

К ИСТОРИИ ВЫСОКОГОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ПЕРЕВАЛЕ ТУЯ-АШУ (ТЯНЬ-ШАНЬ, 3200 м)

А.Р. Раимжанов

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

В статье изложена историческая справка о медицинских научных исследованиях, проведенных ведущими учеными-медиками СССР и Киргизской ССР на перевале Туя-Ашу (Тянь-Шань, 3200м). Для исследований, начатых в приспособленных зданиях сотрудниками Киргизского государственного медицинского института в 1960-е года, в последующем были построены высокогорные исследовательские подразделения Национального центра кардиологии и терапии (1989) и Кыргызского научного центра гематологии (2004). Освещены исследования лечебного эффекта горного климата при болезнях крови и бронхиальной астме. В условиях научной базы Туя-Ашу, выполнен целый ряд докторских и кандидатских диссертаций ученых Кыргызстана по высокогорной физиологии и медицине.

Ключевые слова: высокогорный стационар, перевал Туя-Ашу, высокогорная гипоксия, высокогорная климатотерапия.

ТӨӨ-АШУУДАГЫ (ТЯНЬ-ШАНЬ, 3200 м) БИЙИК ТООНУН ШАРТЫНДА ЖҮРГҮЗҮЛГӨН МЕДИЦИНАЛЫК ИЗИЛДӨӨЛӨРДҮН ТАРИХЫНАН

А.Р. Раимжанов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Макалада Төө-Ашуу ашуусунда (Тянь-Шань, 3200 м) СССРдин жана Кыргыз ССРинин алдыңкы окумуштуу-медиктери тарабынан жүргүзүлгөн медициналык илимий изилдөөлөр тууралуу тарыхый маалымдама берилген. 1960-жылдары ылайыкташтырылган имаратта Кыргыз мамлекеттик медициналык институтунун кызматкерлери тарабынан изилдөөлөр башталган, кийин Улуттук кардиология жана терапия борборунун (1989) жана Кыргыз гематология илимий борборунун (2004) бийик тоонун шартында изилдөө бөлүмдөрү курулган. Кан ооруларына жана бронхиалдык астмасына тийгизген тоо климатынын дарылык касиеттери изилдөөгө алынган. Төө-Ашуу илимий базасынын шартында бийик тоолуу физиология жана медицина боюнча Кыргызстан окумуштуулары тарабынан бир катар докторлук жана кандидаттык иштер аткарылды.

Негизги сөздөр: Төө-Ашуу, бийик тоолуу стационар, бийик тоолуу гипоксия, бийик тоолуу климатотерапия.

TO THE HISTORY OF HIGHLAND MEDICAL RESEARCH AT TUYA ASHU PASS (TIAN SHAN, 3200 m)

A.R. Raimzhanov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Bishkek, Kyrgyz Republic

The article presents a historical certificate of medical scientific research conducted by leading medical scientists of the USSR and the Kyrgyz SSR at the Tuya-Ashu pass (Tian-Shan, 3200 m). For research begun in adapted buildings by employees of the Kyrgyz State Medical Institute in the 1960s, highland research units of the National Center for Cardiology and Therapy (1989) and the Kyrgyz Scientific Center of Hematology (2004) were subsequently built. Studies of the therapeutic effect of the mountain climate in blood diseases and bronchial asthma are covered. In the conditions of the Tuya-Ashu scientific base, a number of doctoral and master's theses of scientists of Kyrgyzstan of high mountain physiology and medicine were completed.

Key words: High mountain hospital, Tuya-Ashu pass, high mountain hypoxia, high mountain climatotherapy.

