

UDK 577.1:577.21:615.1

KOBAVITNING MONOKSIGENAZ TIZIMI FAOLIYATIGA TA'SIRI

¹Djanayev G'.Yu., ¹Hakimov Z.Z., ²Mustanov T.B., ¹Azimov J.Sh.,
¹Jamoliddinova L.J.

¹Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent shahri, O'zbekiston Respublikasi

²Alfraganus University, Toshkent shahri, O'zbekiston Respublikasi

Annotatsiya

Bachadon miomasi uchun konservativ terapiyaning etarli samaradorlikka ega emasligi inobatga olingan holda, Kobavit preparatidan foydalanilgan holda bachadon miomasini jarrohliksiz davolashga urinish amalga oshirildi. Shu bilan birga, jigar mono-oksigenaza tizimining (MOS) detoksikatsiya salohiyatiga alohida e'tibor qaratildi. Tadqiqot tasdiqlangan bachadon miomasi tashxisiga ega 33 nafar bemorda o'tkazildi. Ular 2 guruhga bo'lindi: birinchi guruh faqat Narkolyut, ikkinchi guruh esa Narkolyut bilan birga Kobavit qabul qildi. Jigar detoksikatsiya salohiyati antipirin preparatining farmakokinetik ko'rsatkichlari orqali baholandi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, bachadon miomasiga ega bemorlarda jigar MOS faoliyati sezilarli darajada susaygan bo'ladi. Narkolyut preparati MOS faoliyatidagi buzilishlarni to'liq bartaraf eta olmaydi. Bachadon miomasini konservativ davolash samaradorligini oshirish maqsadida sintetik gestagenlarni Kobavit bilan birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir.

Kalit so'zlar: Bachadon miomasi, sintetik gestagenlar, MOS, antipirinning farmakokinetikasi, Kobavit, hepatoprotektor

Аннотация

С учётом недостаточной эффективности консервативной терапии миомы матки была предпринята попытка безоперационного лечения данного заболевания с использованием препарата Кобавит. При этом особое внимание уделено детоксикационному потенциалу монооксигеназной системы (МОС) печени. Исследование проведено у 33 пациенток с подтверждённым диагнозом миомы матки. Пациентки были разделены на две группы: первая группа получала только Нарколют, вторая — Нарколют в сочетании с Кобавитом. Детоксикационная способность печени оценивалась по фармакокинетическим показателям антифирина. Результаты исследования показали, что у пациенток с миомой матки активность МОС печени значительно снижена. Препарат Нарколют не обеспечивает полного устранения нарушений МОС. Для повышения эффективности консервативного лечения миомы матки целесообразно совместное применение синтетических гестагенов с Кобавитом.

Ключевые слова: миома матки, синтетические гестагены, МОС, фармакокинетика антифирина, Кобавит, гепатопротектор

Abstract

Considering the insufficient effectiveness of conservative therapy for uterine fibroids, an attempt was made to treat uterine fibroids non-surgically using the drug Kobavit. Particular attention was paid to the detoxification capacity of the hepatic monooxygenase system (MOS). The study was conducted

in 33 patients with a confirmed diagnosis of uterine fibroids. They were divided into two groups: the first group received only Norkolut, while the second group received Norkolut in combination with Kobavit. The detoxifying capacity of the liver was assessed through the pharmacokinetic parameters of antipyrine. The study results showed that patients with uterine fibroids have a significantly reduced MOS activity. Norkolut alone does not completely eliminate MOS dysfunction. To increase the effectiveness of conservative treatment of uterine fibroids, it is advisable to combine synthetic progestins with Kobavit.

