Akbarova Mavludaxon Nodirbek qizi – mustaqil izlanuvchi
Axmedova Sayyora Muxamadovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

PRENATAL STRESS TA’SIRIDA KALAMUSHLAR AVLODLARINING MOTOR KOORDINATSIYASI VA MIYACHA FUNKSIYASINING O‘ZGARISHI

Annotatsiya: *Ushbu tadqiqotimizda prenatal stress sharoitida kalamushlar avlodlarining motor koordinatsiyasi va miyacha funksiyasidagi o‘zgarishlarni o‘rgandik. Tajriba davomida kalamushlarni 3 ta guruhga ajratib oldik, bular: nazorat guruhi bo‘lib, 20ta urg‘ochi kalamushlardan iborat, hech qanday stress ta’’siri berilmaydi. Ikkinchi guruh: homiladorlik davrida 10 kun davomida, kuniga 4 soatdan 95–100 dB kuchlanishdagi shovqin stressiga uchragan prenatal stress (PS) guruhi (n = 20) va oxirgi guruhimiz: stress bilan bir vaqtda 20 mg/kg dozada resveratrol qabul qilgan stress + antioksidant(resveratrol) guruhi (n = 20). Motor funksiyalarni baholash uchun Gait test (PND 11), Grip strength (PND 16) va Rota-rod test (PND 23) o‘tkazildi. Bir omilli ANOVA tahlili natijalariga ko‘ra, uchala testda ham guruhlar o‘rtasida statistik jihatdan ishonchli farq aniqlanmadi (p > 0.05): Gait test - F = 1.42, p = 0.258; Grip strength - F = 0.89, p = 0.421; Rota-rod - F = 1.15, p = 0.331. Stress guruhida boshqa guruhlarga nisbatan biroz pastroq ko‘rsatkichlar kuzatilgan bo‘lsa-da, bu farq statistik ahamiyat darajasiga yetmadi, stress + antioksidant guruhining natijalari esa nazorat guruhiga yaqin bo‘ldi. Xulosa qilib aytganda, qo‘llanilgan prenatal stress modeli avlodlarning qo‘pol motorikasi va asosiy reflekslariga sezilarli darajada salbiy ta’sir ko‘rsatmagan.*

Kalit so‘zlar: *prenatal stress, motor koordinatsiya, gait test, grip strength, rota-rod, miyacha, kalamush avlodlari, antioksidant, resveratrol.*

Акбарова Мавлуда Нодирбек қизи – соискатель
Ахмедова Сайёра Мухамадовна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ИЗМЕНЕНИЯ МОТОРНОЙ КООРДИНАЦИИ И ФУНКЦИИ МОЗЖЕЧКА У ПОТОМСТВА КРЫС ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОМ СТРЕССЕ

Аннотация. *Настоящее исследование посвящено изучению изменений моторной координации и функции мозжечка у потомства крыс в условиях пренатального стресса. Были сопоставлены три группы: контрольная (n = 20), группа пренатального стресса (ПС, n = 20), подвергавшаяся в течение 10 дней беременности шумовому стрессу интенсивностью 95–100 дБ по 4 часа в сутки, и группа стресс + антиоксидант (n = 20), одновременно со стрессом получавшая ресвератрол в дозе 20 мг/кг. Для оценки моторных функций использовались Gait-тест (ПНД 11), тест на силу хвата (ПНД 16) и Rota-rod-тест (ПНД 23). Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), статистически значимых различий между группами ни по одному из трёх тестов не выявлено (p > 0.05): Gait-тест - F = 1.42, p = 0.258; сила хвата - F = 0.89, p = 0.421; Rota-rod - F = 1.15, p = 0.331. Несмотря на несколько сниженные показатели в группе стресса по сравнению с остальными группами, различие не достигло статистической значимости, тогда как показатели группы стресс + антиоксидант были близки к контрольным. Таким образом, использованная модель пренатального стресса не оказала статистически значимого негативного влияния на грубую моторику и основные рефлексы потомства.*

