



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ

Хен Д.Н.<sup>1</sup>, Касимова Г.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан

**Аннотация.** Несмотря на значительные успехи в области материаловедения и улучшения качества изготовления зубных протезов, различные авторы отмечают у пациентов жалобы на их непереносимость от 0,6 до 12. Наряду с осложнениями в полости рта патологические процессы могут отмечаться и в других органах и системах. Важным патогенетическим моментом развития непереносимости зубных протезов является изменение биохимического состава ротовой жидкости, гомеостаз которой изменяется даже при пользовании зубными. **Целью** исследования явилась оценка особенностей изменений интегральных лейкоцитарных индексов, у больных частичной вторичной адентией после зубного протезирования. **Материал и методы исследования.** Было обследовано 27 больных с частичной вторичной адентией находящихся на амбулаторном лечении. Из них женщин было 15 (55,5%), мужчин - 12 (44,4%). Средний возраст больных составил 44,3±0,69 лет. Всем больным, было проведено замещение дефектов зубных рядов мостовидными зубными протезами. Одновременно с проведением стоматологических исследований для оценки уровня эндогенной интоксикации (ЭИ) нами был использован ряд интегральных математических индексов. До и после протезирования осуществляли сбор смешанной слюны объемом 2-3 капли на предметное стекло для определения лейкограммы и интегральных математических индексов. **Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что в смешанной слюне до протезирования у обследуемых лиц отмечено увеличение в долевом отношении количества эпителиальных клеток и эозинофилов. Повышение содержания эпителиальных клеток, видимо, обусловлено усиленным апоптозом или некрозом слизистой ротовой полости за счет изменения реологических свойств слюны, механического повреждения и изменения количества функционально активных клеточных органелл, имеющихся у здоровых лиц. **Заключение.** После протезирования отмечается снижение эндогенной интоксикации организма, остроты воспалительного процесса, изменения соотношения мигрирующих клеток в ротовой полости, уменьшение индекса аллергии, улучшение гигиенического состояния тканей ротовой полости.

**Ключевые слова:** непереносимость металлических включений, биохимический состав ротовой жидкости, элементы крови, интегральные лейкоцитарные индексы.

### Для цитирования:

Хен Д.Н., Касимова Г.В. Использование интегральных лейкоцитарных индексов в диагностике непереносимости металлических включений. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2022;1(2):174–179. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2022.1.2.028>

## THE USE OF INTEGRAL LEUKOCYTE INDICATORS IN THE DIAGNOSIS OF INTOLERANCE TO METALLIC INCLUSIONS

Khen D.N.<sup>1</sup>, Kasimova G.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

**Abstract. Background:** Despite significant advances in the field of materials science and improvement of the quality of manufacturing dentures, various authors note patients with complaints of intolerance from 0.6 to 12%. Along with complications in the oral cavity, pathological processes can also occur in other organs and systems. An important pathogenetic moment in the development of intolerance to dentures is a change in the biochemical composition of the oral fluid, the homeostasis of which changes even when using toothpastes. **The aim** of study was to evaluate the features of changes in integral leukocyte indices in patients with partial secondary adentia after dental prosthetics. **Material and methods.** 27 patients with partial secondary adentia under going outpatient treatment were examined. Of these, there were 15 women (55.5%), 12 men (44.4%). The average age of the patients was 44.3±0.69 years. All patients were replaced with dental row defects with bridge-shaped dentures. Simultaneously with the dental studies, we used a number of integral mathematical indices to assess the level of endogenous intoxication (EI). Before and after prosthetics, mixed saliva with a volume of 2-3 drops was collected on a slide to determine the leukogram and integral mathematical indices. **Results.** The analysis of the obtained results showed that in the mixed saliva before prosthetics in the examined persons there was an increase in the proportion of the number of epithelial cells and eosinophils. The increase in the content of epithelial cells is probably due to increased apoptosis or necrosis of the oral mucosa due to changes in the rheological properties of saliva, mechanical damage and changes in the number of functionally active cellular organelles present in healthy individuals with preserved dental system. **Conclusion.** After prosthetics, there is a decrease in endogenous intoxication of the body, the severity of the inflammatory process, changes in the ratio of migrating cells in the oral cavity, a decrease in the allergy index, and an improvement in the hygienic condition of oral tissues.

