

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ В СТОМАТОЛОГИИ**

Н.А.Дземан

Кафедра стоматологии

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Ул. Зоологическая 1, Киев, Украина, 03057

В статье изложены основные результаты двадцатилетнего применения в стоматологической клинике украинского препарата нового поколения эндогенных регенераторных биологических иммуномодулирующих средств Эрбисола.

**Ключевые слова:** эрбисол, лечение генерализованного пародонтита, катарального гингивита, красного плоского лишая, хронического рецидивирующего афтозного стоматита, рецидивирующей многоформной экссудативной эритемы, рецидивирующего простого герпеса слизистой полости рта и красной каймы губ.

В 1994 году закончился длинный путь научного поиска, экспериментальных и клинических испытаний Эрбисола - препарата нового поколения эндогенных регенераторных биологических иммуномодулирующих средств. В этом году он получил официальное признание[1,21]. И на сегодняшний день в клинической практике широко применяются три препарата класса ЭРБИСОЛ® - “ЭРБИСОЛ”, “Экстра ЭРБИСОЛ” и “ЭРБИСОЛ УЛЬТРАФарм”. Клиницисты давно испытывали потребность в препарате с такими широкими возможностями. Это обусловлено в первую очередь тем, что в патогенезе большинства заболеваний ведущую роль играют дезинтеграционные и дезадаптивные процессы к которым у человека отсутствуют генетически детерминированные механизмы адаптации в силу отсутствия надлежащего периода эволюционного взаимодействия. В результате такие процессы реализуют свое патологическое влияние прежде всего путем снижения резистентности и репаративно-регенерационных возможностей органов и тканей. Во-вторых, это особая актуальность адекватной коррекции иммунологических нарушений в клинической практике. Поэтому новый препарат Эрбисол, имея такой спектр свойств, дает возможность избежать полипрагмазии при такого рода нарушениях [3,11].

Начало экспериментальным исследованиям, которые дали возможность создать этот препарат, положило изучение загадочного процесса регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии. Оказалось, что на следующий день регенерирует до 80% изъятой массы органа. Тщательное изучение влияния иммунной системы на этот процесс позволило выявить антигены, которые способны активировать макрофаги. Этими антигенами оказались гликопротеиновые комплексы мембран гепатоцитов. Дальнейшие исследования установили, что именно углеводная часть этих антигенов есть "маркером физиологического состояния клетки". Биотехнологическое решение проблемы получения таких маркеров путем гидролиза компонентов морфоплазмы и гликокаликса клеток эмбриональной ткани животных запатентованы А.Н.Николаенком [4, 21].

Экспериментальными исследованиями доказано, что Эрбисол не имеет токсического влияния при энтеральном, парэнтеральном и дермальном введении на протяжении шести месяцев. Соответственно критериям ЛД<sub>50</sub> он относится к IV-го класса безопасным препаратам (больше 20 000 мг/кг). Эрбисол не имеет кумулятивных свойств, алергизирующего, канцерогенного и тератогенного эффектов. При этом Эрбисолу присуще выраженное противовоспалительное действие, мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты. Иммуномодулирующее действие препарата опосредовано повышением активности макрофагов, N-, T-киллеров и T-хелперов. В зависимости от исходного иммунного статуса организма Эрбисол корректирует активность T-супрессоров, B-лимфоцитов и других составных гуморального и клеточного иммунитета. Препарат индуцирует синтез интерферонов и фактора некроза опухолей. Вышеуказанные особенности Эрбисола являются основой его лечебного действия.

Согласно литературным данным Эрбисол применяют при лечении больных с хроническими заболеваниями печени [7,20], эрозивными и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны [11, 15]. В литературе есть сообщения о применении Эрбисола при заболеваниях слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта [6, 19, 22, 23]. Этими исследованиями установлено положительное влияние препарата в комплексном лечении больных с рецидивирующими поражениями слизистой полости рта, при вирусных поражениях, при красном плоском лишае и поражениях слизистой у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы.

