovered at routine histological examination: dystrophic changes in the form of atrophy of all layers of appendix with sclerosis or hypotrophy of various degree, up to appendiclausis and disappearance of mucous membrane, and lipomatosis of submucosa. The authors discuss the complexity of diagnostics predetermined by lack of precise criteria of the disease; show the possibility of evaluation of the expression of cytoadherence molecules for diagnostics of the disease, in particular of VCAM-1 and ICAM-1 for differential diagnostics of chronic appendicitis. The role of suppressor of signal cytokine proteins SOCS3 in chronic inflammation is discussed. The data demonstrate the increase of T-lymphocytes and neurons in chronic appendicitis as an increase of PGP 9.5 (panneuronal marker protein gene product 9.5) level. It has been shown, that immunohistochemical staining on p44 MAPK has an advantage in differential diagnostics of chronic appendicitis – specific staining of subserous and muscle layer of the wall is observed only at the discussed pathology of the appendix.

In spite of multiple studies and acknowledgment of the fact that chronic form of appendicitis is a separate disease, the diagnostics of this pathology still presents quite a problem especially when only routine methods of examination are used. Thus, we found it necessary to introduce additional immunomorphologic methods into the clinical practice.

Key words: chronic appendicitis, differential diagnosis, VCAM, ICAM, E-selectin, p44 MAPK

Хронический аппендицит (греч. *chronikos* – длительный) – медленно развивающийся, вялотекущий и затяжной воспалительный процесс в червеобразном отростке слепой кишки [5]. Долгие годы существование такого заболевания, как хронический аппендицит, подвергалось сомнению [4, 12], однако проведенные в последние годы исследования в данной области свидетельствуют о том, что подобное патологическое состояние следует рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу [21, 25, 30].

Встречается хроническая форма воспаления аппендикулярного отростка довольно редко и составляет около 1–10 % случаев данного заболевания [20, 24]. Развивается хронический аппендицит, как правило, после перенесённого острого воспаления аппендикса либо без эпизода острого заболевания у людей в возрасте от 20 до 40 лет, большую часть которых составляют женщины. На сегодняшний день нет чётких критериев для диагностики данной патологии, и некоторые авторы исключают само наличие хронического аппендицита [7, 26]. Тем не менее, в 1975 г. появилась классификация хронического аппендицита [6], в которой различают первичный и вторичный хронический аппендицит [2, 3, 11, 31].

При первичном аппендиците патологические изменения в отростке развиваются постепенно, без острых болей. Вторичный аппендицит, в свою очередь, подразделяется на резидуальный и рецидивирующий. При резидуальном аппендиците патологические изменения появляются после приступа острого аппендицита, аппендикулярного инфильтрата или абсцесса, в то время как при рецидивирующем возникают повторные острые приступы [8].

Морфологически при хроническом аппендиците выявляются дистрофические изменения в виде атрофии всех слоёв стенки отростка с наличием склероза или гипертрофии разной степени выраженности вплоть до облитерации просвета отростка и исчезновения слизистой оболочки, липоматоз подслизистого слоя [9, 33], наличие хронических воспалительных инфильтратов [16] и пролиферация нервных клеток [1, 28, 29]. Необходимо отметить, что при облитерации проксимальной части отростка нарушается моторно-эвакуаторная функция, что нередко приводит к образованию эмпиемы – при скоплении гноя, водянке – при скоплении жидкости, мукоцеле – при скоплении слизи [18, 23, 27, 34].

Наряду с этим наблюдается разрастание грануляционной ткани и отмечается инфильтрация всех слоёв плазматическими и лимфоидными клетками. Количество эозинофилов при хроническом аппендиците во всех слоях аппендикса ниже, чем при остром, в то время как количество тучных клеток выше [32].

Были проведены многочисленные исследования по выявлению корреляции между симптомами заболевания, гистологическими и иммуноморфологическими проявлениями. В частности, изучали экспрессию молекул клеточной адгезии (CAM – cell adhesion molecules), отвечающих за трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Из молекул клеточной адгезии была изучена экспрессия E-selectin, связывающей нейтрофилы, моноциты и Т-лимфоциты с эндотелиальными

клетками; ICAM (intercellular adhesion molecules), отвечающей за адгезию кальций-зависимых лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов для активации эндотелиальных клеток; VCAM (vascular cell adhesion molecules), способствующей адгезии лимфоцитов, моноцитов, но не нейтрофилов [13, 14]. Так, было выявлено, что, в отличие от острого аппендицита, при котором отмечалась незначительная экспрессия VCAM-1, ICAM-1 и E-selectin [22], при хроническом аппендиците наблюдалась более выраженная экспрессия VCAM-1 и ICAM-1. Следует также отметить, что экспрессия E-selectin и VCAM обнаружена не только в месте воспаления, но и в субсерозной, серозной оболочках брюшины далеко за пределами очага воспаления. Учёные пришли к выводу, что изучение экспрессии молекул клеточной адгезии с использованием иммуногистохимических методов является более чувствительным параметром в диагностике аппендицита.