**Keywords:** connective tissue, connective tissue dysplasia, prevalence of caries, periodontal disease, dentoalveolar system.

### For citation:

Khen D.N., Kasimova G.V. The use of integral leukocyte indicators in the diagnosis of intolerance to metallic inclusions. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2022;1(2):174–179. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2022.1.2.028>

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Полость рта – это сложная биологическая среда, характеризующаяся многообразием процессов, в основе которых лежат электрохимические явления, протекающие в её тканях и на границе тканей с ротовой жидкостью [2, 3, 13].

Известно, что в результате коррозии или при наличии дефектов (сколов и др.), находящиеся во рту металлические конструкции зубных протезов, соприкасаясь со слюной, теряют свои основные свойства – уменьшается их прочность, пластичность и другие качества. В полости рта появляются оксиды металлов, которые неблагоприятно воздействуют на СОПР и организм больного [3, 4, 16].

На сегодняшний день, в ортопедической стоматологии используется широкий круг материалов при изготовлении зубных протезов. К их числу относятся нержавеющая сталь, КХС, фарфор, пластмассы и их комбинации. Выбор материала, используемого при протезировании больного, определяется врачом в зависимости от планируемой конструкции зубного протеза. Несмотря на значительные успехи в области материаловедения и улучшения качества изготовления зубных протезов, различные авторы отмечают у пациентов жалобы на их непереносимость от 0,6 до 12% [1, 5].

Объективные проявления непереносимости металлических включений могут быть самыми разнообразными. Отмечена определенная связь между металлическими зубными протезами и различными патологическими состояниями слизистой оболочки [2, 6, 7, 11, 14, 17, 19]. Наряду с осложнениями в полости рта патологические процессы могут отмечаться и в других органах и системах. Важным патогенетическим моментом развития непереносимости зубных протезов является изменение биохимического состава ротовой жидкости, гомеостаз которой изменяется даже при пользовании зубными пастами [2, 18].

Исследование интегральных лейкоцитарных индексов позволяет оценить состояние неспецифической реактивности организма, а также интенсивность и характер воспалительного процесса [8, 9, 10, 12]. При этом, метод имеет следующие преимущества: простота математических расчетов, невысокая стоимость, быстрота проведения исследования, при этом данный анализ может выполнить любая лаборатория стационара [10].

**Целью** нашего исследования явилась оценка особенностей изменений интегральных лейко-

цитарных индексов, у больных с частичной вторичной адентией после зубного протезирования.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 27 больных с частичной вторичной адентией, находящихся на амбулаторном лечении. Из них женщин было 15 (55,5%), мужчин - 12 (44,4%). Средний возраст больных составил 44,3±0,69 лет. Всем больным, было проведено замещение дефектов зубных рядов мостовидными зубными протезами.

Одновременно с проведением стоматологических исследований для оценки уровня эндогенной интоксикации (ЭИ) нами был использован ряд интегральных математических индексов [12, 18]. До и после протезирования осуществляли сбор смешанной слюны объемом 2-3 капли на предметное стекло для определения лейкограммы и интегральных математических индексов.

На основе анализа показателей ротовой жидкости определяли следующие интегральные индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа, характеризующий степень выраженности ЭИ; лейкоцитарный индекс (ЛИ), отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы; индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), повышение которого свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности; лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), позволяющий дифференцировать ауто- и инфекционную интоксикацию; индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), отражающий соотношение клеток неспецифической и специфической защиты; индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), по его изменению можно судить о соотношении компонентов микро- и макрофагальной системы; индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), отражающий взаимоотношение аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса; индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), ориентировочно отражающий соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

Расчет коэффициентов, отражающих местный иммунитет.

Для оценки течения патологического процесса нами проводилось цитологическое исследование с верификацией клеток содержимого в смешанной слюне: эпителиальные клетки, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты,

моноциты, лимфоциты и др. На основе анализа смешанной слюны для получения представления о клеточной кооперации рассчитывали коэффициенты, отражающие местный иммунитет [14, 17].