Начиная с 1994 года нами проведены детальные исследования относительно возможности применения Эрбисола для лечения заболеваний пародонта. Было изучено влияние препарата на состояние тканей пародонта у разных категорий больных. В частности проведено клиническое обследование и лечение группы из 111 больных с генерализованным пародонтитом. Анализ результатов проведенного комплексного исследования данной группы больных показал, что дистрофически-воспалительный процесс в пародонте развивается на фоне значительных изменений резистентности и реактивности тканей пародонта и организма в целом. Почти у 70% пациентов выявлена острая или хроническая разновидность общеадаптивной реакции стресса, неполноценные реакции тренировки и активации низких уровней реактивности. Среди этих пациентов была выделена группа из 37 больных у которых пародонтит развивался на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Наличие у пациентов фонового заболевания язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки значительно ухудшает состояние общеадаптивных реакций организма. Стрессовые реакции и неполноценные реакции тренировки выявлены более чем у 80% больных этой категории. Только у 16% пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне язвенной болезни выявлены полноценные общеадаптивные реакции средних и высоких уровней реактивности. Одновременно у них было также выявлено снижение иммунологической реактивности, центральным звеном которой было количественное снижение субпопуляции T-хелперов. Такое состояние данной группы пациентов предопределяет необходимость разработки способов его

коррекции, так как применением общепринятых методик терапии достичь у них нормализации общего состояния не удастся.

Анализ данных литературы, посвященной проблеме поиска средств и методов лечения генерализованного пародонтита, нормализующих прежде всего состояние общей резистентности организма, репаративные и регенераторные возможности тканей пародонта, позволил установить следующее. Экспериментальными и клиническими исследованиями уже доказано, что Эрбисол является эффективным средством активации репаративно-регенераторных процессов и неспецифического иммунитета, способствует угнетению воспалительных процессов и восстановлению функциональной активности органов и тканей, имеет мембраностабилизирующие и антиоксидантные свойства. Поскольку препарат есть гидролизатом клеточных мембран эмбриональной ткани и к его основным действующим компонентам относятся низкомолекулярные пептиды, гликопептиды, гликолипиды и аминокислоты, отсутствует аллергизирующий эффект. Эти данные и послужили основой для осуществления апробации и использования нового оригинального отечественного препарата Эрбисола в лечении генерализованного пародонтита.

Была разработана методика лечения, которая защищена патентами: "Засіб для лікування уражень слизової травного тракту" и "Спосіб консервативного лікування генералізованого пародонтиту". Широкие терапевтические свойства эрбисола явились основой для применения его в медикаментозной терапии генерализованного пародонтита. Для местного лечения антибактериальные средства использовали ограничено. Учитывая значительные нарушения общего состояния больных с фоновым заболеванием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки Эрбисол у них применяли также для общего лечения путем парэнтеральных инъекций. Проведенные наблюдения в ближайшие и отдаленные сроки показали значительную эффективность использования Эрбисола для комплексного лечения генерализованного пародонтита. Стадия стабилизации дистрофически-воспалительного процесса в пародонте в зависимости от характера сформированной группы была достигнута у 80-90% пациентов. Применение Эрбисола приводило к нормализации общего состояния пациентов. У больных с генерализованным пародонтитом полноценные реакции из саногенетическим потенциалом были восстановлены у 84% пациентов, а стресс-реакции у них полностью отсутствовали. Отмечалась положительная динамика нормализации состояния клеточного иммунитета. Уровень иммунологической реактивности повышался и достигал практически нормального уровня.