Keywords: uterine fibroids, synthetic progestins, MOS, antipyrine pharmacokinetics, Kobavit, hepatoprotector

KIRISH

Ayollar reproduktiv salomatligiga ta'sir etuvchi ginekologik kasalliklar orasida bachadon miomasi keng tarqalgan bo'lib, u ko'pincha 30–50 yosh oralig'idagi ayollarda uchraydi [1]. Mioma bachadonning mushak qatlamidan rivojlanadigan yaxshi xulqli o'simta bo'lib, uning shakllanishi va o'sish mexanizmlarida gormonal nomutanosiblik, genetik omillar, metabolik sindrom, gipodinamiya hamda surunkali yallig'lanish jarayonlari muhim rol o'ynaydi. Oxirgi yillarda aholining reproduktiv yoshdagi ayollarida bachadon miomasi uchrash chastotasi ortib borayotgani, ayniqsa hayz siklining buzilishi, surunkali og'riqlar, bepustlik va kamqonlik kabi asoratlar bilan kechayotgani ushbu muammoning dolzarbligini yanada oshirmoqda[2].

Mioma bilan kasallangan bemorlarning ko'pchiligida metabolik jarayonlarning sekinlashishi, jigarining fermentativ faolligi pasayishi va dori vositalarining organizmdagi almashinuviga ta'sir qiluvchi o'zgarishlar kuzatiladi. Bu esa nafaqat asosiy dori vositalarining samaradorligi, balki ularning xavfsizligiga ham sezilarli darajada ta'sir ko'rsatadi. Shuning uchun bachadon miomasini davolashda qo'llanilayotgan dori preparatlarining farmakokinetik xususiyatlarini o'rganish, davolash samaradorligini oshirish hamda nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish bugungi kunda dolzarb ilmiy-amaliy masala hisoblanadi[3,4].

So'nggi yillarda bachadon miomasini konservativ davolashda gestagenlar bilan bir qatorda antioksidant, metabolik jarayonlarni faollashtiruvchi vitamin komplekslaridan foydalanish bo'yicha ilmiy izlanishlar

kuchaymoqda. Xususan, **kobavit** preparati tarkibidagi B guruhi vitaminlari va mikroelementlar fermentativ jarayonlarni faollashtirishi, jigar detoksikasiya funksiyasini qo'llab-quvvatlashi hamda dori moddalarning metabolizmini yaxshilashi bilan ahamiyatlidir. Ushbu omillar farmakoterapiya natijalarini yaxshilash imkonini berishi mumkin.

Shu munosabat bilan mioma bilan og'rigan bemorlarda kompleks davolash tarkibiga kobavit qo'shilganda antipirin testining farmakokinetik ko'rsatkichlariga ta'sirini o'rganish dolzarb bo'lib, davolashning individual yondashuvini ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

ISHNING MAQSADI

Bachadon miomasi bo'lgan ayollarda jigarining monooksigenaza tizimi (MOS) funksiyasiga ta'sirini, hamda sintetik progestinlar bilan birga Kobavit qo'shib qo'llashning farmakokinetik (FK) jihatdan antipirin testi asosida baholashni maqsad qilganmiz.

Tadqiqot materiallari va usullari

Kuzatuv ostida 35 yoshdan 57 yoshgacha bo'lgan (o'rtacha yosh $43,8 \pm 0,6$ yil) bachadon miomasi tashxisi tasdiqlangan 33 nafar bemor ayol bo'ldi. Tadqiqot prospektiv, nazoratli, klinik kuzatuv shaklida o'tkazildi. Barcha ishtirokchilar tadqiqot haqida xabardor qilingan rozilik (Informed consent) asosida kiritildi.

Natijalar va muhokamalari

Kasallik davomiyligi birinchi bor tashxis qo'yilgan kundan boshlab bir necha oydan olti yilgacha bo'lgan. Besh nafar bemorda mioma o'lehami 6–8 haftalik homiladorlikka teng bo'lgan bo'lsa, uch nafar be-

morda uning o'ldami 10–11 haftalik homiladorlikka teng deb topildi (9,1%). Tekshiruvdan o'tgan bemorlarning aksariyatida tana vazni fiziologik me'yordan biroz yuqori bo'lib, 1-darajali semirish qayd etildi.