Ключевые слова*: пренатальный стресс, моторная координация, gait-тест, сила хвата, rota-rod, мозжечок, потомство крыс, антиоксидант, ресвератрол.*

Akbarova Mavluda Nodirbek kizi – independent researcher
Akhmedova Sayyora Mukhamadovna – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

CHANGES IN MOTOR COORDINATION AND CEREBELLAR FUNCTION IN RAT OFFSPRING UNDER PRENATAL STRESS

Abstract. *This study examined changes in motor coordination and cerebellar function in rat offspring under prenatal stress. Three groups were compared: a control group (n = 20), a prenatal stress (PS) group (n = 20) exposed to 95–100 dB noise stress for 4 hours daily over 10 days of pregnancy, and a stress + antioxidant group (n = 20) that*

received resveratrol at a dose of 20 mg/kg concurrently with stress exposure. Motor function was assessed using the Gait test (PND 11), Grip strength test (PND 16), and Rota-rod test (PND 23). One-way ANOVA revealed no statistically significant differences between groups on any of the three tests ($p > 0.05$): Gait test - $F = 1.42$, $p = 0.258$; Grip strength - $F = 0.89$, $p = 0.421$; Rota-rod - $F = 1.15$, $p = 0.331$. Although the stress group showed somewhat lower scores than the other groups, this difference did not reach statistical significance, while results in the stress + antioxidant group were close to control values. Overall, the applied prenatal stress model did not significantly impair gross motor function or basic reflexes in the offspring.

***Keywords**: prenatal stress, motor coordination, gait test, grip strength, rota-rod, cerebellum, rat offspring, antioxidant, resveratrol.*

Tadqiqot dolzarbligi.

Homiladorlik davridagi stress (prenatal stress) zamonaviy jamiyatda keng tarqalgan muammo hisoblanadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, onaning homiladorlik davridagi stressi nafaqat uning o‘ziga, balki rivojlanayotgan homilaga ham salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Prenatal stress avlodlarda xulq-atvor buzilishlari, kognitiv nuqsonlar, tashvish va depressiya kabi holatlar xavfini oshirishi mumkin [1]. Ayniqsa, miyacha (cerebellum) motor koordinatsiya, muvozanat va nozik harakatlarni boshqarishda muhim rol o‘ynaydi. Shu bois prenatal stressning miyacha rivojlanishi va motor funksiyalarga ta’’sirini o‘rganish dolzarb hisoblanadi.

Surunkali stress ta’’sirida gipotalamus-gipofiz-buyrak usti bezi o‘qining faollashuvi va glyukokortikoidlar darajasining uzoq muddat yuqori saqlanishi hujayra darajasida oksidlovchi stressni kuchaytiradi, bu esa neyronal rivojlanishga, jumladan miyacha strukturalariga ham bilvosita salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Onaning stress holati platsentar mexanizmlar (jumladan glyukokortikoidlarning qisman platsentar o‘tishi) orqali homilaga “uzatilishi” mumkinligi so‘nggi tadqiqotlarda batafsil ko‘rib chiqilgan [2]. Hozirgi kunda antioksidant vositalarning, xususan resveratrolning, oksidlovchi stressga qarshi himoya xususiyatlari keng o‘rganilmoqda — jumladan, onaga resveratrol berilishi avlodlarda tashvish va depressiyaga o‘xshash xatti-harakatlarni hamda Bdnf ekspressiyasidagi o‘zgarishlarni yumshatishi ko‘rsatilgan [3], shuningdek boshqa prenatal stress modellarida ham resveratrol ona va avlod organizmidagi oksidlovchi-antioksidant balansni qisman tiklashi aniqlangan [4]. Prenatal stress sharoitida resveratroldan foydalanish avlodlardagi salbiy o‘zgarishlarni kamaytirishi mumkinligi haqidagi farazlar mavjud. Shu sababli, prenatal stress va resveratrolning himoya ta’’sirini solishtirma o‘rganish ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Tadqiqotning maqsadi.

