QANDLI DIABET BILAN XASTALANGAN ONALARDAN TUG‘ILGAN AVLODLAR ICHKI A’ZOLARIDAGI PATOMORFOLOGIK O‘ZGARISHLAR TO‘G‘RISIDAGI ZAMONAVIY TASAVVURLAR

Adilbekova Dilorom Baxtiyarovna - t.f.d., professor
Toshpo‘latov Sardorjon Sarvarjonovich - talaba
Odilova Sevaraxon Baxtiyorjon qizi - talaba
Erkinova Zulfizar Ulug‘bek qizi - talaba
Umbetova Eldana Yermek qizi - talaba
Izzatullayeva Zarina Xurshid qizi - talaba
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Oxirgi yillarda qandli diabet kasalligi keng tarqalgan endokrin kasallik sifatida ko‘pgina davlatlar uchun tibbiy-ijtimoiy muammolardan bo‘lib qoldi. Bu ko‘pincha ushbu kasallikdagi turli xil asoratlarning ko‘p uchrashi holatlari bilan bog‘liq (ko‘rlik, ingichka ichagi yetishmovchiligi, infarkt miokard, me’da-ichak tizimi yetishmovchiliklari, oyoqlar gangrenasi va boshqalar). Bu asoratlar esa o‘z navbatida bemorlar mehnat qobiliyatining yo‘qotilishiga va nogironlikka olib keladi. Qandli diabet kasalligida turli a’zolarning shikastlanishlari ko‘p o‘rganilgan, ammo, afsuski a’zolarning morfofunksional holati, ayniqsa ingichka ichakning qon tomirlari va to‘qima strukturalari morfofunksional aspektlari hanuzgacha yetarlicha chuqur o‘rganilmagan. Hozirga qadar qandli diabet kasalliklaridagi a’zolar shikastlanishlari morfofunksional xususiyatlari, patogenezi mexanizmlari, ayniqsa ushbu kasallik bilan xastalangan onalardan tug‘ilgan avlod ichki a’zolari ante- va postnatal morfogenezi, shikastlanishlarining patomorfologik mexanizmlari yetarli darajada o‘rganilmagan. Holbuki, ushbu kasallikni chuqur o‘rganishlar kasallik asoratlari yakuniga ta’sir ko‘rsatish, davolash sifati va natijalarini yaxshilash imkoniyatlarini beradi. Shunday qilib, ushbu vazifalarni hal etish yo‘llarini izlash mazkur sohadagi muammolarning dolzarbligi va muhimligini belgilab beradi.*

Kalit so‘zlar: *Qandli diabet, morfologiya, morfometriya, ingichka ichak, postnatal ontogenez, intakt kalamushlar.*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОТОМСТВА, РОЖДЕННОГО ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Адильбекова Дилором Бахтияровна – д.м.н., профессор
Тошпулатов Сардоржон Сарваржонович – студент
Одилова Севарахон Бахтияржон кизи – студентка
Эркинова Зульфизар Улугбек кизи – студентка
Умбетова Елдана Ермек кизи – студентка
Иззатуллаева Зарина Хуршид кизи – студентка
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В последние годы сахарный диабет стал широко распространённым эндокринным заболеванием и остаётся серьёзной медико-социальной проблемой для многих стран. Это в основном связано с высокой частотой различных осложнений, таких как слепота, недостаточность тонкой кишки, инфаркт миокарда, нарушения желудочно-кишечного тракта, гангрена конечностей и др. Эти осложнения, в свою очередь, приводят к утрате трудоспособности и инвалидности пациентов. Несмотря на то, что поражения различных органов при сахарном диабете были широко изучены, к сожалению, морфофункциональное состояние органов, особенно сосудистые и тканевые структуры тонкой кишки, до сих пор недостаточно глубоко исследованы. До настоящего времени морфофункциональные особенности и патогенетические механизмы органных поражений при сахарном диабете, в частности анте- и постнатальный морфогенез, а также патоморфологические механизмы поражения внутренних органов потомства, рождённого от матерей, страдающих диабетом, не изучены в полной мере. Между тем, углублённое изучение данной патологии может повлиять на исход осложнений, а также улучшить качество и эффективность лечения. Таким образом, поиск путей решения этих задач определяет актуальность и значимость исследований в данной области.*