Первые научные исследования на перевале Туя-Ашу (3200 м) связаны с именами академиков П.А. Парина и М.М. Миррахимова, а также профессоров Турусбекова Б.Т., Даниярова С.Б., Алымкулова Д.А., Тилиса А.Ю., член-корр. АН Киргизской ССР Исабаевой В.А. и др., которые еще в 1962-1965 гг. на Южном портале Туя-Ашу проводили высокогорные научные исследования. Так, под руководством М.М. Миррахимова, его первый аспирант Джайлобаев А.Д. проводил исследования артериального давления, ЧСС, скорости кровотока чесночно-сахариновым методом Вольского М.Е., функции внешнего дыхания у адаптирующихся сотрудников высокогорной научной экспедиции, содержания CO₂ и O₂ в строящемся тоннеле Туя-Ашу, результаты которых вошли в его кандидатскую диссертацию

[1] и, частично, в монографию М.М. Миррахимова «Болезни сердца и горы» (1970) [2].

Под руководством профессора С.Б. Даниярова аспирант А.Г. Зарифьян проводил экспериментальные исследования у животных по изучению работы сердечно-сосудистой системы в условиях высокогорья, результаты которых обобщены в диссертации [3] и в виде совместной монографии «Высокогорье и вегетативная нервная система» [4].

Под руководством профессора А.Ю. Тилиса аспирант Алмерекова А.А. выполнила кандидатскую диссертационную работу [5] на тему «Регенерация крови и эритропоэтической активности сыворотки крови при острой постгеморрагической анемии в условиях высокогорья» (1965). Компенсаторные

механизмы в онтогенезе при кровопотере изучил Алымкулов Д.А. [6]

Выполнялись научные работы по исследованию свертывающей и противосвертывающей систем у здоровых людей в процессе адаптации к высокогорью [7] под руководством член-корр. Исабаевой В.А. (научные сотрудники Пономарева Т.А., Рачков А.Г., Рачкова Л.Г. и др.). Рачков А.Г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Влияние высокогорного климата на мегакариоцитарный аппарат костного мозга в эксперименте» (1989).

Следует особо подчеркнуть огромную роль проректора по науке КГМИ профессора М.М. Миррахимова и ректора КГМИ Исабаевой В.А., которые еще в 1965 году добились выделения 6 барачных корпусов для сотрудников КГМИ на северном склоне пер. Туя-Ашу (3200 м.), где ранее жили метростроевцы г. Москвы, строившие тоннель на перевале Туя-Ашу. При этом 1 корпус был выделен как высокогорный стационар для больных с тяжелыми формами анемий и бронхиальной астмой, а также для работы сотрудников кафедры факультетской терапии КГМИ; 2 корпуса для содержания экспериментальных животных (собак, кроликов, крыс, мышей и т.д.); 2 корпуса для проживания сотрудников ЦНИЛ и экспериментаторов КГМИ; еще 1 добротный корпус для сотрудников Института физиологии АН Киргизской ССР.

Работу мы начали в 1967 г. с аспирантами Кудайбердиевым З.М. [8] и Нарбековым О.М. [9], а с 1970 по 1977 гг. научную экспедицию по больным

возглавлял я [10], а группу экспериментаторов - Исмаилов Э.И. Экспериментальные исследования проводили ученые физиологи, патофизиологи, химики, биохимики, физики, фармакологи, анатомы, гистологи и другие.

В 1970-1972 гг. согласно Национальной программы по изучению адаптации человека в рамках Международной Биологической Программы (МБП), велась договорная научно-исследовательская работа учеными КГМИ под руководством профессора М.М. Миррахимова и учеными Института космических исследований г. Москвы под руководством профессора Агаджаняна Н.А. при участии первого врача космонавта Егорова Б.Б., с.н.с. Давыдова Г.А. и др. [11-12].

Согласно данной программе на 30 студентах первых курсов КГМИ проводились всесторонние научные исследования: сердечно-сосудистой, кроветворной, дыхательной, эндокринной, мочевыделительной, пищеварительной, нервной и других систем. Изучались также память, психическое состояние, органы зрения, слуха и т.д. Результаты исследования были изложены в 3 больших томах отчета.