Prenatal stress sharoitida kalamushlar avlodlarining motor koordinatsiyasi va miyacha funksiyasidagi o‘zgarishlarni aniqlash, shuningdek, antioksidant vositaning himoya ta’sirini baholashdan iborat.

Material va usullar: Tadqiqotda jinsiy jihatdan yetuk, tana vazni 180–250 g bo‘lgan, 3–4 oylik urg‘ochi oq kalamushlardan 60 dona tanlab oldik. Hayvonlar Toshkent davlat tibbiyot universitetining maxsus vivariyida standart sharoitda (harorat +22±2 °C, nisbiy namlik 55–60%, yorug‘lik/qorong‘ulik sikli 12:12 soat) saqlab, va tasodifiy tarzda uchta guruhga bo‘lib oldik, har bir guruhdagi kalamushlar soni 20 tadan qilib saralab oldik. 1) nazorat guruhi (Kontrol) - stress ta’sirisiz oddiy sharoitda saqlangan homilador urg‘ochilarning avlodlari; 2) stress guruhi (PS - Prenatal Stress) -homiladorlik davrida 10 kun davomida kuniga 4 soatdan 95–100 dB kuchlanishdagi shovqin stressiga uchragan onalarning avlodlari (shovqin darajasi shumometr yordamida muntazam nazorat qilib borildi; protokol Jafari va boshqalari [5] tomonidan tavsiflangan prenatal shovqin stressi modeliga asoslanib moslashtirildi); 3) stress + antioksidant guruhi - stress ta’sirida bo‘lib, bir vaqtning o‘zida 20 mg/kg dozada resveratrol zond orqali peroral yo‘l bilan yuborilgan onalarning avlodlari.

Motor funksiyalarni baholash usullari

Gait test (PND 11). Kalamush bolasi diametri 13 sm bo‘lgan doiraning markaziga qo‘yildi va uning barcha 4 ta oyog‘i bilan doiradan chiqib ketishi uchun ketgan vaqt soniyalarda o‘lchandi. Maksimal vaqt chegarasi -120 soniya.

Grip strength (PND 16). Kalamush bolasi vertikal holatdagi yog‘och tayoqchaga osiltirildi va uning panjalari kuchi ketib, tayoqchadan tushib ketgunga qadar osilib turgan umumiy vaqti soniyalarda yozib olindi.

Rota-rod test (PND 23). Avval 7 rpm tezlikda 1 daqiqalik o‘rgatish o‘tkazildi. Asosiy testda silindr tezligi 20 rpm ga chiqarilib, kalamushning aylanuvchi val ustida yiqilmasdan tura olgan vaqti soniyalarda o‘lchandi. Maksimal vaqt -180 soniya.

Olingan ma’lumotlar o‘rtacha qiymat ± standart xato (M ± SEM) ko‘rinishida ifodalandi. Guruhlar o‘rtasidagi farqlarni aniqlash uchun bir omilli dispersion tahlil (one-way ANOVA) qo‘llanildi. Farq $p < 0.05$ bo‘lganda statistik jihatdan ishonchli deb hisoblandi.

Natijalar.