Ключевые слова: *Сахарный диабет, морфология, морфометрия, тонкая кишка, постнатальный онтогенез, интактные крысы.*

MODERN INSIGHTS INTO THE PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS OF OFFSPRING BORN TO MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

Adilbekova Dilorom Bakhtiyarovna – D.M.Sc., professor
Toshpulatov Sardorjon Sarvarjonovich – student
Odilova Sevarakhon Bakhtiyorjon kizi – student

Erkinova Zulfizar Ulugbek kizi – student
Umbetova Eldana Yermek kizi – student
Izzatullaeva Zarina Khurshid kizi – student
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *In recent years, diabetes mellitus has become a widespread endocrine disease and remains a significant medical and social issue for many countries. This is primarily due to the high incidence of various complications associated with the disease, such as blindness, small intestine insufficiency, myocardial infarction, gastrointestinal dysfunctions, gangrene of the limbs, and others. These complications, in turn, lead to a loss of working capacity and disability in patients. Although damage to various organs in diabetes mellitus has been extensively studied, unfortunately, the morphofunctional state of organs — particularly the vascular and tissue structures of the small intestine — has not yet been thoroughly explored. To date, the morphofunctional characteristics and pathogenetic mechanisms of organ damage in diabetes mellitus, especially the ante- and postnatal morphogenesis and pathomorphological mechanisms of internal organ damage in offspring born to diabetic mothers, have not been adequately studied. Meanwhile, in-depth studies of this disease can significantly influence the outcome of complications and improve the quality and effectiveness of treatment. Therefore, the search for ways to solve these problems determines the relevance and importance of research in this area.*

Key words: *Diabetes mellitus, morphology, morphometry, small intestine, postnatal ontogenesis, intact rats.*

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko‘ra, butun dunyoda 50 mln. bemor ro‘yxatga olingan, shulardan taxminan 50% hayoti davomida biron-bir jarrohlik operatsiyasini boshidan kechiradi. Zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri, bu me’da-ichak tizimi a’zolarining qandli diabet kasalligidagi shikastlanishlarini o‘rganish va davolash va profilaktikasidir. Mazkur kasalliklarni o‘rganishga bag‘ishlangan ilmiy tadqiqotlar muammolarga tizimli yondoshuvligi bilan farq qiladi. Qandli diabet kasalliklarida ichaklar shikastlanishlari va yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlar kasalliklarini tashxislash va davolashni yaxshilashga qaratilgan ilmiy tadqiqot ishlari tibbiyot oliy o‘quv yurtlari va jahonning yetakchi ilmiy markazlarida o‘tkazilmoqda. Qandli diabet kasalliklarida ingichka ichagi yetishmovchiligini o‘rganishga va kasalliklarni davolash usullariga bag‘ishlangan va o‘tkazilgan tadqiqotlar asosida bir qator ilmiy natijalar olindi, jumladan: kasallikning patogenetik va klinik asoslari ishlab chiqarildi, qandli diabetda a’zolar qon tomirlaridagi angiopatik o‘zgarishlar rivojlanishi asoslari o‘rganildi, qandli diabet kasalligida me’da-ichak tizimidagi morfologik o‘zgarishlar o‘rganilib chiqildi, qandli diabet kasalligi rivojlanishining turli bosqichlarida bo‘lgan bemorlarni davolashning zamonaviy usullari ishlab chiqilmoqda [16,17]. Aniqlandiki, diabetda venoz qon tomirlar tuzilmalarini sezilarli shikastlanishi, mikrovaskulyar venoz qon tomirlari barcha qismlarining kengayishini yuzaga keltirishi aniqlandi, asoratlar soni 11% dan 42% gachani tashkil etdi, patogenetik mexanizmining murakkab majmuasini hosil bo’lishi noto‘g‘ri patogenetik halqaning rivojlanishiga olib keladi - bu esa o‘z navbatida tibbiyot xodimlari oldiga murakkab vazifani, ya’ni, ushbu buzilgan halqani mexanizmini o‘z vaqtida aniqlash va korrektsiya qilish uchun ingichka ichagi yetishmovchiligining og‘irlik darajasini aniqlashni eng yuqori ishonchli sezgir mezonlarini izlab topishni qo‘yadi. Mazkur kasalliklar noxush yakunlarining asosiy sabablari bo‘lib, diabetik angiopatiya, nefropatiya. neyropatiya sindromlarining kechikkan va ko‘pincha adekvat bo‘lmagan tashxislanishi va davolanishi, kasallik klinik ko‘rinishi shakllarining turlitumanligi, atipikligi, kasallikning og‘ir kechishi hisoblanadi [9,11,14]. O‘zbekistonda ushbu muammolarni o‘rganish bo‘yicha bir qator olimlarimiz shug‘ullandilar [1,2,3,4,5,6].

