

РУССКИЕ ПИОНЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ГЕМАФЕРЕЗА И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

К 100-ЛЕТИЮ ПЕРВОГО В МИРЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

А.А.Соколов¹, А.Г. Соловьев²

¹Военно-медицинская академия,

²НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

THE RUSSIAN PIONEERS OF THE THERAPEUTIC HEMAPHERESIS AND EXTRACORPOREAL HEMOCORRECTION

100 years Anniversary of the FIRST WORLD'S SUCCESSFUL PLASMAPHERESIS

A.A.Sokolov¹, A.G.Solovyev²

¹Medical Military Academy, St.Petersburg, Russia

²Institute for Experimental Medicine NW RAMS, Saint-Petersburg, Russia

2 (15) февраля 2013 года исполнилось 100 лет с момента проведения первого удачного экспериментального плазмафереза в мире. Исследования осуществлялись в Бактериологической лаборатории кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии. Возглавлял работу профессор В.А.Юревич. Результаты экспериментов были опубликованы в № 18 журнала "Русский врач" в 1914 году в статье В.А.Юревича и Н.К.Розенберга "К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков". Плазмаферез был проведен не изолированно, а в комбинации с отмыванием возвращаемых клеточных элементов, что по современным данным имеет более выраженный лечебный эффект. Согласно опубликованных в статье протоколов первая удачная процедура была осуществлена 2 (15) февраля 1913 г. Используемый в настоящее время для обозначения процесса удаления плазмы крови и возвращения клеток крови термин «плазмаферез» впервые был предложен Джоном Абелем и соавт. в 1914 году в статье «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)», опубликованной три месяца спустя. Эксперименты В.А. Юревича и Н.К.Розенберга были повторены на собаках и развиты И.П.Михайловским в 1924 г. в статье «Прижизненное промывание крови, его методика, проблемы и значение в интоксикации организма».

Ключевые слова: экспериментальный плазмаферез, история, Абель, Юревич.

On the 2nd of February (15th of February – Julian Calendar) there was 100 year anniversary of First World's successful experimental plasmapheresis. Scientific research projects in this field have been carried out by The Department of Infectious Disease, Russian Imperial Medical Surgical Academy located in Saint-Petersburg. Doctor of Medical Sciences and Professor Vadim A. Yurevich was a Principal Investigator for this research, which in 1913 resulted by the discovery of a new way of treatment. The results were published in «Russki Vrach» (Russian Physician) Journal №18 (1914) – V.A. Yurevich and N.K. Rosenberg "For the Question Regarding Washing Of Blood Outside of The Body and the Vitality of Red Blood Cells". There was no terminology offered for this medical innovation at that time. Plasma removal was performed not solely, but in combination with washing of blood cells returned to the patient. Nowadays this combination is still considered to be more effective than separate plasmapheresis. According to the published experiment protocols this new treatment was done on the 2nd of February (15th of February – Julian Calendar or "old style"). 1 year later in 1914 a famous researcher John Abel and coauthors repeated a separate plasma removal treatment with retransfusion of the blood cells and suggested the term "Plasmapheresis", which is now official. The article entitle «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)», written by Abel was published 3 month later than article by prof. Yurevich. In 1924, doctor Ivan P. Michailovsky repeated experiments by Yurevich and Rosenberg in vivo on a dog model, confirmed clinical efficiency and developed the methodology in article «Washing of Blood in vivo, the Methodology, Problems, and Importance for the Treatment of Toxic Conditions».

Keywords: experimental plasmapheresis, history, Abel, Yurevich.

Методы терапевтического гемифереза начали активно использоваться в практической медицине 30-40 лет назад. В это время были созданы промышленные технологии, позволившие разработать безопасные, надежные и эффективные приборы и массообменные устройства для этого вида лечения. Однако, идеологические основы терапевтического гемифереза были заложены гораздо раньше – в начале XX века.

В это время в двух научно-исследовательских центрах: в России в Санкт-Петербурге в Бактериологической лаборатории при кафедре заразных болезней Военно-медицинской академии (рис. 1) и в США в Балтиморе в Фармакологической лаборатории имени Джона Гопкинса Медицинской Школы Балтимора проводились исследования, которые легли в основу всех современных методов экстракорпорального очищения крови.