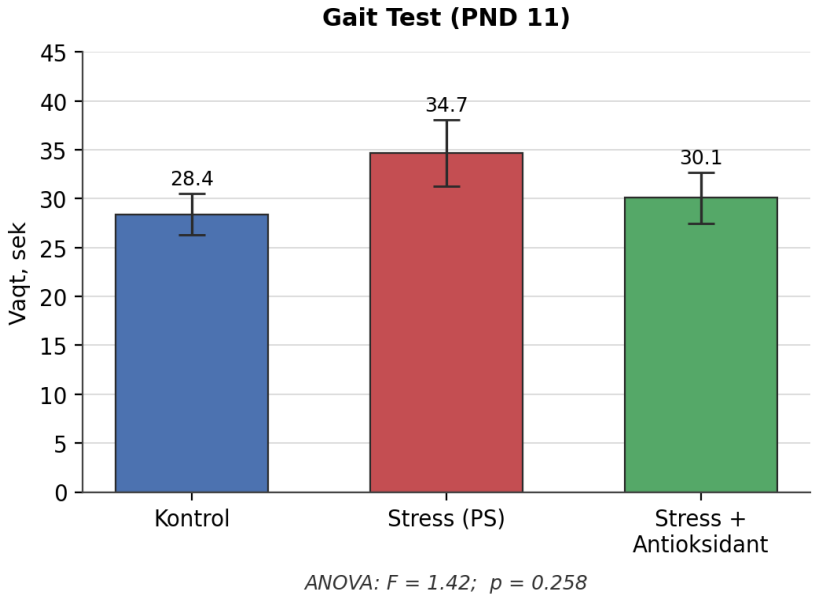
Motor koordinatsiyani baholash maqsadida Gait test (PND 11), Grip strength (PND 16) va Rota-rod test (PND 23) o‘tkazildi. Har uchala testda ham bir omilli ANOVA tahlili guruhlar o‘rtasida statistik jihatdan ishonchli farq aniqlamadi ($p > 0.05$). Umumlashtirilgan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

Motor koordinatsiya testlari natijalari (M ± SEM, n = 20/guruh)

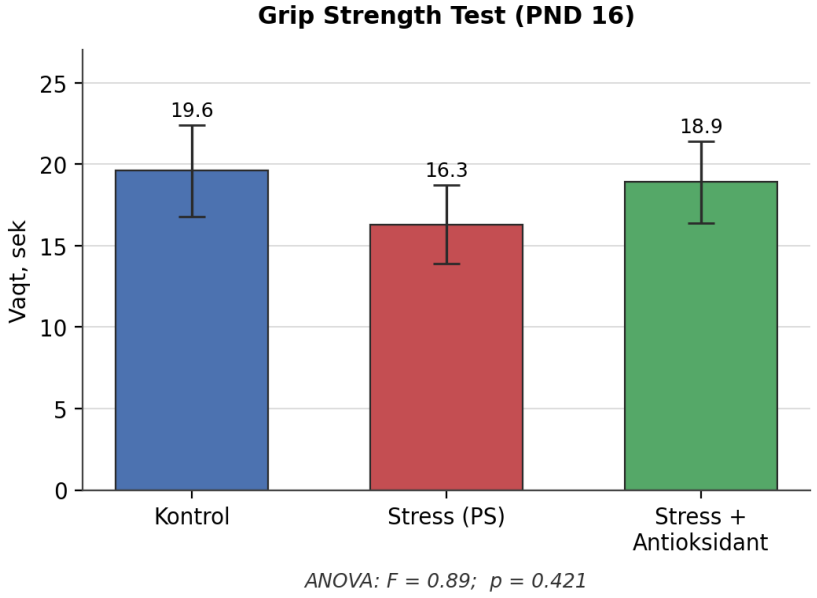
Test	Kontrol	Stress (PS)	Stress+resveratrol	p-qiymati
Gait Test (PND 11), sek	28.4 ± 2.1	34.7 ± 3.4	30.1 ± 2.6	0.258
Grip Strength (PND 16), sek	19.6 ± 2.8	16.3 ± 2.4	18.9 ± 2.5	0.421
Rota-rod (PND 23), sek	142.5 ± 11.3	121.8 ± 13.7	136.4 ± 12.1	0.331

Gait test natijalariga ko‘ra, nazorat guruhida o‘rtacha 28.4 ± 2.1 soniya, stress guruhida 34.7 ± 3.4 soniya, stress + antioksidant guruhida 30.1 ± 2.6 soniya qayd etildi (F = 1.42; p = 0.258) (1-rasm).