Hozirgi vaqtda jahonning turli mamlakatlarida, jumladan: diabetik etiologiyali ichki a’zolarlardagi shikastlanishlari va asoratlari bilan kasallangan bemorlarda kasalliklar rivojlanishining o‘ziga xosliklari va ularni davolash usullarini asoslashni o‘rganish, ushbu kasalliklarda bemorlardagi o‘lim holati asoratlarning rivojlanishi roli va o‘rnini o‘rganish, kasalliklarni tashxislash va davolashning zamonaviy usullarini ishlab chiqish, a’zolar tizimi qon tomirto‘qima tuzilmalaridagi patomorfologik o‘zgarishlarni o‘ziga xosliklarini asoslash, bemorlarni tashxislash va davolashning sifatini oshirishni ilmiy asoslash, qandli diabet kasalligi bo‘lgan bemorlarni va ulardan tug‘ilgan avlodni optimal patogenetik davolash chora-tadbirlari usullarini ishlab chiqish va kasalliklarni oldini olish chora-tadbirlarini takomillashtirishga qaratilgan ustivor yo‘nalishlar bo‘yicha ilmiy-tadqiqot ishlari davom etmoqda. [7] bergan ma’lumotlarga ko‘ra, so‘nggi o‘n yillikda bolalar va o‘smirlardagi kasallanishlarni ortishi, chaqaloqlik davridayoq o‘sib kelayotgan avlodning jismoniy va ruhiy salomatligiga salbiy ta’sir ko‘rsatuvchi tibbiy-biologik, ekologik, ijtimoiy-iqtisodiy omillari bilan bog‘liq. [15] bergan ma’lumotlari bo‘yicha Rossiyada chaqaloqlarning umumiy kasallanishi so‘nggi ikki o‘n yillikda 2,5 marta oshdi. Chaqaloqlardagi kasallanishni o‘sishiga ularni onalaridagi endokrin kasalliklarni mavjudligi sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Barcha endokrin kasalliklar orasida qandli diabet (QD) turli asoratlarga olib kelishi, homilaning rivojlanishiga va chaqaloqning moslashish imkoniyatlariga salbiy ta’sirga olib kelib, homiladorlikni kechishiga salbiy ta’sir ko‘rsatuvchi kasallik hisoblanadi. QD kasalligini yuqori va doimiy oshib boruvchi keng tarqalishi katta tibbiy-ijtimoiy muammoni yuzaga keltiradi. Ularning fikrlariga ko‘ra, ushbu patologiyaga nisbatan epidemiologik vaziyat to‘g‘risida gapirishga imkon beradi.