Рис. 1. Комплекс зданий Кафедры заразных болезней с бактериологией по ул. Лебедева (Санкт-Петербург). Бактериологическая лаборатория находилась в 3 корпусе. Здания были снесены в 1985 году.

Работы коллектива под руководством Джона Абеля из Балтимора широко известны во всем мире (они освещаются в любом руководстве по гемодиализу или плазмаферезу), труды русских ученых в этом направлении в силу определенных причин известны меньше.

Возглавлял эти работы профессор Военно-медицинской академии, заведующий кафедрой заразных болезней Вадим Александрович Юревич (рис. 2).

Исследования в России и в США проводились практически одновременно в 1913 – 1914 годах и вылились в серию из 4 работ Джона Абеля и соавторов (3 из них посвящены гемодиализу [1-3] и 1 – плазмаферезу [4]) и статью Вадима Юревича и Николая Розенберга (рис. 3) «К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков», опубликованную в 18 № журнала «Русский врач» за 1914 год [5] (рис. 4).

Therapeutic hemapheresis methods started to be actively used in clinical practice just 30-40 years ago. New commercial technologies available at that time allowed development of safe, secure and effective mass exchange devices and equipment for this clinical treatment. However, theoretical and methodological basis for plasmapheresis have been established in the beginning of the XX century.

Two Scientific Research centers of the world tried to explore this problem at that time: in Russia it was at Saint-Petersburg, at the Medical Surgical Academy, Bacteriological Laboratory of Infection Diseases Department (Figure 1), in the USA it was at Baltimore, at the Pharmacological Laboratory named after John Hopkins for the Medical School of Baltimore. Both of these centers set up the theoretical and practical basis for all modern extracorporeal blood purification methods.



Figure 1. Group of Buildings of the Division of Infectious Diseases, Lebedev street, Saint-Petersburg. (Bacteriological Laboratory was located in the 3rd building). This complex has been demolished in 1985.

John Abel's research group from Baltimore is widely known around the world. One can read a lot in almost every manual or textbook on dialysis or plasmapheresis. But the priority of Russian scientists in this field as well as their contribution to the field development is much less known for unfortunate reasons.

Russian scientific research project was led by Head of Infection Diseases division of Medical Surgical Academy, professor Vadim Alexandrovich Yurevich (Figure 2).

The scientific research project in Russia and USA have been in operation almost at the same time in 1913-1914 and succeeded by 4 papers by John Abel and coauthors (3 of them had been given up to hemodialysis [1-3] and 1 – to apheresis) and 1 article from Vadim Yurevitch and Nikolay Rosenberg (Figure 3) [4] “For the Question Regarding Washing Of Blood Outside the Body and the Vitality of Red Blood Cells” «Russki Vrach» (Russian Physician) journal № 18 in 1914 [5] (Figure 4).



Рис. 2. Вадим Александрович Юревич (16.10.1872 – 26.02.1963)

Figure 2. Vadim Alexandrovich Yurevich (16.10.1872 – 26.02.1963)



Рис. 3. Николай Константинович Розенберг (1.12.1876–24.11.1933)

Figure 3. Nikolay Konstantinovich Rosenberg (1.12.1876–24.11.1933)



Рис. 4. Обложка журнала «Русский врач» и первая страница статьи Вадима Юревича и Николая Розенберга «К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков», опубликованной в 18 № журнала «Русский врач» за 1914 год (стр. 637)

Figure 4. "Russki Vrach" (Russian Physician) Journal Cover Vol. XIII, № 18, 1914 (page 637) – First page of the article by Vadim Yurevitch and Nikolay Rosenberg "For the Question Regarding Washing of Blood Outside the Body and the Vitality of Red Blood Cells"

Стержнем этой статьи явилась идея активного очищения организма от чрезмерного количества токсических веществ путем внеорганной обработки крови. Обработка крови включала эксфузию ее с одновременным вливанием физиологического раствора, центрифугирование при скорости 1500-3000 об./мин., удаление плазмы, тромбоцитов и лейкоцитов, 2-3-кратное отмывание форменных элементов крови, добавление к ним физиологического раствора до нужного объема, нагревание до 38-40 °С и возвращение в организм. Дополнительно оговаривалась возможность воздействия на клетки крови с целью восстановления их нарушенных функций какими-либо средствами, например, кислородом.