К нейт/эпит – отношение процентного содержания нейтрофильных лейкоцитов к процентному содержанию др. клеток: лимфоцитов, базофилов, тучных клеток, эпителиальных клеток и др., отражает степень воспалительной реакции.

К эоз/эпит – отношение процентного содержания эозинофильных лейкоцитов к процентному содержанию других мигрирующих клеток – эпителиальных клеток, косвенно свидетельствует о выраженности гуморального звена воспалительных реакций.

К нейт/эоз – соотношение процентного содержания нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, является косвенным показателем аллергизации.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Достоверность различий в значениях параметров определяли по критериям t-Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлена взаимосвязь между реологическими свойствами крови и слюны. Кратковременные и незначительные изменения клеточного состава смешанной слюны обусловлены своеобразным патологическим состоянием в ротовой полости, что может отразиться на трофике слизистой, ее защитной системе, степени регенерации и тем самым указать пути коррекции данного состояния [2, 10, 12, 20].

Проведенный анализ интегральных показателей клеток содержимого в смешанной слюне у лиц, пользующихся несъемными протезами, в различные сроки после протезирования показал разнонаправленность изучаемых показателей слюны.

Анализ полученных результатов показал, что в смешанной слюне до протезирования у обследуемых лиц, отмечено увеличение в долевого отношении количества эпителиальных клеток и эозинофилов. Повышение содержания эпителиальных клеток, видимо, обусловлено усиленным апоптозом или некрозом слизистой ротовой полости за счет изменения реологических свойств

слюны, механического повреждения и изменения количества функционально активных клеточных органелл, имеющихся у здоровых лиц с сохранившейся зубочелюстной системой. Наряду с секреторным иммуноглобулином класса, увеличение количества эозинофилов — это естественная реакция защитной системы полости рта.

В первые дни, после протезирования несъемными протезами из нержавеющей стали, исследуемая картина в смешанной слюне изменяется. Характерной особенностью ее является активация местной воспалительной реакции, которая постепенно снижается к 28 дню.

Повышение аллергического фона, обусловленное увеличением уровня эозинофилов, также снижается к концу месяца.

При замещении дефектов зубных рядов, протезами из металлокерамики мы наблюдаем схожую динамику, но у этого контингента обследуемых лиц повышение аллергического фона, обусловленного повышением уровня эозинофилов, не наблюдается.

Таким образом, можно утверждать, что металлокерамические зубные протезы, не вызывает аллергизацию, и не истощают иммунно-защитную систему слизистой оболочки ротовой полости. У обследуемых лиц, до протезирования наблюдается активация апоптических или некротических процессов слизистой, приводящих к выбросу в ротовую полость пептидов различной молекулярной массы, что ведет к повышению уровня пептидов среднемолекулярной массы. Данное состояние приводит к сдвигу pH слюны в кислую сторону, видимо обусловленному активацией ферментных систем лизосом, преимущественно кислой фосфатазы.

Результаты вычислений интегральных гематологических индексов для каждой группы до и после протезирования и в различные сроки пользования зубными протезами представлены в таблице 1.

Анализ изменений интегральных показателей у обследуемых лиц до протезирования показал статистически значимые различия по сравнению с показателями контроля во всех расчетных показателях, кроме ИСЛЭ. В вышеуказанных 7 расчетных показателях наблюдались разнонаправленные статистически значимые изменения. При этом имело место нарушение иммунологической реактивности, повышение активности микрофагальной системы.

В первые сутки пользования зубными протезами

зами у обследуемых лиц отмечено нарастание интегральных показателей ротовой жидкости до максимальных значений при наложении зубных протезов (ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ). Согласно литературным данным увеличение показателей ЛИИ соответствует повышению уровня эндогенной интоксикации и активации процессов тканевого распада. Повышение ЛИИ связано с уменьшением количества эозинофилов, увеличением численности сегментоядерных форм лейкоцитов

и снижением числа лимфоцитов и моноцитов. В данной ситуации наблюдается также повышение скорости оседания эритроцитов.