[8] bergan ma’lumotlariga ko‘ra, bolalardagi ichak mikrobiotsenozidagi o‘zgarishlar, gestatsion

qandli diabetli onalardan tug‘ilgan bolalarning ichak mikrobiotsenozini yuzaga kelishi bevosita yo‘g‘on ichak epiteliysiga yopishib turgan alohida zonalarni shakllanishi va qavatlararo qoplanishi tufayli yuzaga keladi, uning najasdagi ahamiyati tadqiqot guruhida ichakning simbiont mikrobiotsenozini shakllanishini boshlanishining kech muddatlarida aniqlanadi. Qandli diabetli onadan tug‘ilgan bolalarning mikrobiont tarkibining turlari indigen mikrofloraning yanada kech joylashishi bilan qayd etiladi, ammo bu mikroorganizmlarning katta miqdordagi turlarini ichaklarda yanada yuqori sur’atlarda joylashishi, ammo bakterial kolonizatsiyaning past ahamiyatli jadalligi bilan belgilanadi. Mikroorganizmlarning turli sinflarini bakterial kolonizatsiyasi jadalligi o‘rtasida tadqiqot guruhida bevosita korrelyatsion aloqa qayd etiladi, u yog‘ kislotalari konsentratsiyasi bilan tuzilmaviy indekslar va KJKning yig‘indi konsentratsiyasining bevosita korrelyatsiyasi bilan belgilanadi. Shunday qilib, ichaklar disbiozini shakllanishi va mikroorganizmlarning mikrob hamjamiyatini boshqaruvini pasayishi kuzatiladi. Tadqiqot guruhida ichaklar disbiozini rivojlanishi yog‘li konsentratsiya bilan bevosita korrelyatsion aloqa orqali tasdiqlanadi, u indigen mikrofloralarning anaerob mikrobi bilan shakllantiriladi. Turlardagi xilma- xillikni ortishi hisobiga ichaklarni o‘zlashtirilish bosqichida QDGli onalardan tug‘ilgan bolalarda mikrobli hamjamiyatni shakllanishi makroorganizm bilan mikrobiotsenozning simbiotik nisbatini pasayishini ko‘rsatadi. Yo‘g‘on ichakdagi bakteriyalarning turlararo simbiozi va bunday biologik jihatdan turli tumanligi hisobiga mikrobiotlar va makroorganizmlarni birga yashashi uchun kompensator mexanizmlarni shakllantiradi. Bunda bir tomondan asosiy metabolik va ovqat hazm qilish jarayonlarini boshqaruvchi, ichaklar mikrobiotlarining asosiy metabolitlaridan biri bo‘lib hisoblanadigan yog‘ kislotasining yetarli darajasini ishlab chiqaradi. Boshqa tomondan esa: kelgusida oshgan miqdorda izokislotalarni ajratib chiqarish bilan mikrobiotlarni KSJKni iste'mol qilishi chirituvchi mikroflorani o‘sishiga olib keladi. Bunday sharoitlarda metabolik buzilishlarni rivojlanishi uchun asosiy omil sifatida kompensator mexanizmlarning izdan chiqishi, patologik reaksiyalarning shakllanish havfi mavjud. [10] bergan ma'lumotlarga ko‘ra, tana og‘irligi katta bo‘lgan chaqaloqlar va ularning onalarida leptinning katta ahamiyatga ega bo‘lgan yanada yuqori darajalari o‘rnatildi. Gestatsiya muddatlarida tana og‘irligi katta bo‘lgan bolalarning onalarining qon zardobida visfatin darajasi qiyosiy guruh ko‘rsatkichlariga nisbatan ahamiyatli darajada past bo‘ldi. Olingan natijalar shu holatni tasdiqlaydiki, leptin va visfatin o‘z muddatida tug‘ilgan chaqaloqlarni rivojlanishi