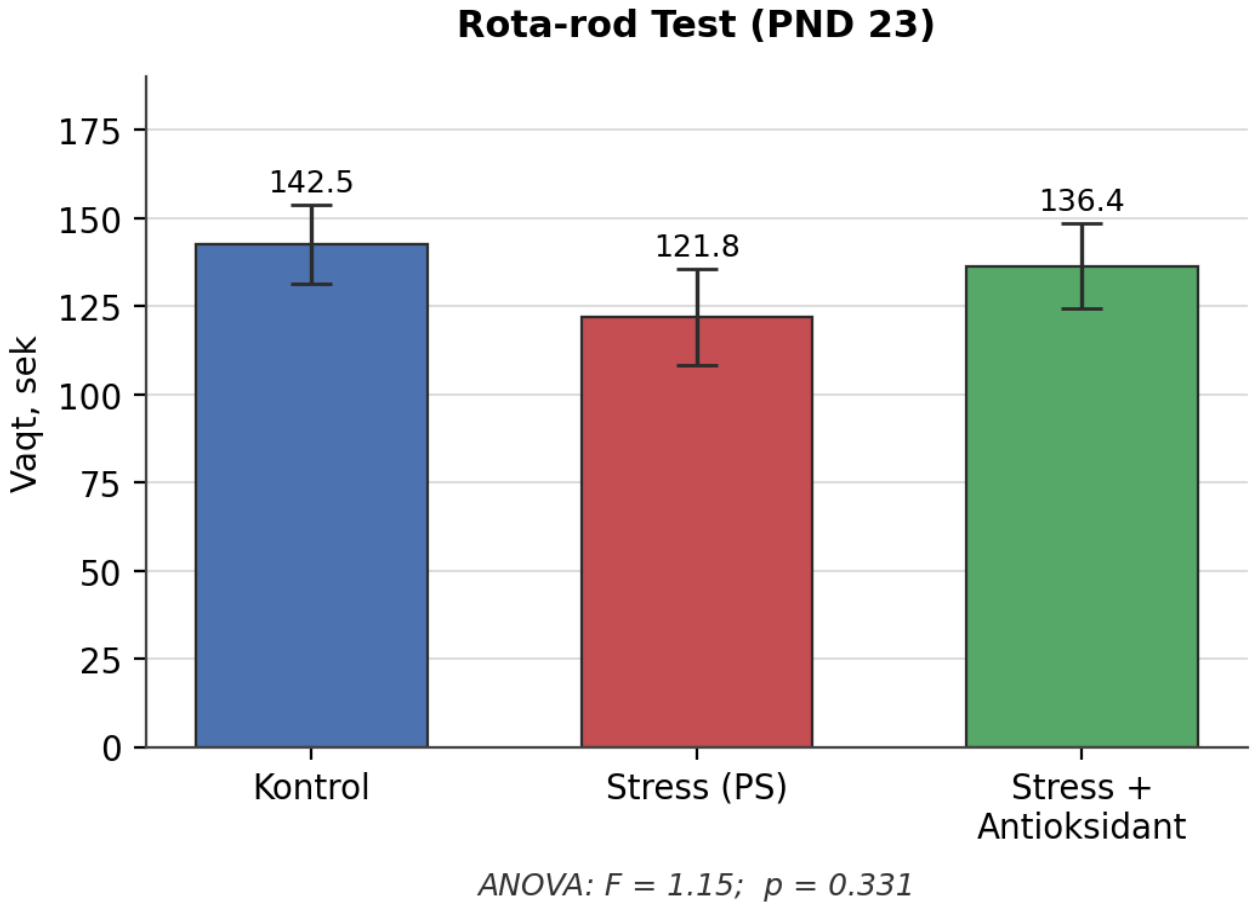
1-rasm. **Gait test (PND 11) natijalari, sek (M ± SEM)**

Grip strength testida nazorat guruhi 19.6 ± 2.8 soniya, stress guruhi 16.3 ± 2.4 soniya, stress + antioksidant guruhi 18.9 ± 2.5 soniya natija ko‘rsatdi (F = 0.89; p = 0.421) (2-rasm).