С первого дня пользования зубными протезами наблюдается повышение активности макрофагальной системы, выражающееся в повышении количества моноцитов и эозинофилов (ИСНМ, ИСЛМ, ИСЛЭ).

Увеличение числа эозинофилов, имеющих дезинтоксикационную функциональную направ-

Таблица 1

**Интегральные лейкоцитарных индексы у больных до и после протезирования**

Показатель	Контроль n=15	До протезирования n=30	Сроки пользования зубными протезами		
			1 день	14 дней	28 дней
ЛИИ	0,89±0,07	1,24±0,11*	2,19±0,29*	1,64±0,19*	0,85±0,06
ЛИ	0,56±0,06	0,38±0,04*	0,21±0,03*^	0,35±0,04*	0,64±0,07^
ИСЛ	1,78±0,13	2,45±0,34	4,88±0,56*^	2,7±0,31*	1,63±0,27
ИЛГ	5,47±0,27	3,66±0,34*	1,93±0,27*^	3,29±0,44*	5,97±0,61^
ИСНЛ	1,8±0,16	2,7±0,13*	5,13±0,47*^	2,92±0,23*	1,6±0,11^
ИСНМ	63,0±5,8	23,3±1,21*	82,0±7,2*^	23,3±1,33*	59,0±4,7^
ИСЛМ	35,0±2,4	8,7±0,71*	16,0±0,87*^	8,0±0,78*	37,0±3,4^
ИСЛЭ	35,0±2,6	26,0±1,8*	16,0±1,2*^	8,0±0,78*^	12,3±0,78*^

**Примечание:** \* - достоверность различий (P<0,05) при сравнении с контролем; ^ - достоверность различий (P<0,05) при сравнении групп до и после протезирования.

ленность, а также лимфоцитов и моноцитов рассматривается как признак активации иммунитета.

По изменению ИСНМ можно оценивать соотношение компонентов микро- и макрофагальной системы. Нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми эффекторами синдрома системного воспалительного ответа. Снижение ИСНМ на 14 день после протезирования может свидетельствовать об активации системы специфической защиты.

Статистически значимое повышение ИСНМ может свидетельствовать об активации неспецифического воспалительного процесса.

По данным литературы ИСЛЭ ориентировочно отражает соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. В связи с его достоверным понижением на 14 день исследования при наложении протезов из нержавеющей стали, можно сделать вывод, что в этом случае имеет место нарушение иммунологической реактивности, сопровождающееся преобладанием процессов гиперчувствительности немедленного типа, тогда как на первые сутки

она в 3,5 раза была выше, что указывало на результат гипергистаминемии.

Согласно полученным данным, при протезировании на 28 день пользования средние значения показателей лейкоцитарных индексов, за исключением ЛИИ, ИСНМ, ИСЛЭ, приближаются к величинам, соответствующим показателям контроля. У обследуемых лиц было отмечено достоверное снижение следующих лейкоцитарных показателей ротовой жидкости: ЛИИ – в 2,7 раза, ИСНМ – в 1,3 раза, ИСЛЭ – 3,4 раза по сравнению с показателями контроля (табл.1).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, анализ количественных и качественных изменений показателей смешанной слюны позволяют оценить уровень эндогенной интоксикации, а также состояние иммунной системы и степень их компенсации у лиц, пользующихся зубными протезами. После протезирования отмечается снижение эндогенной интоксикации организма, остроты воспалительного процесса, изменения соотношения мигри-

рующих клеток в ротовой полости, уменьшение индекса аллергии, улучшение гигиенического состояния тканей ротовой полости.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

#### ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

#### ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

#### ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

#### СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

#### ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал *"Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия"* сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

*Статья получена 06.10.2022 г.*

*Принята к публикации 30.10.2022 г.*

#### CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

#### AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

#### ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

#### CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

#### PUBLISHER'S NOTE

Journal of *"Integrative dentistry and maxillofacial surgery"* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