При исследовании супрессора сигнальных цитоклиновых белков SOCS3 (Suppressor of Cytokine Signalling) выяснили, что экспрессия данного белка в тканях с острым воспалением значительно выше, по сравнению с тканями, находящимися в стадии хронического воспаления [35].

В 1995 г. учёными было проведено исследование по изучению иннервации аппендикса при различных патологических состояниях. После аппендэктомии отросток фиксировали в жидкости Буэна, проводили иммуноцитохимическое исследование с использованием антисыворотки против PGP 9.5 (panneuronal marker protein gene product 9.5). Были выявлены значительные различия PGP 9.5 в слизистом слое аппендикса. Так, уровень PGP 9.5 при хроническом аппендиците был увеличен до $10,99 \pm 3,15$ %, по сравнению с таковым при остром аппендиците ($3,89 \pm 1,77$ %) и в контроле ($4,98 \pm 1,25$ %). При этом предположили, что значительное увеличение PGP 9.5 при хроническом аппендиците может способствовать прорастанию аксонов, ведущих к гипериннервации слизистой оболочки [17]. Данное предположение подтверждается и следующим исследованием, которое было проведено ранее. В рамках ретроспективного исследования морфологически и иммуногистохимически был изучен материал после аппендэктомии у пациентов с диагнозом «хронический аппендицит». Отмечалось увеличение числа иммунокомпетентных клеток, в основном Т-лимфоцитов, увеличение числа нервных клеток. Видимо, выделение нейротропных медиаторов воспаления активировало дегрануляцию эозинофилов, что приводило к стимуляции ноцицептивных рецепторов [19].

Используя антитела к p44 MAPK (митогенактивируемой протеинкиназе), удалось получить специфическое окрашивание субсерозного и мышечного слоёв стенки аппендикса. По наличию свечения флюорохромных меток появилась возможность чётко дифференцировать хронический аппендицит от других форм патологии червеобразного отростка. Отсутствие же свечения, соответственно, исключает данный диагноз [10].

До сих пор некоторые учёные считают, что при наличии клинических проявлений, характерных для

острого аппендицита и указывающих на воспалительный процесс, существуют функциональные нарушения, не затрагивающие структуру отростка. Следовательно, при удалении отростка в этот период на гистологических препаратах изменений выявлено не будет [15].

Однако несмотря на многочисленные исследования и признание того, что хроническая форма аппендицита является самостоятельным заболеванием, диагностика данной патологии даже сегодня вызывает большие затруднения [13], особенно при использовании только рутинных методов диагностики. Необходимо внедрение в клиническую практику дополнительных иммуноморфологических методов.