Проведенные клинические наблюдения убедительно продемонстрировали, что применение Эрбисола в комплексном лечении больных с генерализованным пародонтитом благоприятно влияет на состояние тканей пародонта. Согласно нашим данным в комплексном лечении такой категории пациентов рекомендуется комбинированное (местное и общее) применение Эрбисола курсом 10 сеансов. Эрбисол использовали в виде парэнтеральных инъекций по 2 мл ежедневно в течение 20 дней и начиная с 4-го дня местно в виде инстилляций или аппликаций смеси из сорбентом силлард курсом лечения 10 сеансов. Показаниями для общего применения Эрбисола

были нарушения общеадаптационных реакций организма. Эффективность местного применения Эрбисола у больных генерализованным пародонтитом может быть повышена при введении его путем электрофореза и ультрафонофореза в ткани пародонта. Перед проведением лечения выясняется отсутствие у пациента заболеваний сердечно-сосудистой системы и других противопоказаний и при стихании признаков воспаления вводили Эрбисол физиотерапевтическими методами в ткани пародонта. С помощью аппарата «Гр-1» Эрбисол вводится с положительного электрода, сила тока 2-3 мА. На десну накладывается марлевая салфетка, смоченная раствором Эрбисола. Длительность процедуры 10-15 минут. Ультрафонофорез проводится с помощью аппарата «Ультразвук Т5». Частота озвучивания 800 кГц, мощность 0,2-0,6вт/см. Длительность процедуры 7-10 минут, на курс лечения 5-7 процедур. После сеанса электрофореза или ультрафонофореза для пролонгирования действия Эрбисола на десну накладывается быстротвердеющая повязка. При лечении больных генерализованным пародонтитом на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки рекомендуется (после консультации с терапевтом) внутримышечное введение Эрбисола по 2 мл два раза в день на протяжении 10-20 дней, что благоприятно влияет на течение сопутствующего заболевания желудочно-кишечного тракта. Убедительными есть и преимущества комбинированного (местного и общего) применения Эрбисола. При этом его положительное влияние реализуется за счет выраженного системного влияния и непосредственной нормализации резистентности и репаративно-регенераторных процессов в тканях пародонта.

Таким образом, использование Эрбисола в комплексном лечении генерализованного пародонтита практически позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку, что на сегодняшний день (учитывая аллергологический статус большинства пациентов) является очень важным фактором. Удлиняется (при условии диспансерного наблюдения) продолжительность стадии стабилизации патологического процесса в тканях пародонта и уменьшается количество побочных эффектов лечения и неблагоприятных последствий (абсцедирования, удаление зубов и т.п.). Клиническая практика свидетельствует, что возникновение последних всегда связано с ухудшением общего состояния организма больных. Курсовое применение Эрбисола, которое назначали врачи-терапевты позитивно влияло на общее состояние и иммунологическую систему организма больных. Сравнительно с контрольной группой применение Эрбисола дает возможность получить более эффективный (а в подгруппе больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки полный на уровне основной группы) результат лечения генерализованного пародонтита. Это способствует повышению эффективности лечения этого заболевания и позволяет значительно уменьшить медикаментозную нагрузку на организм больных и сократить количество посещений ими стоматологического кабинета. Полученные результаты показывают выраженную клиническую эффективность Эрбисола в лечении генерализованного пародонтита.

У подростков с воспалительными (катаральный гингивит) и дистрофически-воспалительными (генерализованный пародонтит) заболеваниями пародонта было изучено (В.Г.Жирова, 2002) состояние систем

гемостаза, клеточного и гуморального иммунитета и перекисного окисления липидов. Был выявлен рост изменений коагулограммы у подростков по мере роста тяжести воспалительных и дистрофически-воспалительных изменений в тканях пародонта. У больных с гингивитами выявленные предпосылки к возникновению хронической формы тромбгеморрагического синдрома. При генерализованном пародонтите на смену гиперкоагуляции приходит гипокоагуляция. Изменения иммунной системы выражены в образовании компонентов гиперчувствительности замедленного типа со снижением концентрации всех классов иммуноглобулинов. У больных генерализованным пародонтитом, на фоне гиперплазии щитовидной железы, отмечается еще более тяжелое поражение систем клеточного и гуморального иммунитета. Цитохимические показатели и показатели общих липидов в мембранах эритроцитов снижались. Уменьшается активность ряда ферментов, которые характеризуют состояние перекисного окисления липидов. Выявленные нарушения систем гемостаза, клеточного и гуморального иммунитета, антиоксидантной защиты необходимо корректировать при проведении лечения. Поэтому перспективным было применение в комплексном лечении заболеваний пародонта у подростков эндогенного биологического иммуномодулятора Эрбисола. Был разработан "Склад для лікування генералізованого пародонтиту" на который получен патент Украины. Подросткам с генерализованным пародонтитом на фоне гиперплазии щитовидной железы Эрбисол назначали в инъекциях на протяжении 10 дней.