*Article received on 06.10.2022*

*Accepted for publication on 30.10.2022*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гаффаров С.А., Назаров У.К., Хен Д.Н. Обоснование использования кобальтохромового сплава с заготовками в виде гранул для протезирования лиц, работающих в Алмалыкском и Нижнетагильском металлургических комбинатах // Журнал «Евразийский вестник педиатрии» №3, 2019г. Стр.203-211.
- Гаффаров С.А., Хен Д.Н., Гаффарова С.С., Шаюнусова Н.М. Изменения в составе ротовой жидкости в зависимости от объема несъемных зубных протезов и длительности их ношения // Журнал «Вестник Казахского национального медицинского университета» №1, 2018г. Стр. 554-556
- Гаффаров С.А. Изменение некоторых биохимических показателей слюны у рабочих текстильного производства/ С.А.Гаффаров, А.А. Саидов, Н.Н.Ахмадалиев. Вестник восстановительной медицины, 27-28 4 (2010).
- Гаффаров С.А. Заболевания твёрдых тканей зубов у работников муборакского газоперерабатывающего завода/ С.А.Гаффаров, С.Ш.Олимов, Н.Н.Ахмадалиев. Российский стоматологический журнал, 39-40
- Гаффаров С.А. Стоматологические инструменты и оборудование. С.А.Гаффаров, Агзамхужаев С.С. Учебник для медицинских ВУЗов. Редакция Нац. Энцикло-я Узбекистана. 200 с. 1-издания. Ташкент-2005.
- Гаффаров С.А. Анализ частоты врожденных расщелин верхней губы и нёба в неблагоприятных экологических условиях Навоийской области /А.Ш.Иноятов, С.Г.Шаропов, С.А.Гаффаров//Проблемы экологии и медицины 14 (3-4), 6-7 3 2010.
- Гаффаров С.А. Стоматологический статус рабочих основных отраслей промышленности Узбекистана/Гаффаров С.А., Олимов С.Ш., Саидов А.А.//Монография. Редакция Нац. Энцикло-я Узбекистана.208 с Ташкент-2006.
- Гаффаров С.А. Особенности минерального состава твердых тканей зубов у рабочих Ферганского завода химического волокна//Российский стоматологический журнал, 2.2004:47-49
- Гаффаров С.А. Профилактика стоматологических болезней у рабочих текстильного промышленности/ С.А. Гаффаров, Ф.М. Мамедова // Журнал Стоматология, 35
- Данилина Т. Ф., Михальченко Д. В., Жидовинов А. В. [и др.] Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 46–48.
- Михальченко Д.В., Михальченко А.В., Порошин А.В. Модифицированная методика оценки адаптации к ортопедическим стоматологическим конструкциям // Фундаментальные исследования. -2013. -№3 (часть 2). -С.342-345.

12. Мустафина Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности у больных офтальмопатологией / Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. // Клин. лаб. диагностика. – 1999 – №5. – С. 47–49.
13. Разнатовская Е.Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких // Практическая медицина. – 2012. №5. – С.119-120.
14. Юмашев, А. В. Непереносимость ортопедических конструкций, явления гальванизма / А. В. Юмашев, Е. А. Кристаль, И. Г. Кудерова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 26.
15. Хабиров Т.Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе. Труды IX конгрессу СФУЛТ. Луганськ, 2002; 223
16. Ahlgren C., Ahnride I., Bjorkner B., Bruze M., Liedholm R., Moller H., Nilner K. Contact allergy to gold is correlated to dental gold // ActaDermato-Venereologica. – 2002. – Vol. 82 (1). – P. 41–44.
17. Gafforov S.A. Dental and immunogenetic characteristics of patients with marfan syndrome/ S. Gafforov, U. Nazarov, G. Khalimbetov // NeuroQuantology 20 (5), 1433-1443
18. Khen D. N. Integrated leukocyte indices in the oral liquid of patients with partial secondary adentia. International Journal of Innovations in Engineering Research and Technology. - India, 2020. - P. 398-404.
19. Mikhhalchenko D.V., Zhidovinov A.V., Mikhhalchenko A.V., Danilina T.F. The local immunity of dental patients with oral galvanosis // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. -2014. -Vol. 5. -No. 5. -p. 712-717.
20. Wataha, J. C. Biocompatibility of dental casting alloys: a review / J. C. Wataha // The journal of prosthetic dentistry. – 2000. – Vol. 83 (2). – P. 223–234.