2-rasm. **Grip strength test (PND 16) natijalari, sek (M ± SEM)**

Rota-rod testida eng yuqori natija nazorat guruhida (142.5 ± 11.3 soniya), eng past natija esa stress guruhida (121.8 ± 13.7 soniya) qayd etildi; stress + antioksidant guruhi 136.4 ± 12.1 soniyani tashkil etdi, ammo farq statistik jihatdan ishonchli emas edi (F = 1.15; p = 0.331) (3-rasm).



3-rasm. **Rota-rod test (PND 23) natijalari, sek (M ± SEM)**

Umuman olganda, uchala testda ham guruhlar o‘rtasida statistik jihatdan ishonchli farq aniqlanmadi. Stress guruhida boshqa ikki guruhga nisbatan biroz pastroq ko‘rsatkichlar kuzatilgan bo‘lsa-da (ayniqsa Rota-rod testida), bu farq ishonchli darajaga yetmadi. Stress + antioksidant guruhining natijalari barcha testlarda nazorat guruhiga yaqin bo‘ldi.

Muhokama.

Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, qo‘llanilgan prenatal stress modeli avlodlarning erta yoshdagi motor koordinatsiyasiga sezilarli darajada salbiy ta’sir ko‘rsatmagan. Bu holat Abramova va boshqalar [6] tomonidan o‘tkazilgan tadqiqot natijalari bilan mos keldi- ularning ishida ham prenatal stress (ultratovush modeli) sharoitida Gait va Rota-rod testlarida guruhlar o‘rtasida ishonchli farq topilmagan edi. Xuddi shunday, Patin va boshqalar [7] ham prenatal stress ta’’sirida kalamush bolalarining erta postnatal motorik rivojlanishida keskin buzilishlar kuzatilmaganini ko‘rsatgan edi. Shu bilan birga, ba’zi tadqiqotlarda qarama-qarshi natijalar ham qayd etilgan: masalan, Jafari va boshqalar [5] shovqin stressi (95–130 dB) modelida balance beam testida motor koordinatsiyaning sezilarli pasayishini (foot slips va turns sonining ortishi) aniqlagan. Bu farq stressor intensivligi, davomiyligi va qo‘llanilgan motor testlarning sezgirlik darajasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Stress guruhida kuzatilgan biroz pastroq ko‘rsatkichlar (ayniqsa Rota-rod testida) miyacha rivojlanishidagi nozik o‘zgarishlardan dalolat berishi mumkin. Bu farazni bilvosita tasdiqlovchi dalil sifatida, Torgersen va boshqalar [8] prenatal stress ta’’sirida jinsga bog‘liq holda aynan miyacha va gippokampda neyrosteroid allopregnanolon darajasining o‘zgarishini aniqlagan, bu miyacha to‘qimasining prenatal stressga alohida sezgir ekanligini ko‘rsatadi, garchi bu o‘zgarishlar har doim ham aniq xulq-atvor buzilishi sifatida namoyon bo‘lmasa ham. Antioksidant qo‘llanilgan guruhda natijalarning nazorat guruhiga yaqinlashishi antioksidantlarning himoya ta’’siri mavjudligidan dalolat beradi; bu resveratrolning Bdnf ekspressiyasini modulyatsiya qilish orqali neyroprotektiv ta’’sir ko‘rsatishi [3] hamda oksidlovchi stress belgilarini (MDA, ROS) kamaytirib, antioksidant fermentlar faolligini tiklashi [4] bilan izohlanadi.