va gestatsiyada makrosomiyalarni shakllanishida o‘zining sezilarli hissasiga ega bo‘lishi mumkin. Tug‘ilganda tana og‘irligi katta bo‘lgan chaqaloqlarda adipokinlar muvozanatini buzilishi bolaning keyingi kattalashib borish yoshlarida ham metabolik sindromni rivojlanishiga olib kelishi mumkin. [12] bergan ma’lumotlarga asosan, homilador ayolda qandli diabetning mavjudligi homilada o‘ziga xos bo‘lgan turli yo‘nalishdagi o‘zgarishlar – eng ko‘p hollarda qorin diametrini ortishi va boldir suyagi uzunligini qisqarishi uchraydi, diabetik nefropatiya va QD li ayollarning homilasida bunday o‘ziga xosliklar yanada ko‘proq namoyon bo‘ladi. Homiladorlarda QD ni maavjudligi, qandli diabetli onalardan tug‘ilgan bolalarda 96,6% gacha bo‘lgan holatlarda sindromni rivojlanishini belgilaydi, diabetik nefropatiyaning mavjudligi esa 100% chaqaloqlarda ushbu sindromni rivojlanishini belgilab beradi. Insulin tanqisligi insulinga bog‘liq bo‘lgan to‘qima hujayralariga glyukoza kelib tushishini kamayishiga, doimiy giperglikemiya, glyukozuriya, osmotik diurez, suvsizlanishni rivojlanishiga olib keladi. Glyukoneogenez va lipolizni kuchayishi metabolik atsidoz, tana og‘irligini pasayishi bilan birga kuzatiladi. Chaqaloqlarda, erta bolalik davrida insulinga bo‘lgan yanada yuqori talab, tuz-suv almashinuvining o‘ziga xosliklari oqibatida eksikoz juda tez rivojlanadi, atsidoz esa nisbatan kech rivojlanadi yoki rivojlanishga ulgurmaydi. Me’da osti bezining aplaziya yoki gipoplaziyasi tashqi ajratish vazifasini buzilishiga olib keladi, ammo malabsorbsiya sindromi odatda QD manifestatsiyasidan keyin namoyon bo‘ladi. [13] bergan ma’lumotlarga ko‘ra, ichaklar mikrobiomi homilani ona qorni ichida zararlovchi manbalaridan biri sifatida ko‘rib chiqiladi. Ichaklarning mikrobiom holatining buzilishi gestatsion diabetni rivojlanishini sabablaridan biri sifatida qaraladi. Chaqaloq ichaklaridagi mikrob kolonizasiyasi bir qator: onadagi mikrobiom tarkibiga, tug‘ruq usuliga, irsiy va boshqa perinatal omillarga bog‘liq bo‘ladi. Homiladorlik vaqtida probiotiklarga boy bo‘lgan ovqat iste'moli preeklampsiya va muddatidan oldin tug‘ruq ko‘rsatkichlarini yanada past bo‘lishi bilan bog‘liq, bu esa yo‘ldoshning yallig‘lanish reaksiyalariga probiotik qo‘shimchalarning ta’siri bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Xulosa. Shunday qilib, bizning izlanishlarimiz ko‘rsatdiki, qandli diabet kasalligi butun dunyoda keng tarqalgan kasallik bo‘lib, hozirga qadar ushbu kasallikning klinik-funksional belgilari, patogenezi, patofiziologiyasi yaxshi o‘rganilgan, ammo-lekin ushbu kasallikning patomorfologiyasi, bemorlar organizmida olib keladigan morfo-funksional o‘zgarishlari, ayniqsa qandli diabet bilan kasallangan ota yoki onadan tug‘ilgan avlod organizmida olib keladigan asoratlari, ichki a’zolarida keltirib chiqaradigan morfologik o‘zgarishlari hanuzgacha yetarli o‘rganilmagan.