Кроме того, несмотря на дорогостоящее оборудование современной больницы, доктор, принимающий очередного пациента с болями в животе, не может с уверенностью поставить диагноз «хронический аппендицит» без специального морфологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Волобуев Н.Н., Шпилевой А.И., Черипко О.Н., Волобуева Э.Н. Клинико-морфологические параллели при хроническом аппендиците // Клиническая хирургия. – 1991. – № 2. – С. 26–27.
2. Volobuev NN, Shpilevoy AI, Cheripko ON, Volobueva EN. (1991). Clinicopathologic parallels in chronic appendicitis [Kliniko-morfologicheskie paralleli pri khronicheskom appenditsite]. *Klinicheskaya khirurgiya*, (2), 26-27.
3. Калитеевский П.Ф. Болезни червеобразного отростка. – М.: Медицина, 1970. – 204 с.
4. Kaliteevskiy PF. (1970). Diseases of the vermiform appendix [Bolezni cherveobraznogo otrostka]. Moskva, 204 p.
5. Колесов В.И. Острый аппендицит. – М.: Медгиз, 1959. – 291 с.
6. Kolesov VI. (1959). Acute appendicitis [Ostryy appenditsit]. Moskva, 291 p.
7. Панасюк А.И., Шурыгина И.А., Быргазов Р.О., Григорьев Е.Г. Хронический аппендицит. Определение понятия, диагностика и лечение // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 3. – С. 74–78.
8. Panasyuk AI, Shurygina IA, Byrgazov RO, Grigoryev EG. (2016). Chronic appendicitis. Definition, diagnostics and treatment [Khronicheskiy appenditsit. Opredelenie ponyatiya, diagnostika i lechenie]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*, (3), 74-78.
9. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов; 2-е изд. – М.: Медицина, 2001. – 960 с.
10. Pokrovskiy VI. (2001). Encyclopedic dictionary of medical terms [Entsiklopedicheskiy slovar' meditsinskikh terminov]. Moskva, 960 p.
11. Русаков В.И. Основы частной хирургии. – Ростов н/Д.: Изд-во Ростовск. ун-та, 1975. – 481 с.
12. Rusakov VI. (1975). Fundamentals of specialty surgery [Osnovy chastnoy khirurgii]. Rostov-na-Donu, 481 p.
13. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т. 2. – 832 с.
14. Savelyev VS, Kirienko AI. (2010). Clinical surgery: national guidelines [Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo]. Moskva, 2, 832 p.
15. 8. Сажин А.В., Мосин С.В. Клинико-морфологические аспекты хронического аппендицита // Хирургия. – 2007. – № 12. – С. 59–64.
16. Sazhin AV, Mosin SV. (2007). Clinical and morphological aspects of chronic appendicitis [Kliniko-morfologicheskiye aspekty khronicheskogo appenditsita]. *Khirurgiya*, (12), 59-64.
17. 9. Сажин А.В., Мосин С.В., Коджоглян А.А., Мирзоян А.Т., Лайпанов Б.К., Юлдошев А.Р. Принципы дифференциального подхода к диагностике и лечению больных с подозрением на хронический аппендицит // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 32–38.
18. Sazhin AV, Mosin SV, Kodzhoglyan AA, Mirzoyan AT, Laypanov BK, Yuldoshev AR. (2011). Principles of differential approach to the diagnostics and treatment of patients with suspected chronic appendicitis [Printsipy differentsial'nogo podkhoda k diagnostike i lecheniyu bol'nykh s podozreniem na khronicheskiy appenditsit]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, (5), 32-38
19. 10. Способ патоморфологической диагностики хронического аппендицита: Патент № 2582280 Рос. Федерация; МПК G01N 33/53 (2006.01) / Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Аюшинова Н.И., Панасюк А.И.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». – № 2015107167/15; заявл. 02.03.2015; опубл. 20.04.2016. – № 11.
20. Shurygina IA, Shurygin MG, Dremina NN, Ayushinova NI, Panasyuk AI. (2015). Method of pathological diagnostics of chronic appendicitis: Patent N 2582280 of the Russian Federation [Sposob patomorfologicheskoy diagnostiki khronicheskogo appenditsita: Patent № 2582280 Ros. Federatsiya].
21. 11. Суковатых Б.С., Сумин С.А., Горшунова Н.К. Хирургические болезни и травмы в общей врачебной практике: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 624 с
22. Sukovatykh BS, Sumin SA, Gorshunova NK. (2008). Surgical diseases and injuries in general medical practice [Khirurgicheskie bolezni i travmy v obshchey vrachebnoy praktike]. Moskva, 624 p.
23. 12. Церенцян Д.М. К вопросу диагностики и лечения хронического аппендицита // Здоровоохранение Белоруссии. – 1971. – № 7. – С. 28–30.
24. Tserentsyan DM. (1971). To the diagnostics and treatment of chronic appendicitis [K voprosu diagnostiki i lecheniya khronicheskogo appenditsita]. *Zdravookhraneniye Belorussii*, (7), 28-30.
25. 13. Bittinger F, Brochhausen C, Köhler H, Lehr H, Otto M, Skarke C, Walgenbach S, Kirkpatrick C. (1998). Differential expression of cell adhesion molecules in inflamed appendix: correlation with clinical stage. *J Pathol*, 186 (4), 422-428.
26. 14. Brochhausen C, Bittinger F, Schmitt VH, Komoss F, Lehr HA, Heintz A, Kirkpatrick CJ. (2010). Expression of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in so-called 'negative' appendices: first results to support

the pathological diagnosis in borderline cases. *Eur Surg Res*, 45 (3-4), 350-355. doi: 10.1159/000321698.

15. Butler C. (1981). Surgical pathology of acute appendicitis. *Hum Pathol*, 12 (10), 870-878.

16. Crabbe MM, Norwood SH, Robertson HD, Silva JS. (1986). Recurrent and chronic appendicitis. *Surg Gynecol Obstet*, 163 (1), 11-13.

17. DiSebastiano P, Fink T, Weihe E, Friess H, Berger HG, Büchler M. (1995). Changes of protein gene product 9.5 (PGP 9.5) immunoreactive nerves in inflamed appendix. *Dig Dis Sci*, 40 (2), 366-372.