Положительный клинический эффект лечения хронического катарального гингивита был получен у 100% детей с катаральным гингивитом, 97% с локализованным пародонтитом (В.Г.Жирова, 2000-2002). В группе детей больных генерализованным пародонтитом на фоне гиперплазии щитовидной железы стабилизация дистрофически-воспалительного процесса в пародонте была достигнута у 90% подростков. Под влиянием курса лечения с использованием Эрбисола у детей нормализовались показатели системы гемостаза крови, иммунной системы: клеточного и гуморального иммунитета, усиливалась функциональная активность Т-лимфоцитов. Повышалась активность ряда ферментов, которые характеризуют состояние перекисного окисления липидов. Полученные результаты расширяют сведения о терапевтической активности Эрбисола. Показано его нормализующее влияние на нарушение разных систем (гемостаза, иммунной системы, перекисного окисления липидов) организма что свидетельствует о наличии у него иммуномодулирующих и антиоксидантных свойств (Н.Ф.Данилевский и соавт., 2003).

Нарушение состояния иммунной системы, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты отмечается при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. В частности у больных красным плоским лишаем выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями иммунной системы, неспецифическими факторами защиты полости рта, показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. На фоне таких значительных общих изменений организма у этих больных часто возникают эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта. Характерной особенностью таких поражений является продолжительное течение и

значительная трудность при их лечении. Особенно значительные эти изменения выявлены у больных на фоне инсулинозависимого сахарного диабета (Е.И.Васильченко, 2002). Для этих больных характерно повышение активности процессов перекисного окисления липидов по данным роста его продуктов и субстратов, прогрессирующее угнетение антиоксидантной защиты в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки полости рта и степени компенсации сахарного диабета. Поэтому при лечении таких поражений слизистой оболочки полости рта на фоне значительных нарушений разных систем организма целесообразным было использование Эрбисола. Был разработан комплекс для лечения эрозивно-язвенных форм красного плоского лишая (патент Украины "Спосіб лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота") с введением его в ткани слизистой оболочки путем одновременного объединения с методом контрастной гипогипертермии.

Полученные результаты лечения свидетельствовали об эффективности предложенной схемы комплексного лечения эрозивно-язвенных форм красного плоского лишая у больных сахарным диабетом (А.В.Борисенко и соавт., 2002). Применение Эрбисола позволило достичь нормализации и стойкой стабилизации клеточных, иммунологических и биохимических показателей у больных красным плоским лишаем на фоне сахарного диабета. Достигнута нормализация метаболических процессов в тканях слизистой оболочки полости рта, уменьшение воспалительных изменений, улучшение процессов репаративной регенерации за счет антиоксидантного, иммуномодулирующего, репаративного, ангиопротекторного влияния данного препарата (Е.И.Васильченко, 2002).

На фоне значительных изменений общего состояния у таких больных красным плоским лишаем часто развиваются проявления кандидоза слизистой оболочки полости рта разной локализации. В комплексном лечении таких поражений необходимо, в первую очередь, нормализовать нарушения разных систем защиты ротовой полости. Использование Эрбисола в лечении кандидоза у этих пациентов позволяет достичь значительной эффективности лечения этих распространенных поражений слизистой рта (Н.Ф.Данилевский и соавт., 2001).