Menstruatsiya sikli o'rtacha 28–30 kun davom etgan, hayz ko'rish muddati besh kun va undan ortiq bo'lib, ko'pincha ko'p miqdorda qon ketishi bilan kechgan. Reproduktiv faollik barcha holatlarda saqlangan, ammo uch nafar ayol anamnezida bepustlik aniqlangan: ikki nafarida (mos ravishda 3 yil va 5 yil) birlamchi bepustlik, bir nafarida esa 6 yildan ortiq davom etgan ikkilamchi bepustlik kuzatilgan. Tekshirilgan ayollardan atigi ikki nafarida 2–3 marotaba homiladorlik bo'lgan bo'lsa, 13 nafar ayolda 4–5 marotaba homiladorlik kuzatilgan. Ko'p marotalilik (3 va undan ortiq tug'ruq) 18 nafar ayolda (54,55%) qayd etildi. Ulardan 81%ida 1-darajali kamqonlik, 46,2%ida nafas olish tizimi kasalliklari, 54%ida ovqat hazm qilish tizimi kasalliklari va 30,8%ida gepatobiliar tizim kasalliklari mavjud edi.

Jigar MOS funksional faolligi antipirin sinovi asosida baholandi. Ushbu test bemorlarning birinchi tashrifida (tashxis qo'yilgandan so'ng) va konservativ davolash yakunlangach ikki marotaba o'tkazildi.

Bemorlar tasodifiy tanlash tamoyili asosida ikki guruhga bo'lindi. Har ikki guruh yoshi, tashxislari, hamroh ekstragenital kasalliklari va irqiy belgilariga ko'ra taqqoslanadigan edi. Birinchi guruh bemorlariga Narkolyut 0,5 g miqdorda kuniga 1 marta 20 kun davomida buyurildi. Ikkinchi guruh bemorlari esa ayni davolash tartibi bilan birga qo'shimcha ravishda Kobavit 0,01 g dan kuniga 2 marta 20 kun davomida qabul qildilar.

Antipirinning farmakokinetik (FK) ko'rsatkichlarini o'rganish har doim ertalab, antipirin og'iz orqali 10 mg/kg dozada (1% li eritma – tana vaznining 1 kg iga 1 ml hisobida) qabul qilingandan so'ng amalga oshirildi. Qon zardobida 3, 12 va 24 soat o'tgach antipirin miqdori spektrofotometrik usulda aniqlandi. $T_{1/2}$, V_d , KL , AUC kabi ko'rsatkichlar ilgari

qo'llanilgan uslublar asosida hisoblab chiqildi (13). Olingan natijalar shu yosh toifasidagi 6 nafar amalda sog'lom ayollar guruhidan olingan ma'lumotlar bilan solishtirildi. Raqamli ko'rsatkichlar variatsion statistika usuli bilan qayta ishlangan.

Suratda (satrda) – sintetik progestinlar bilan davolangan bemorlar natijalari.

Pastdagi satrda – qo'shimcha ravishda kobavit olgan bemorlar ma'lumotlari keltirilgan.*

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, bachadon miomasi antipirin PK (farmakokinetik) ko'rsatkichlarining yaqqol darajada buzilishi bilan kechadi. Sog'lom ayollar bilan solishtirganda, taqsimlanish yarim chiqarilish davri ($T_{1/2}$) 107,8% ga uzaygan, farmakokinetik egri osti maydoni (S) esa 89% ga oshgan. Shu bilan birga, metabolik klirens (MCR) va eliminatsiya konstantasi (Kel) mos ravishda 43,2% va 50% ga kamaygani aniqlandi. Shu fonda taqsimlanishning joriy hajmi (aV_d) qiymatlarida statistik jihatdan ishonchli o'zgarish aniqlanmadi (1-jadvalga qarang).

Aniqlangan antipirin PK ko'rsatkichlaridagi ushbu buzilishlar bachadon miomasida jigar monooxygenaza tizimi (MOS) funksional holatining susayganligini yaqqol ko'rsatadi. Antipirin oshqozon-ichak yo'lidan tez va to'liq so'riladi, organizmning barcha suyuq muhitlari bo'ylab bir tekis taqsimlanadi, to'qima hamda plazma oqsillari bilan past darajada bog'lanadi va asosan sitoxrom P-450 1,2,3 izoformlari ishtirokida to'liq metabolizatsiyaga uchraydi (14,15). Shu bois antipirin testi klinik amaliyotda MOS faoliyatini baholash uchun eng ishonchli, oddiy va informativ usullardan biri sifatida tan olingan.