Я принимал активное участие в исследованиях параметров периферической крови, костного мозга и функции коры надпочечников у всех 30 обследованных до и в процессе высокогорной адаптации. Обследуемые были распределены на 3 группы: I группа - 10 человек находились в полном

физическом покое, II группа - 10 человек также находились в постельном режиме, но в течении суток 5-6 раз по 20 минут выполняли нагрузку на шведском велоэргометре с дачей дозированной физической нагрузки; III группа - 10 человек вели свободный образ жизни. Питание всем обследуемым было высококалорийным по 3 рубля 50 копеек (в больницах стоимость суточного питания равнялась 70-80 копеек).

До начала опыта в г. Фрунзе (760 м), мною на всех испытуемых было проведено исследование «резервного времени» на гипоксической барокамере в войсковой части «Фрунзе-раз» г. Фрунзе. При этом с каждым обследуемым был составлен договор о том, что за все проведенные исследования Институт МБП г. Москвы будет оплачивать, причем, если испытуемый выдержит условную «высоту 7500 метров» без кислорода 1 минуту, будет оплата 1 рубль, если 60 минут, соответственно 60 рублей. Я сидел в барокамере с кислородной маской по середине двух испытуемых без маски и проверял резервное время секундомером. С двух сторон имелись по одной кислородной маске. При постепенном подъеме «на высоту 7500 метров» из 30 человек только 1 выдержал 2 минуты. Как правило, у испытуемых начиналась мозговая рвота, определяя резервное время на секундомере, тут же я давал ему кислородную маску и все проходило. У другого начинались клонические, у третьего тонические судороги и им сразу давал кислород. Кроме того, они выполняли физическую нагрузку на

велоэргометре с дачей дозированной нагрузки и на бегущей дорожке.

После проведенных всех вышеизложенных исследований в г. Фрунзе (760 м), все испытуемые были доставлены на перевал Туя-Ашу в микроавтобусах. При этом у испытуемых I группы через 10 дней стал падать аппетит, они стали худеть и в конце испытания не смогли даже встать с постели. У лиц II группы были также отрицательные явления, но в связи с выполнением физической нагрузки на велоэргометре, они хоть с трудом, но смогли подняться с постели. А III свободная группа чувствовала себя прекрасно. Всем испытуемым мною были проведены стерильные пункции до гор и на 40-й день пребывания на Туя-Ашу.

После спуска испытуемых в г. Фрунзе, им повторно проведены все исследования, в том числе, резервного времени. И, как ни странно, даже испытуемые группы выдерживали «высоту 7500 метров» без масок до 30-40 минут, а II и III групп по 60 минут и более. Наши исследования показали, что кратковременное (40-дневное) пребывание здорового человека на пер. Туя-Ашу значительно поднимает его иммуно-биологическую реактивность, активизируется его физическая и умственная работоспособность, резистентность организма ко многим неблагоприятным факторам внешней среды (к гипоксии, холоду, жаркому климату и др.) и в течение года вообще не болеет гриппом и другой вирусной инфекцией, что заставляет его приехать повторно на следующий год.

Кроме того, в результате проведенных нами исследований вместе с московскими учеными, был сделан абсолютно новый, очень серьезный и нужный вывод, касающийся поведения космонавтов в космическом корабле. Так, космонавт в процессе нахождения в космическом корабле, не должен быть постоянно в неподвижном состоянии, а по заранее составленному графику должен заниматься физической нагрузкой на велоэргометре. Вот этой рекомендацией впервые стал пользоваться очередной космонавт - наш земляк Николай Андреев [13].

Высокогорное климатолечение (ВГКЛ), инициатором которого был академик М.М. Миррахимов [14], получали больные со всех концов бывшего СССР, как пелось в песне: «От Москвы до самых до окраин, с южных гор до северных морей». К нам приезжали больные из таких крупных городов Советского Союза, как Москва, Ленинград, Архангельск, Куйбышев, Владивосток, Комсомольск на Амуре, Коми АССР, Ямало-Ненецкий

автономный округ, Якутия, Северный порт, Мурманская область, Крым, Орехово-Зуево, Владимир, Молдавия, Украина, Туркмения, Узбекистан, Казахстан, Таджикистан и т.д., т.е., почти из 70-80 крупных городов и областей Советского Союза. К нам направляли больных Центральный НИИ гематологии и переливания крови г. Москвы, Ленинградский, Украинский, Белорусский, Молдавский, Узбекский НИИ гематологии и переливания крови (рис.1).