Bu natijalarni tushunish uchun bir vaqtning o‘zida shu model asosida o‘tkazilgan biokimyoviy tahlil natijalari muhim ahamiyatga ega: stress guruhida qon zardobidagi kortizol darajasi nazorat guruhiga nisbatan 2.3 baravar, oksidlovchi stress markeri MDA darajasi esa ~2.8 baravar yuqori bo‘lgani, antioksidant fermentlar SOD va katalaza faolligi mos ravishda 44% va 52% ga pasayganligi aniqlangan; resveratrol qo‘llanilishi bu ko‘rsatkichlarni sezilarli darajada tiklagan. O‘xshash biokimyoviy o‘zgarishlar - HPA o‘qi hiperaktivatsiyasi, yallig‘lanish markerlari va oksidlovchi stress ko‘rsatkichlarining ortishi - prenatal stress + litiy modelida ham qayd etilgan, bunda litiy antioksidant sifatida ushbu o‘zgarishlarni qisman tiklagan [9]. Demak, prenatal stress avlodlar organizmida chuqur oksidlovchi-antioksidant nomutanosiblik keltirib chiqargan bo‘lsa-da, bu molekulyar darajadagi buzilish erta postnatal davrda (PND 11–23) xulq-atvor darajasidagi motor testlarda hali ishonchli farq sifatida namoyon bo‘lmagan. Bu holat glyukokortikoidlarning ortiqcha darajasi hujayra darajasida oksidlovchi shikastlanishga olib kelishi mumkinligi haqidagi ma’lumotlar bilan mos keladi [10] va prenatal stress ta’sirida avlod miya to‘qimasida MDA hamda antioksidant fermentlar darajasining o‘zgarishini ko‘rsatgan tadqiqotlarni [11] to‘ldiradi. Bunday holat - molekulyar/biokimyoviy o‘zgarishlarning xulq-atvor darajasidagi namoyondan oldinroq yoki undan ko‘proq darajada yuzaga chiqishi - adabiyotlarda “subklinik” yoki “sokin” (silent) neyrobiologik shikastlanish sifatida talqin qilinadi va nima uchun morfologik hamda biokimyoviy usullar ba’zan xulq-atvor testlariga qaraganda sezgirroq bo‘lishini tushuntiradi.

Shuni ta’kidlash kerakki, erta yoshdagi (PND 11–23) motor testlar qo‘pol motor nuqsonlarni aniqlash uchun sezgir bo‘lsa-da, nozik o‘zgarishlarni har doim ham ochib bera olmaydi. Keyingi tadqiqotlarda kattaroq yoshdagi hayvonlarda murakkabroq motor testlar (masalan, ladder rung walking testi) o‘tkazish [12], shuningdek miyacha to‘qimasining gistomorfometrik tahlili o‘tkazish, olingan biokimyoviy va xulq-atvor natijalarini bir-biriga bog‘lash imkonini beradi. Bundan tashqari, prenatal stressning avlodlararo (transgenerational) uzatilishi va funksional lateralizatsiyaga ta’siri ham alohida qiziqish uyg‘otadi [13], bu esa kelgusi tadqiqotlar uchun yo‘nalish bo‘lishi mumkin.

Xulosa.

1. Gait test natijalariga ko‘ra, stress guruhida doiradan chiqish vaqti nazorat guruhiga nisbatan taxminan 22% uzunroq bo‘ldi (34.7 ± 3.4 vs 28.4 ± 2.1 sek), biroq bu farq statistik jihatdan ishonchli emas edi (F = 1.42; p = 0.258).

2. Grip strength testida stress guruhining ko‘rsatkichi nazoratga nisbatan ~17% past bo‘ldi (16.3 ± 2.4 vs 19.6 ± 2.8 sek; F = 0.89; p = 0.421); Rota-rod testida esa stress guruhi nazoratdan ~15% past natija ko‘rsatdi (121.8 ± 13.7 vs 142.5 ± 11.3 sek; F = 1.15; p = 0.331) - ikkala holatda ham farq statistik jihatdan ishonchli darajaga yetmadi.

3. Stress + antioksidant guruhi barcha uch testda stress guruhiga nisbatan nazorat guruhiga sezilarli darajada yaqinlashdi: Rota-rod testida stress guruhidan ~12% yuqori (136.4 ± 12.1 vs 121.8 ± 13.7 sek), Grip strength testida ~16% yuqori (18.9 ± 2.5 vs 16.3 ± 2.4 sek) natija ko‘rsatib, qisman tiklanish tendensiyasini namoyon etdi - bu antioksidantning himoya ta’sirini bilvosita tasdiqlaydi.