Все эксперименты выполнялись на кроликах. Была отработана методика операции. Стабилизация крови включала гемодилюцию и введение цитрата натрия в соотношении 1,5 г цитрата на 100 мл крови. Суммарный объем обработанной крови составлял 50-75 % ОЦК. Объем эксфузируемой плазмы был 25-35 % ОЦП. Замещение объема осуществлялось физиологическим раствором хлорида натрия в объеме, на 20-100 % превышающем эксфузию. Из подробных протоколов экспериментов, опубликованных в статье, видно, что первая удачная операция по «промыванию крови» была осуществлена 2 (15) февраля 1913 года (рис. 5). По существу это был первый в России центрифужный плазмаферез. Все кролики хорошо

The main idea of this article was to demonstrate the possibility of active body cleaning and eliminating toxins by the extracorporeal treatment of blood. This treatment consisted of simultaneous effusion of the limited volume of blood and normal saline infusion of the same amount (volume replacement). Then blood was centrifuged at 1500-3000 rpm, plasma, platelets and leucocytes removed, and red blood cells were washed out 2-3 times. The original volume of the red blood cells fraction was restored with normal saline, heated up to 38-40 °C and re-infused. Furthermore, some additional treatment options for the restoration of the function of blood cells were discussed in the same article as valuable options for detoxification – for example, extracorporeal treatment of cells with oxygen.

All experimental set-ups were developed in vivo using laboratory animals (rabbits). The exact extracorporeal operation methodology had been worked out and perfected also in animals before the clinical use. Sodium Citrate (1.5 g in 100 ml of blood) was chosen as anticoagulant in pair with haemodilution procedure. The total blood volume treated by new method was 50-75% of total body blood amount. Total plasma volume effused was 25-35% of the total body plasma amount. Replacement has been supplied by normal saline at amount 20%-100% in the excess of the effusion volume. The detailed experimental protocols, cited in the article, demonstrate that the first successful use of the developed therapy had been taken place on the 2nd (15th) of February 1913 (Figure 5). In essence that was the

2.п 1913 г. Кроликъ вѣсомъ въ 3300 грм. Взято въ 11 час. 30 мин. утра чрезъ канюлю изъ правой сонной артеріи въ 4 пробирки въ общей сложности 80 к. стм. крови. Немедленно послѣ кровепусканія вліто чрезъ ушныя вены 40 к. стм. подогрѣтаго физиологическаго раствора (0,85%) поваренной соли. Взятая кровь въ 11 час. 50 мин. центрифугировалась въ теченіи 20 мин. при 1500—2000 оборотахъ. Достигнуто полное осажденіе форменныхъ элементовъ крови и полное просвѣтленіе слоя жидкости надъ ними. Плазма съ растворомъ лимонно-кислаго натрія отсосана и замѣнена физиологическимъ растворомъ. Тщательное взбалтываніе и просасываніе пипеткой. Новое центрифугированіе въ теченіи 10 мин. до полного осажденія форменныхъ элементовъ. Отсасываніе физиологическаго раствора. Вся кровь собрана въ одну пробирку, разведена физиологическимъ растворомъ поваренной соли до 45 к. стм., подогрѣта въ небольшой водяной банѣ до 40°Ц. и введена кролику обратно чрезъ ушныя вены въ теченіи приблизительно 15 мин. шприцами, емкостью въ 10 к. стм. каждый. Рана зашита. Кроликъ дов. бодръ. Когда его отвязали, онъ принялся за ѣду. Въ дальнѣйшемъ при нормальной температурѣ онъ сохранялъ свой вѣсъ хорошо и прожилъ вполне благополучно съ февраля до ноября, когда былъ использованъ для другихъ лабораторныхъ цѣлей. На вскрытіи никакихъ особыхъ измѣненій не найдено.

Рис. 5. Протокол первого успешного «отмывания крови» в эксперименте на кроликах, датированный 2 февраля 1913 года, опубликованный в журнале «Русский врач». – 1914. – Том XIII, №18 [5].

Figure 5. The protocol of the first successful Washing of Blood in experiment in a rabbit, dated on February, 2nd, 1913, published in "Russki Vrach" Journal Vol. XIII, № 18, 1914 [5].