Была изучена клиничко-иммунологическая эффективность Эрбисола у больных с хроническими рецидивирующими заболеваниями слизистой оболочки полости рта (А.М.Заверная и соавт., 1997). Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности включения Эрбисола в комплексное лечение больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, рецидивирующей многоформной экссудативной эритемой и эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами красного плоского лишая. Положительный лечебный эффект был достигнут более чем у половины больных, резистентных к общепринятой терапии.

Нарушение разных факторов защиты слизистой оболочки полости рта играет значительную роль также и в возникновении разных инфекционных заболеваний слизистой оболочки полости рта. В частности при вирусных герпетических поражениях слизистой рта и красной каймы губ отмечены довольно значительные нарушения состояния иммунологических показателей полости рта и организма больных в целом (А.В.Борисенко, Р.А.Регурецкая,

2006). После проведенного лечения препаратом Эрбисол УЛЬТРАфарм у больных из рецидивирующим простым герпесом слизистой полости рта и красной каймы губ улучшались показатели клеточного и гуморального звеньев иммунологической реактивности. Повышалось абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, нормализовался регуляторный индекс. Увеличилось содержание Ig, уменьшилось количество циркулирующих иммунных комплексов. Применение Эрбисола в комплексном лечении герпетических поражений слизистой оболочки рта позволяет достичь эффективных и продолжительных результатов лечения. Это разрешает предположить наличие у Эрбисола также определенного противовирусного действия и расширить границы использования препарата.

Таким образом, вышеизложенное дает возможность констатировать, что в арсенале стоматолога появился новый эффективный препарат системного действия - Эрбисол. На сегодняшний день разработаны и введены в практику схемы его применения в комплексной терапии больных из заболеваниями пародонта (генерализованный пародонтит), хронические рецидивирующие заболевания и вирусные поражения слизистой оболочки полости рта. Особенно важным есть то, что Эрбисол уже нашел свое место и является общепризнанным препаратом в лечении больных с соматической патологией, которая часто есть фоновой при вышеуказанных стоматологических заболеваниях. Выраженное положительное системное влияние препарата предопределяет как эффективность применения Эрбисола и Эрбисол УЛЬТРАфарма в терапевтической стоматологии уже сегодня, так и возможности широкого использования в хирургической стоматологии Экстра Эрбисола в будущем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко А.В., Дзедман Н.А. Застосування препарату ербісолу у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит//Вісник стоматології. – 1997. - №1. – С. 68-71.
2. Борисенко А.В., Васильченко Е.И., Дзедман Н.А., Лещук Г.Ф. Применение Эрбисола в терапии эрозивно-язвенных форм красного плоского лишая//Современная стоматология. – 2002. - № 1. – С. 48-49.
3. Борисенко А.В., Гужевська Н.С., Дзедман Н.А., Жирова В.Г., Коленко Ю.Г., Ліновицька О.В. Особливості антибактеріальної терапії у хворих на генералізований пародонтит//X Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств. – Чернівці, 2004. – С.536.
4. Борисенко А.В., Регурецька Р.А. Вплив препарату «Ербісол» на показники імунологічної реактивності у хвори рецидивуючим простим герпесом слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і губ// Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. – 2006. - № 2. – С. 115-118.
5. Борисенко А.В., Регурецька Р.А. Клініко-імунологічні особливості перебігу рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ у осіб молодого віку// Современная стоматология. – 2006. - № 3. – С. 57-59.
6. Борисенко А.В., Данченко А.Н. Можливості і перспективи застосування препарату "Ербісол" в терапевтичній стоматології // Новый украинский препарат Эрбисол. – К., 1994. – С. 22–23.