MOS faoliyati past bo'lganida endogen moddalar, jumladan, gormonlarning oksidlanishi sekinlashadi, ularning organizm suyuqliklaridagi, ayniqsa qondagi kontsentratsiyasi ortadi, bu esa ularning nishon organlarga biologik ta'sirini kuchaytiradi. Mazkur holatni inobatga olgan holda, bachadon miomasiga chalingan ayollarda kuzatiladigan giperestrogenemiya

estrogenlarning biotransformatsiyasi susayishi va chiqarilishining sekinlashuvi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Natijada ularning endo- va miometriyadagi giperplaziyani kuchaytiruvchi ta'siri ortadi. Ehtimol, aynan shu omil

bachadon miomasi rivojlanishining turli metabolik buzilishlar bilan kechishiga sabab bo'ladi (6).

1-jadval

Bachadon miomasi bo'lgan bemorlarda Kobavit qo'shilgan kompleks davolashning antipirinning farmakokinetik ko'rsatkichlariga ta'siri

Guruhlar	T $\frac{1}{2}$, h	aVd ml/kg	MCR ml/kg.h	k _{el} h ⁻¹	AUS, mkg/min. ml
Sog'lom	9,0 ± 0,86	536,9 ± 75,8	40,8 ± 2,59	0,08066 ± 0,00772	250,8 ± 17,7
Bachadon miomasi	18,7 ± 1,0*	592,9 ± 25,3	23,2 ± 1,19*	0,04038 ± 0,00222*	473,1 ± 35,6*
Davolash dan keyin	16,0 ± 0,93*	490,7 ± 38,8 [#]	22,0 ± 2,01*	0,04540 ± 0,00346*	491,9 ± 43,9*
	12,0 ± 0,92* [#]	584,1 ± 57,7	36,8 ± 4,79 [#]	— 0,05833 ± 0,00457* [#]	319,0 ± 33,0 [#]

Eslatma: * — sog'lom odamlarga nisbatan statistik jihatdan ishonchli farqlar.

— klinikaga yotqizilgandagi ko'rsatkichlarga nisbatan farqlar.

Shu sababli bachadonning benign giperplastik kasalliklari bo'lgan bemorlarni boshqarishda, ayniqsa, ekstragenital kasalliklar fonida kechayotgan metabolik buzilishlarni tuzatishga alohida e'tibor qaratish lozim. Bu esa ayollar reproduktiv tizimi nishon organlarida neoplastik jarayonlar rivojlanishining oldini olish uchun samarali choradir (3,4).

Olingan natijalar variatsion tahlili antipirinning PK ko'rsatkichlari ayrim bemorlarda keskin darajada buzilganini va guruh o'rtacha ko'rsatkichidan deyarli ikki baravar yuqori bo'lganini ko'rsatdi. Bular — bachadon miomasidan tashqari jigar va o'pka patologiyasi hamda turli darajadagi kamqonlikka ega bo'lgan bemorlar edi.

Ayrim ma'lumotlarga ko'ra, gormonoterapiyadan so'ng gepatobiliar tizim holati yaxshilanishi mumkin, ammo uning bir qator funksiyalari tiklanmay qoladi. Shu bois gormonoterapiya bilan bir qatorda

bachadonning benign giperplastik jarayonlari bo'lgan ayollarga hepatoprotektorlar tayinlash shart (7). Bundan tashqari, nosteroid dorilar qabul qilingan kunlarda ularning mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarini oldini olish maqsadida oshqozon-ichak-hepatik kompleks himoya vositalari qo'llash tavsiya etiladi (6).