переносили эксперимент. У них сохранялся аппетит, не было падения веса и подъемов температуры. Разрушение эритроцитов было незначительным. Большая их часть сохраняла свои функциональные свойства. Количество лейко-

first centrifuge plasmapheresis in Russia. All rabbits were alive, in good condition, showing good appetite, there was no hyperthermia or weight loss. Most of erythrocytes have been in a good functional condition. Amount of platelets and leucocytes

цитов и тромбоцитов быстро восстанавливалось до первоначального количества, а нередко и превышало норму. Вскрытие не выявляло каких-либо изменений внутренних органов.

Независимо от Санкт-Петербургских ученых, мысль о возможности прижизненного промывания крови высказал профессор Харьковского, а затем Ташкентского университета И.П. Михайловский в № 25 журнала «Русский врач» за 1914 г. Через 10 лет в статье «Прижизненное промывание крови, его методика, проблемы и значение в интоксикации организма» в № 5 журнала «Врачебное обозрение» за 1924 год [6] он представил данные собственных экспериментов по седиментационному плазмаферезу у собак.

И.П. Михайловский впервые успешно применил промывание крови (плазмаферез) у собак с экспериментальным летальным отравлением морфием: «... промытые животные, не в пример непромытым, не погибали от морфия, выжидали и жили неопределенно долгое время». Он также показал, что перфузия модельного раствора, содержащего морфия, через вырезанную баранью печень приводила к полному удалению морфия. На основании опытов своего ученика А.А. Данилова, который показал, что цианистый калий при добавлении фибрина связывается с ним и инактивируется, он высказал мысль о фибриногене как о защитном адсорбенте в живом организме и возможной перспективности его удаления при лечении некоторых интоксикаций. В заключение статьи проф. И.П. Михайловский обрисовал перспективные направления промывания крови: промывание отцентрифугированных форменных элементов, насыщение их строго дозированными лекарственными веществами, изменение минерального или газового состава крови, улучшение ферментативной способности крови путем добавления к ней соответствующих ферментов, проведение биологической очистки крови путем воздействия на нее лучистой электрической энергией (ультрафиолетовым или видимым светом).

Проанализировав имеющиеся первоисточники, можно с уверенностью утверждать о приоритете в этой области в России ученых Военно-Медицинской академии. Вопрос о мировом приоритете решил сам собой. Джон Абель, которого считают автором первого плазмафереза, в своей статье «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)», опубликованной в 5 томе *Journal Pharmacology and Experimental Therapy* за 1913-1914 гг., прямо ссылается на работы В.А. Юревича и Н.К. Розенберга (рис. 6). Отдавая в печать свою статью 16 июля 1914 года, он уже был знаком с работой русских ученых, опубликованной 16 мая 1914 г. Скорость распространения научной информации в начале XX века поражает. В это

restored to normal levels in a short time and quite often was even higher than before the treatment. Anatomical section research showed no any inner organs damage or malfunction.

At a time and independently from Saint-Petersburg scientists, similar idea was suggested by Ivan P. Mikchaylovskiy, Professor of Medicine at the Kharkov University, later at the Tashkent University in "Russki Vratch" (Russian Physician) journal № 25 in 1914. Later, after 10 years of systematical researches professor Mikchaylovskiy presented his scientific results on sedimentation plasmapheresis in vivo (dog model) in "Vrachebnoe Obozrenie" (Physician Review) Journal №5, 1924 in the paper named "In vivo Blood Washing Out, Methodology, Problems and Importance for Organism Detoxification" [6].

Ivan P. Mikchailovsky was the first who successfully used the blood detoxification technology (blood washing-out) in the lethal morphine poisoning dog model: "...those animals which were underwent blood washing-out operation, in contrast with non-treated ones, didn't die from morphine, but survived the poisoning and lived their age..." As well, he demonstrated the detoxification function of the liver in experiment of lowering the morphine concentration by the use of dog's blood perfusion via the fresh sheep liver. His fellow, A.A. Danilov clearly demonstrated that potassium cyanide is inactivated by binding to fibrin, so based upon these data professor Ivan Mikchailovsky proposed the idea that fibrinogen is a native detoxification adsorbent of blood in living organism and that the removal of fibrinogen complexes could be effective as treatment of some poisoning. In conclusion of that article professor Mikchailovsky outlined general strategies for blood washing-out method as a way of treatments for further development: separate washing of red blood cells, drug accumulation in erythrocytes, change of mineral or blood gas composition, enzyme enrichment, biological blood detoxification by means of different kinds of energy of light (ultraviolet or visible light).