Мы их принимали как своих родных на бесплатных условиях, выдавались больничные листы. У нас были очень неуютные барачные условия, в одной палате размещались от 5 до 9 больных, однако они абсолютно не жаловались на условия, поскольку им нужен был горный воздух, их тянуло сюда, потому что, они здесь укрепляли свое здоровье. Они сами рекламировали горное лечение на местах, больницах, поликлиниках, поэтому мы не успевали отвечать на письма многочисленных больных.



Рис. 1. Научные и практические связи высокогорного стационара в советский период (пер. Туя-Ашу, 3200 м.)

В первые годы (1967-1977) из медицинского персонала кроме меня, работали еще 2 врача и 4-5 клинических ординаторов. Мы все поочередно работали круглые сутки, так как у больных с апластической анемией, тромбоцитопенической пурпурой, нередко бывали носовые, десневые, маточные кровотечения, им нужно было переливать эритромассу и плазму. А у больных с бронхиальной астмой зачастую бывали приступы удушья, как правило, в ночное время, приходилось капельно внутривенно вводить стероидные гормоны и давать кислородные ингаляции.

Начиная с 1967 г. под руководством академика М.М.Миррахимова мы начали углубленные исследования лечебного действия климата Туя-Ашу на пациентов с анемиями. После проведенных фоновых исследований в условиях предгорья, все больные с заболеваниями крови перевозились на машинах на пер. Туя-Ашу (3200 м). По пути следования по горным серпантинам (на высотах 2200 и 2800 метров), дважды проводились малые привалы по 10-15 минут каждый, во время которых врач проверял общее состояние исследуемых, считая пульс и измеряя артериальное давление.

Сразу по приезде в высокогорный стационар, исследуемым предписывается постельный режим. В течение первых 3-5 дней для одних исследуемых, а для других до 5-10 дней, рекомендуется ограниченный двигательный режим, разрешая при этом ходить только по физиологическим потребностям. Все это направлено для облегчения течения горной (высотной) болезни. Горная болезнь бывает как у здоровых людей, так и особенно у больных с анемией. Она проявляется головной болью, сонливостью или наоборот, бессонницей, эйфорическим или подавленным состоянием, слуховыми или зрительными галлюцинациями, одышкой и сердцебиением при небольшой физической нагрузке, болями в области сердца и т.д. Как правило, все эти проявления горной болезни исчезают в первые 2-3 дня, а у некоторых могут продолжаться до 5-6-10 дней. От стационара вверх берет начало старая дорога, по которой для пациентов под контролем мед. персонала, проводятся терренкуры до высот 3300, 3400, 3500, 3600 метров над уровнем моря, где находятся 2 ледяных озера. Схема лечения представлена на рис. 2. При этом мы перед собой поставили задачу: “Превратить высокогорную гипоксию из врага в друга”.