Yuqoridagilarni inobatga olib, bachadon miomasida gormonoterapiya fonida kobavit qo'llanishining samaradorligi va uning MOS funksional holatiga ta'sirini o'rganish ilmiy-amaliy jihatdan katta qiziqish uyg'otdi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, gormonoterapiyadan so'ng antipirin PK ko'rsatkichlarida faqat tiklanishga moyillik kuzatildi, ammo sog'lom ayollar darajasiga nisbatan aniq buzilishlar saqlanib qoldi. T_{1/2} va S qiymatlari mos ravishda 77,5% va 96,1% ga oshgan, MCR esa 46,1% va 43,7% ga kamaygan. Ya'ni, gormonoterapiyadan so'ng dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan ham sezilarli statistik o'zgarish qayd etilmadi, hatto ayrim ko'rsatkichlar (MCR, S) yanada yomonlashdi. Demak, gormonoterapiya MOS funksional faolligini tiklovchi ta'sir

ko'rsatmaydi. Bu xulosa boshqa tadqiqotchilar ma'lumotlari bilan ham mos keladi (4,7).

Kobavit qo'shimcha ravishda qabul qilingan bemorlarda antipirin PK ko'rsatkichlaridagi buzilishlar mutlaqo boshqacha kechdi. T1/2 va S qiymatlari mos ravishda 25% va 35,1% ga kamaydi, MCR va Kel esa 67,3% va 28,5% ga oshdi. Bu kobavit qabul qilgan ayollarda antipirinning bir qator PK ko'rsatkichlari tiklanganini ko'rsatadi.

Shunday qilib, bachadon miomasi bo'lgan ayollarda sintetik progestinlar bilan birga kobavit qo'llanishi jigar MOS funksional faoliyatini tiklaydi, bu esa ksenobiotiklar va endogen biologik faol moddalar, xususan jinsiy gormonlar biotransformatsiyasida muhim ahamiyatga ega.

Mazkur xulosa kobavitning jigar faoliyatiga ijobiy ta'siri – xususan o't hosil bo'lishi (8), uglevodlar (11) va lipidlar (10) almashinuviga ta'siri haqidagi ilmiy ma'lumotlar bilan ham mos keladi. Jigar kasalliklarida mazkur kobalt koordinatsion birikmasi samaradorligi bo'yicha Essentiale va Silbor kabi mashhur hepatoprotektorlardan kam bo'lmagan.

Ehtimol, kobavit qo'llanganda uglevod, lipid va boshqa metabolik jarayonlarning tiklanishi aynan jigar MOS faoliyatining tiklanishi bilan bog'liq, chunki mazkur tizim ushbu jarayonlarda markaziy o'rin tutadi.

Antipirin farmakokinetikasini o'rganish natijalari shuni ko'rsatdiki, kobavitning MOS funksional faolligiga ijobiy ta'siri megistron bilan birgalikda qo'llanganda yanada yaqqol namoyon bo'lgan. Faqat sintetik progestinlar bilan davolangan guruhda antipirin PK buzilishi yuqori darajada saqlanib qoldi, ayniqsa narkolut qabul qilgan bemorlarda. Narkolut bemorlarning

aksariyatida fibromioma klinik ko'rinishlarini (hayz sikli, qon yo'qotish hajmi, hayz vaqtida og'riqlar va boshqalar) yaxshilagan bo'lsada, jigar faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatdi. Bu, ehtimol, dori vositasining sintetik jarayonlarni nafaqat tuxumdonlarda, balki boshqa organlarda, shu jumladan jigarda ham susaytiruvchi ta'siriga bog'liq. Shu sababli narkolut qo'llanganda jigar holatini muntazam monitoring qilish tavsiya etiladi (6,7).

Xulosa qilib aytganda, antipirin testi bilan baholangan MOS funksional faolligi bachadon miomasida sezilarli darajada pasayadi va sintetik progestinlar bilan davolash uni tiklamaydi. Biroq narkolut yoki ayniqsa megistron bilan birgalikda kobavit qo'llanishi jigar detoksikatsiya imkoniyatlarini tiklaydi va kasallik kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Shuni ham ta'kidlash kerakki, kobavit qo'llash fonida endo- va ekzogen kimyoviy moddalar biotransformatsiyasi va kon'yugatsiyasi tiklanishi jinsiy gormonlar almashinuvi faollashuviga olib keladi, bu esa bachadon miomasi rivojlanish patogenezining asosiy bo'g'iniga ta'sir qiladi.

Xulosa

Bachadon miomasida monooxygenaza tizimining (MOS) funksional holati yaqqol darajada susaygan bo'ladi.