Analyzing the original papers, we can definitely claim, the fact of Russian science priority in this field of medicine, which was implemented by clinical practitioners from the Medical Surgical Academy. Famous doctor John Abel, who officially considered to be the world's first in plasmapheresis, made corresponding references at Vadim A. Yurevich and Nikolay K. Rosenberg paper in his article «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)» (Figure 6), which was published in "Journal Pharmacology and Experimental Therapy" №5 (1913-1914). His article was submitted on July 16th 1914 and at that time he had been already informed about Russian paper. Even now the speed of scientific information spread of the beginning of XX century strikes us, especially

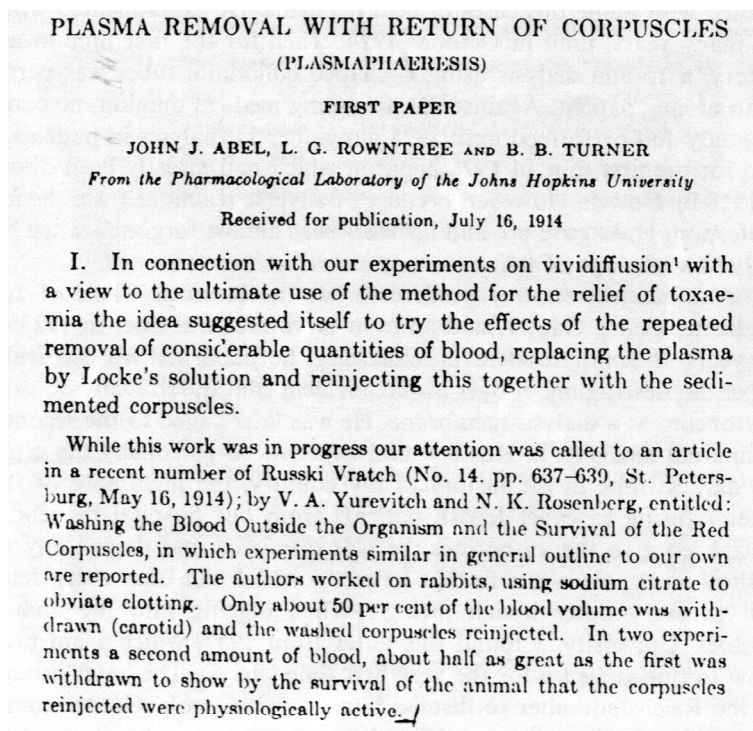


Рис. 6. Первая страница статьи Джона Абеля и соавт. «Удаление плазмы с возвратом клеток (плазмаферез)», напечатанной в 5-м томе *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* за 1913-1914 гг. (стр. 625) [4, 7].

Figure 6. Cover page of the Article «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)», published in *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* №5, 1913-1914. (page 25) [4, 7].

время не было Интернета и телефонная связь была не так совершенна.

Таким образом, в настоящее время с уверенностью можно сказать, что профессор В.А. Юревич и доктор Н.К. Розенберг 2 (15 по новому стилю) февраля осуществили первый в мире успешный плазмаферез в эксперименте на лабораторных животных. Причем, они провели его не изолированно, а в комбинации с отмыванием возвращаемых клеточных элементов, что по современным данным имеет более выраженный лечебный эффект. Вместо термина «плазмаферез» в отечественной литературе того времени был использован термин «промывание крови», который вероятно более соответствует сути проведенных экспериментов. Используемый в настоящее время для обозначения процесса удаления плазмы крови и возвращения клеток крови термин «плазмаферез» впервые был предложен Джоном Абелем в 1914 году.

К сожалению, продолжить эксперименты русским ученым не удалось. Летом 1914 года началась первая мировая война, закончившаяся революцией 1917 г. Судьба В.А.Юревича интересна и трагична. Он скончался 26 февраля 1963 года в Нью-Йорке и похоронен на Свято-Владимирском русском православном кладбище в Джеконе, Нью-Джерси. Николай Константинович Розенберг остался в Санкт-Петербурге, стал профессором, был первым начальником кафедры инфекционных болезней

if we take into account the absence of Internet or even stable land phone lines at that time.