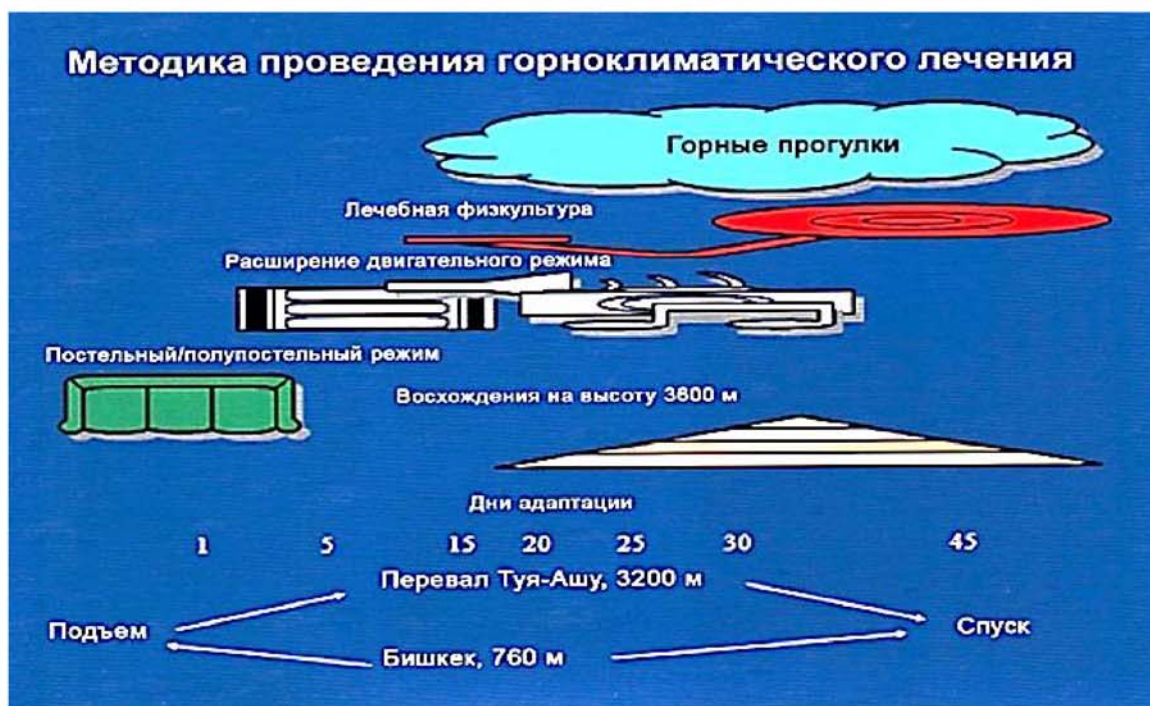


Рис. 2. Методика проведения высокогорной климатотерапии.

Результаты многолетних научных исследований (более 20 лет), мною обобщены в виде докторской диссертации на тему «Клиническая картина и гемопоэз у больных с цитопеническими синдромами и железодефицитной анемией в условиях высокогорья», которую я защитил в Центральном НИИ гематологии и переливания крови (г. Москва, 1988). Моя монография «Апластическая анемия и горный климат», 2002 г. удостоена премии академика Ахунбаева И.К..

Кроме того, под моим руководством защищены кандидатская и докторская диссертации Маматова С.М., кандидатские диссертации Ким С.И., Турсунбаева М.С., Макешевой А.Б., Цоповой И.А., Айсариевой Б.К., Эралиевой М.О. и др., которые, используя более современные методы исследования, изучили новые механизмы влияния высокогорной гипоксии на различные аспекты кроветворения у

больных с апластической анемией и первичной иммунной тромбоцитопенией. Разработаны механизмы влияния высокогорья на кроветворения, показания и противопоказания к высокогорной климатотерапии больных с депрессиями кроветворения.

В целом, по вопросам высокогорной климатотерапии гематологических состояний опубликованы более 25 монографий, 37 методических рекомендаций, свыше 310 научных статей, тезисов в журналах ближнего и дальнего зарубежья.

Исследования лечебного эффекта высокогорья при бронхиальной астме были начаты под руководством академика М.М. Миррахимова Хамзамуллиным Р.О., Мураталиевым Т.М., Саманчиной Б.Т. Ими были показаны благоприятные эффекты пребывания в горах на функциональные показатели респираторной и сердечно-

сосудистой систем, аллергологические тесты, показатели Т- и И-систем иммунитета.

Количество больных особенно возросло после демонстрации 30 минутного документального фильма «Лечение высотой» по указанию Минздрава СССР в 1972 году, который был показан отдельно для северных, южных, восточных и западных регионов Советского Союза. Данный фильм мною был продемонстрирован на ВДНХ СССР г. Москвы и получена серебряная медаль СССР в июле 1988 года.