Sintetik progestinlar bilan davolash MOS faoliyatidagi buzilishlarni bartaraf etmaydi.

Bachadon miomasida jigar detoksikatsiya funksiyasi buzilishlarini tuzatishda kobavit tanlov preparati (dori vositasi) hisoblanadi.

Bachadon miomasini konservativ davolash samaradorligini oshirish maqsadida sintetik progestinlarni kobavit bilan birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Áãëíããã Î.À. Îãîñòè â èíîñãðãàðèãîñî èã÷ãíèè ìèñî // *Жіночий лікар*, pp. 14–18.
2. Çàèãèããã Я.З., Гулиева Л.Н. Лечение пациенток с миомой матки в период менопаузального перехода // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(1): 32–38.
3. Áããèãããîãã Á.Ð., Îããããèãèãã Á.À., Îðèèãîñèãý Á.Í. Îãîñãðãàðèãîñî èã÷ãíèè ìàðèè // *Медицинский совет*. 2019;(7): 13–20.

4. Òí÷èââ Ã.Ô., Ääâüóíââ Á.Á. Ìèíâ ìàðèè: ñíàðáíáíúâ ìàðíâü èâ÷áíèý // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;(1): 47–58.
5. Ìææéèí È. Ìèíâ ìàðèè: èèàññèðèèèàðèý, æèááíñòèèà, ñíàðáíáíúâ ìàðíâü èâ÷áíèý // *Наука и инновации*. 2019;(10): 79–84.
6. Êáíðáìèðíââ Ç.Ð., Õíð÷èíâ Á.Ì., Æèáóèèâ Ò.Á. Ñòáðíèèáíúâ áíðííü, ìèíâ ìàðèè è ìàðóðáíèâ ðóíèèèè ìâ÷áíè: ìàðíáíáç è ìàðñíæðèèâü èâ÷áíèý // *Лечащий врач*. 2003;(10): 15–17.
7. Ìàðíóáíââ Á.È., Õíðíââ È.Ì., Ìðíðíââ Ð.Ñ. Êèðí÷íèé èìííèðàð ò áàðáè ðáííáâí áíçðáñà, ðíæèæèðñý ìò ìàððáè ñ áíáíèæ è òíâ ìðááíðèèáíèè ðáðáíèè ñ æèð÷áíèè èíááèèðà // *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2003;(1): 38–40.
8. Êàðèíâ Õ.É., Õíðçæíââ Ð.Ç., Õóððáââ È.Ð. Áèýíèâ áàðáðèâ è èíááèèðà ìà ìððíèæ÷áíèè ñòðèèð ñòðèèððò ìâ÷áíè ìðè ÷èñíæèíáðæüíí ððíè÷÷áíèè ááíàðèèðà // *Медицинский журнал Узбекистана*. 2004;(4): 178–180.
9. Burra H., Masier A. Dynamic tests to study liver function // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2004; 8: 19–21.
10. Õæèíâ Ç.Ç., Õóáæááððæââ Õ.È. Áèýíèâ æèñáèíçèâ ìà ìàðáíàððü ðàðíæíèèðàðèèè áíðèèðèâ ìðè ìððíí ðíèè÷÷áíèè ááíàðèèðà // *Фармацевтический журнал*. 2019;(1): 86–89.
11. ×áðíýè Ò.È., Èñèíæ÷ Á.Á., Èíèáíèèâ Ñ.È. Áèýíèâ ááíàðè÷áíèè ñèèíððèçíâ ááíâ CYP1A2 ìà CYP1A2÷çàèèñèíèèè ìàðáíèèçí áíðèèðèâ // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;151(4): 427–430.
12. ×óáíèèââ Á.Á., Çèááíèèâ È.Á. Õáíðèèðíáíèèâ ìàðèáíâ ñí ñòíàðíèè ìèèèèðàèüíèè ñíñíáííðèè ìâ÷áíè ìðè èáíàðíèè÷÷áíèèè ðíæèèðíóèíèè: ááâ èàðááíðèè ìàðèáíâ è ìàðèâü ñíðíàðèèçíèè ðáááèèèðàðèè // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(7): 35–38.