Thus now we can certainly say that professor Vadim Yurevich and medical doctor Nikolay Rosenberg were the world pioneers of successful plasmapheresis on 2nd (15th new calendar) of February 1913 in vivo on laboratory animals (rabbits). They did that in combination with washing out the red blood cells, which is considered to be more clinically effective, according to the modern knowledge. The term “washing out” was in use in scientific literature of that time and perhaps it reflects the essence of experimental new way of treatment more accurately. Now we used to use term suggested by John Abel in 1914 – “Plasmapheresis”, as he proposed this term.

Unfortunately Russian scientists were not able to continue their successful experimental researches because of the 1st World War, started in summer 1914 and which led the Russian Empire to the revolution of 1917. Professor and clinical doctor Vadim Yurevich had interesting life and tragic destiny, as he died on 26th of February 1963 far from home in New York, and was buried at St. Vladimir's Russian Orthodox Christian Cemetery in USA, Jackson, New Jersey. Nikolay Konstantinovich Rosenberg has chosen to stay in Saint-Petersburg, became a professor of medicine. He was a 1-st head for the Department of Infectious Diseases of Medical Military Academy after the Revolution (1917) and fight for plenty of infectious diseases in

Военно-медицинской академии, активно боролся с многочисленными эпидемиями инфекционных болезней как в армии, так и среди мирного населения. У него не было возможностей развивать это интересное направление исследований. Он умер в 57 лет в 1933 г. и похоронен на Богословском кладбище в Санкт-Петербурге.

Публикация данной статьи была бы не возможна без помощи ныне ушедших из жизни старших научных сотрудников Военно-медицинского музея В.С.Стасевича и А.В.Шабунина.

Литература

1. Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis // Trans. Ass. Am. Physicians. – 1913. – Vol.28. – P.51.
2. Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. On the removal of diffusible substances from the circulating blood living animals by dialysis // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1913-1914. – Vol.5 – P.275.
3. Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. Some constituents of the blood // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1913-1914. – Vol.5 – P.611.
4. Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1913-1914. – Vol.5 – P.625.
5. Юревич В.А., Розенберг Н.К. К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков // Русский врач. – 1914. – Т.13, №18. – С. 637-639.
6. Михайловский И.И. Прижизненное промывание крови, его методика, проблемы и значение в интоксикации организма // Врачебное обозрение. – 1924. – № 5. – С. 216 – 221.
7. Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics Vol. V. No. 6, July, 1914 // Transfus Sci. – 1990. – Vol. 11, № 2. – P. 166 – 177.

Army and civil population. There has been no further opportunities to develop that interesting way of treatment. He died at 57 in (1933) and was buried on Bogoslovskoye cemetery in Saint-Petersburg.

The publication of this article couldn't be possible without kind help of those who are not with us now: senior scientists for the Medical Military Museum of Saint-Petersburg V.S. Stasevich and A.V. Shabunin. The authors are very grateful for this help.

References

1. Abel, J.J., L.G. Rowntree, and B.B. Turner, *On the removal of diffusible substances from the circulating blood living animals by dialysis* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1913-1914. **5**: p. 275.
2. Abel, J.J., L.G. Rowntree, and B.B. Turner, *On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. Transactions of the Association of American Physicians, 1913.* Transfus Sci, 1990. **11**(2): p. 164-5.
3. Abel, J.J., R. L.G., and T. B.B., *On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis.* Trans. Ass. Am. Physicians. , 1913. 28: p. 51.
4. Abel, J.J., L.G. Rowntree, and B.B. Turner, *Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis).* J. Pharmacol. Exp. Ther. , 1913-1914. **5**: p. 625.
5. Yurevitch, V.A. and N.K. Rosenberg, *To the question concerning washing of Blood outside the body and vitality of Red Blood Cells.* Russian Physician Journal 1914. **13**(18): p. 637-639.
6. Mikhailovsky, I.P., *In vivo blood washing out, methodology, problems and importance for organism detoxification.* Physician Review Journal 1924(5): p. 216-221.
7. Abel, J.J., L.G. Rowntree, and B.B. Turner, *Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis).* The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics Vol. V. No. 6, July, 1914. Transfus Sci, 1990. **11**(2): p. 166-77.