4. Qo‘llanilgan prenatal stress modeli avlodlarning qo‘pol motorikasi va asosiy reflekslariga statistik jihatdan ishonchli salbiy ta’sir ko‘rsatmagan, biroq barcha uch testda kuzatilgan bir xil yo‘nalishdagi tendensiya (stress guruhida pasayish, antioksidant guruhida qisman tiklanish) miyacha funksiyasidagi nozik, subklinik o‘zgarishlarga ishora qilishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior // Neurobiology of Stress. - 2017. - Vol. 6. - P. 3–13.

2. Sze Y., Brunton P.J. How is prenatal stress transmitted from the mother to the fetus? // Journal of Experimental Biology. - 2024. - Vol. 227. - Article jeb246073.

3. Vera-Juárez G., Vázquez-Martínez E.R., Gómez-Pliego R., López-Martínez M., Espinosa-Raya J. Maternal Resveratrol Supplementation Attenuates Prenatal Stress Impacts on Anxiety- and Depressive-like Behaviors by Regulating Bdnf Transcripts Expression in the Brains of Adult Male Offspring Rats // Brain Sciences. - 2025. - Vol. 15. - Article 210.

4. Vega C.C., Reyes-Castro L.A., Rodríguez-González G.L. et al. Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring // The Journal of Physiology. - 2016. - Vol. 594(5). - P. 1483–1499.

5. Jafari Z., Mehla J., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Prenatal noise stress impairs HPA axis and cognitive performance in mice // Scientific Reports. - 2017. - Vol. 7. - Article 10560.

6. Abramova O., Ushakova V., Zorkina Y. et al. The Behavior and Postnatal Development in Infant and Juvenile Rats After Ultrasound-Induced Chronic Prenatal Stress // Frontiers in Physiology. - 2021. - Vol. 12. - Article 659366.

7. Patin V., Vincent A., Lordi B., Caston J. Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups? // Developmental Brain Research. - 2004. - Vol. 149. - P. 85–92.

8. Torgersen J.K., Petitti R., Tello S., Lembo V.F., Frye C.A. Prenatal resident-intruder stress decreases levels of allopregnanolone in the cortex, hypothalamus, and midbrain of males, and increases levels in the hippocampus and cerebellum of female, juvenile rat offspring // Neurobiology of Stress. - 2020. - Vol. 12. - Article 100214.

9. Aguiar-Geraldo J.M., Peper-Nascimento J., Cararo J.H. et al. Prenatal Stress Induces Changes in Behavior, HPA Axis, Inflammation, and Oxidative Stress in Adult Rats Offspring // Neurochemical Research. - 2026. - Vol. 51. - Article 91.

10. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // Endocrine Reviews. - 2022. - Vol. 43(1). - P. 55–89.

11. Tawfik A., Bhagya V., Bhagya R. Prenatal stress and oxidative damage: role of malondialdehyde and antioxidant enzymes in offspring brain tissue // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2023. - Vol. 2023. - Article 8847362.

12. Metz G.A., Whishaw I.Q. The Ladder Rung Walking Task: A Scoring System and its Practical Application // Journal of Visualized Experiments. - 2009.

13. Ambeskovic M. et al. Ancestral Exposure to Stress Generates New Behavioral Traits and a Functional Hemispheric Dominance Shift // Cerebral Cortex. - 2017.

14. Akbarova, M.N., 2025. Morphofunctional changes in the cerebellar cortex of offspring born under chronic maternal stress. Education and Science in the XXI Century, 68-3(1), pp.13–28.

15. Nematov, Sh.R. and Akbarova, M.N., 2026. Prenatal stress as a risk factor for structural alterations in the cerebellum. Ilmiy tadqiqotlar va yangi olam, pp.174–176.