18. Dusek M, Skába R, Heroldová D, Snajdauf J. (2002). Uncommon clinical aspects of appendicitis. *Rozhl Chir*, 81 (12), 631-634.

19. Falk S, Schütze U, Guth H, Stutte HJ. (1991). Chronic recurrent appendicitis. A clinic-pathologic study of 47 cases. *Eur J Pediatr Surg*, 1 (5), 277-281.

20. Ferlitsch A, Puespoek A, Gasche C. (2014). Endoscopic imaging of the vermiform appendix (with video). *Gastrointest Endosc*, 80 (6), 1156-1160. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.048.

21. Giuliano V, Giuliano C, Pinto F, Scaglione M. (2006). Chronic appendicitis «syndrome» manifested by an appendicolith and thickened appendix present in gaschronicright lower abdominal pain in adults. *Emerg Radiol*, 12 (3), 96-98.

22. Hachim MY, Ahmed AH. (2006). The role of the cytokines and cell-adhesion molecules on the immunopathology of acute appendicitis. *Saudi Med J*, 27 (12), 1815-1821.

23. Hassan S, Dhebri A, Lin L, Haque M. (2013). Appendiceal mucocele: a missed diagnosis. *BMJ Case Rep*, 11. pii: bcr2012007983. doi: 10.1136/bcr-2012-007983.

24. Hawes AS, Whalen GF. (1994). Recurrent and chronic appendicitis: the other inflammatory conditions of the appendix. *Am Surg*, 60 (3), 217-219.

25. Ikard RW. (1992). Recurrent appendicitis: a valid disease. *J Tenn Med Assoc*, 85 (3), 105-106.

26. Izbicki JR, Knoefel WT, Wilker DK. (1992). Accurate diagnosis of acute appendicitis: a retrospective and prospective analysis of 686 patients. *Eur J Surg*, 158 (4), 227-231.

27. Kleemann M, Laubert T, Krokowski M, Eckmann C, Bruch HP, Kujath P. (2010). Mucocele of the appendix – a heterogenous surgical pathology. *Zentralbl Chir*, 135 (4), 330-335. doi: 10.1055/s-0029-1224563.

28. Krska Z, Sváb J. (2007). Chronic appendicitis-vanishing or current diagnosis? *Cas Lek Cesk*, 146 (2), 144-147.

29. Lai D, Chuang C, Yu J, Hsieh C, Wu H, Lin C. (2007). Chronic or recurrent appendicitis? *Rev Esp Enferm Dig*, 99 (10), 613-615.

30. Mattei P, Sola JE, Yeo CJ. (1994). Chronic and recurrent appendicitis are uncommon entities often misdiagnosed. *J Am Coll Surg*, 178 (4), 385-389.

31. Mussack T, Schmidbauer S, Nerlich A, Schmidt W, Hallfeld K. (2002). Chronic appendicitis as an independent clinical entity. *Chirurg*, 73 (7), 710-715.

32. Mysorekar VV, Chanda S, Dandeka CP. (2006). Mast cells in surgically resected appendices. *Indian J Pathol Microbiol*, 49 (2), 229-233.

33. Putzki H, Reichert B. (1991). Evaluating histologic findings after appendectomy. *Zentralbl Chir*, 116 (4), 261-265.

34. Satsukevich VN, Dunaev VS, Uvarov LP. (2001). Chronic appendicitis resulting in giant mucocele. *Hirurgia*, 6, 51.

35. White GE, Cotterill A, Addley MR, Soilleux EJ, Greaves DR. (2011). Suppressor of cytokine signaling protein SOCS3 expression is increased at sites of acute and chronic inflammation. *J Mol Histol*, 42 (2), 137-151. doi: 10.1007/s10735-011-9317-7.

Сведения об авторах

Information about the authors

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-69; e-mail: drema76@mail.ru)

Dremina Nataliya Nikolaevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-69; e-mail: drema76@mail.ru)

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Панасюк Александр Иосифович – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: pana@mail.ru)

Panasjuk Alexandr Iosifovich – Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: pana@mail.ru)

Каня Олег Витославович – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением, ГБУЗ Иркутское областное патологоанатомическое бюро (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: ole1587@gmail.com)

Kanya Oleg Vitoslavovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Anatomic Pathology, Irkutsk State Medical University, Head of the Department, Irkutsk Regional Pathologic Bureau (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: ole1587@gmail.com)

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (e-mail: shurygin@rambler.ru)

Shurygin Mikhail Gennadyevich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (e-mail: shurygin@rambler.ru)