ADABIYOTLAR

1. Абдукаримова Н.У., Гиязиддинова Е. Г., Обидов М. В. Морфометрическая характеристика лимфоидных узелков (пейеровых бляшек) тонкой кишки в онтогенезе // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2016. – № 12-2(20). – С. 6-11.

2. Абдукаримова Н.У., Тиляходжаева Г.Б., Байматова Г.Н. Зональные морфологические и морфометрические особенности тонкой кишки в

динамике ее постнатального развития и становления//Актуальные научные исследования в современном мире. - 2016. - № 12-2 (20). - С. 12-16.

3. Абдурахманова Д.Б., Магомедов М.А., Османова А.А., Магомедов Х.М. Биомикроскопическая оценка гемо и лимфомикроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки в динамике острого (ЛД 50) перорального отравления нитритом натрия//Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, №.1. - С. 16-18.

4. Адилбекова Д.Б. Морфологическое состояние сосудисто-тканевых структур тонкой кишки у потомства, рожденного от матерей с хроническим токсическим гепатитом в условиях коррекции гепатита//Новый день в медицине. - 2013.- № 2 (2). - С. 62-65.

5. Азизова Ф.Х., Атаджанова А.Н., Ишанджанова С.Х. Структурные особенности реакции иммунной системы тонкой кишки на антигенное воздействие в различные периоды постнатального онтогенеза // Научный фонд "Биолог". - 2014. - №3. – С. 23-26.

6. Ахмедов А.Г., Иброхимова Л.И., Расулова Н.Б. Сосудисто-тканевые изменения в стенке тонкой и толстой кишки у старых крыс на фоне сахарного диабета//Морфология. - 2014. - Т. 145, № 3. - С. 23.

7. Богомаз Д.С., Папышева О.В., Шурыгина Д.А., Богомаз Л.В. Нутритивный статус детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - № 1 (185). - С. 67-74.

8. Маяцкая Т.А., Харитонова Л.А., Папышева О.В., Затевалов А. М. Становление микробиоценоза кишечника у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - № 1 (185). - С. 96-105.

9. Оценка маркеров дисфункции почечного трансплантата у больных сахарным диабетом 1-го типа после трансплантации почки и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы: научное издание / А. М. Глазунова [и др.] // Терапевтический архив. - М., 2016. - Том 88 N10. - С. 25-34.

10. Панфилова В. Н. Инфекции мочевыводящих путей у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: научное издание / В. Н. Панфилова, Т. Е. Таранушенко, О. А. Терентьева, М. Н. Петрова // Диабет и почки: сборник тезисов Всероссийского конгресса (17-20 мая 2009 г., г. Москва). - М., 2009. - С. 142

11. Патоморфологическая картина диабетической нефропатии при экспериментальном сахарном диабете/СО Филинова, АЮ Жариков, ИП Бобров… - Казанский …, 2019

12. Римашевский В.В. Состояние плода и новорожденных, родившихся от беременных с сахарным диабетом 1-го типа, в зависимости от вида анестезии при операции кесарева сечения//Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2021. - Т. 11. № 4. - С. 441-460.

13. Тимошкова Ю.Л., Курманбаев Т.Е. Взаимосвязь неблагоприятных перинатальных исходов с микробиотой организма матери//Известия Российской военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40. № S1-2. - С. 151-156.

14. Зверев Я. Ф. Нефропротективное действие новых сахароснижающих препаратов: глифозины: обзор: научное издание / Я. Ф. Зверев, А. Я. Рыкунова // Нефрология: научно-практический рецензируемый журнал / Ассоциация нефрологов Российской Федерации, Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, НПО "Нефрон". - Санкт-Петербург: Издательство "Левша. Санкт-Петербург". - 2021. - Том 25 N 4. - С. 11-22

15. Харитонова Л.А., Папышева О.В., Богомаз Л.В., Богомаз Д.С. Особенности наблюдения за детьми, родившимися от матерей с различными нарушениями углеводного обмена//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 20 19. - № 2. - С. 45-46.

16. Gooding J, Cao L, Ahmed F, Mwiza JM, Fernander M, Whitaker C, Acuff Z, McRitchie S, Sumner S, Ongeri EM. LC-MS-based metabolomics analysis to identify meprin-β-associated changes in kidney tissue from mice with STZ-induced type 1 diabetes and diabetic kidney injury // Am J Physiol Renal Physiol.- 2019.- Oct 1; N 317(4). - F1034-F1046. doi: 10.1152/ajprenal.00166.2019. Epub 2019 Aug 14.

17. Ozkan H, Topsakal S, Ozmen O. Investigation of the diabetic effects of maternal high-glucose diet on rats. // Biomed Pharmacother. 2019 Feb; 110 :609-617.