7. Вовк А.Д., Громашевская Л.Л., Татьянаенко Н.В. Опыт лечения Эрбисолом больных вирусным гепатитом В // Новый украинский препарат Эрбисол. – К., 1994. – С. 12–14.
8. Васильченко О.І. Особливості клінічного перебігу та лікування червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: Автореф. дис....канд. мед. наук. - Київ, 2002. - 20 с.
9. Данилевский Н.Ф., Сидельникова Л.Ф., Васильченко Е.И., Лукашевич М.Б. Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных с иммунодефицитными состояниями//Український стоматологічний альманах. – 2001. - № 6. – С. 37-40.
10. Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політун А.М., Сідельникова Л.Ф., Гужевська Н.С., Дзедман Н.А., Жирова В.Г., Коленко Ю.Г., Колесова Н.В., Ліновіцька О.В. Особливості перебігу та комплексного лікування генералізованого пародонтиту з урахуванням стану мікробіоценозу пародонтальних кишень та імунної системи//Вісник стоматології. – 2003. - № 1.- С. 59-65.
11. Дзедман М.И. Пятилетний опыт применения препарата Эрбисол в гастроэнтерологической практике // Фармакологічний вісник. – 2000. – №1. – С. 25–27.
12. Дзедман Н.А. Вплив препарату ербісол на стан слизової ротової порожнини у хворих з генералізованим пародонтитом на фоні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки//Український науково-медичний молодіжний журнал. – 1994. - № 2-3. – С. 68-69.
13. Дзедман Н.А. Корекція порушень загальноадаптивних реакцій організму у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту//Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 50-55.
14. Дзедман Н.А. Корекція порушень загальноадаптивних реакцій організму у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: Автореф. дис....канд. мед. наук. - Київ, 2005. - 20 с.
15. Деякі аспекти застосування препарату Ербісол в гастроентерологічній клініці / А.С. Свінцицький, К.М. Ревенок, Н.П. Козак та ін. // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні питання ураження внутрішніх органів та їх зв’язок із наслідками аварії на ЧАЕС. Особливості перебігу захворювань у працівників річкового флоту”. – К., 1999. – С. 65–66.
16. Жирова В.Г. Использование антиоксидантной терапии в лечении больных гингивитом на фоне сопутствующих заболеваний//Вісник стоматології. – 2000. - № 5. – С. 96-97.
17. Жирова В.Г. Влияние антиоксидантной терапии «Эрбисолом» на показатели протеолитической активности нейтрофильных лейкоцитов крови больных гингивитом//Современная стоматология. – 2001. - № 1. – С. 34-36.
18. Жирова В.Г. Порушення систем гемостазу, клітинного і гуморального імунітету при запальних і дистрофічно-запальних захворюваннях пародонта у підлітків та їх корекція у комплексному лікуванні: Автореф. дис....канд. мед. наук. - Київ, 2002. - 20 с.
19. Клинико-иммунологическая эффективность биологического препарата "Эрбисол" у больных хроническими рецидивирующими заболеваниями слизистой оболочки полости рта / А.М. Заверная, И.А. Головня, С.П. Коломиец и др. // Вісник стоматології. – 1997. – № 3 (15). – С. 330–332.
20. Клинико-иммунологическая эффективность нового лекарственного препарата “Эрбисол” у больных хроническим гепатитом / Бычкова Н.Г., Шипулин В.П., Фомина А.А. и др.. // Лікарська справа. Врачебное дело. – 1998. – №3–4. – С. 65–67.
21. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “Эрбисол” // Фармакологічний вісник. – 1998. – №6. – С. 69–74.



22. Применение эрбисола в терапии эрозивно-язвенных форм красного плоского лишая / А.В. Борисенко, Е.И. Васильченко, Н.А. Дземан, Г.Ф. Лещук // Современная стоматология. – 2000. – № 2 (10). – С. 48–49.

23. Свінціцький А.С., Борисенко А.В., Дземан Н.А. Застосування нового вітчизняного препарату Ербісол у лікуванні хворих з поєднаною патологією гастродуоденальної зони та ротової порожнини // Матеріали симпозиуму “Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих”. – Чернівці, 1996.– С. 296.