Учитывая неудовлетворительные условия барачных для проживания особенно тяжелых больных, профессор М.М. Миррахимов в 1970 году обратился с просьбой в Правительство республики построить кирпичное здание на пер. Туя-Ашу со всеми условиями. Каждый день я начинал свою работу с ознакомления со строительными работами. Как только прекращалась работа, так я сразу докладывал М.М. Миррахимову и работа сразу восстанавливалась. Строительство высокогорной научной базы под моим руководством продолжалось в течении 7 лет до 1977 года. 31 августа 1977 года я попал в тяжелейшую автодорожную аварию и вместо меня начальником экспедиции был назначен к.м.н. Хамзамулин Р.О. Начиная с 1982 года, дальнейшее строительство этого корпуса возглавлял к.м.н. Бримкулов Н.Н.

Летом 1989 года новый корпус высокогорного стационара НЦКТ на перевале Туя-Ашу был открыт. В благоустроенном корпусе продолжились активные исследования лечебного эффекта при бронхиальной астме [15-

16], которые были обобщены в докторской диссертации Бримкулова Н.Н. «Высокогорная климатотерапия бронхиальной астмы: механизмы действия и некоторые пути повышения эффективности» (1990). В дальнейшем роль системы мононуклеарных фагоцитов в процессе горного лечения пациентов астмой изучила Мирбакиева Д.М. (1992). Давлеталиева Н.Э. исследовала сурфактантную систему легких у больных бронхиальной астмой в горах (1993). Бакирова А.Н. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Кортикозависимая форма бронхиальной астмы и ее лечение высокогорной адаптацией» (1996). Наряду с углублением данных по астме, было показано благоприятное действие климата Туя-Ашу на больных хроническим бронхитом, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [17].

В 1990-е годы в высокогорный стационар приезжали всемирно известные исследователи высокогорья профессор Jean-Paul Richalet (Франция), Shigeru Matsuyama (Япония) и многие другие. В новом корпусе с польскими учеными под руководством известного пульмонолога, профессора Jan Zielinski были впервые начаты исследования методами полисомнографии нарушения дыхания в процессе сна [18]. Из-за расширения совместных международных научных исследований на пер. Туя-Ашу, в корпусе НЦКТ больным с заболеваниями крови, к сожалению, прекратили выделять места.

Учитывая вышеизложенное, я, как директор Кыргызского научного центра гематологии (КНЦГ) МЗ КР, обратился к

руководству республики с просьбой построить высокогорный стационар на пер. Туя-Ашу для лечения больных с тяжелыми заболеваниями крови. Мое письмо с подписью и поручением президента Кыргызской Республики Акаева А.А. было направлено в Министерство по чрезвычайным ситуациям. С июня 2001 г. по август 2004 года МЧС КР завершило строительство корпуса высокогорного гематологического стационара.

Итак, был построен высокогорный стационар КНЦГ, который расположен на северном портале пер. Туя-Ашу (3200 м) на 130 км стратегической дороги Бишкек-Ош. Он рассчитан на 30 коек и представляет собой 1 этажное кирпичное здание. Изнутри здание стационара оформлено по евростандарту. Вокруг здания расположены асфальтированные дорожки и зеленые газоны, по вечерам наружное освещение эффектно выделяет лечебный корпус на фоне крутых гор.

Литература

1. Джайлобаев А.Д. *Некоторые показатели функции внешнего дыхания, газообмена и гемодинамики у здоровых и больных (клапанными пороками сердца) жителей высокогорья Тянь-Шаня: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Фрунзе. 1967, 28 с.*
2. Миррахимов М.М. *Болезни сердца и горы. Фрунзе. 1971. 310 с.*
3. Зарифьян А.Г. *Функциональное состояние вегетативных центров и участие симпатoadренальной системы в формировании приспособительных реакций у животных в процессе адаптации к условиям высокогорья. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Фрунзе, 1974, 20 с.*
4. Данияров С.Б., Зарифьян А.Г. *Высокогорье и вегетативная нервная система. Ташкент: Медицина, 1977, 174 с.*
5. Алмерекова А.А. *Регенерация крови и эритропоэтическая активность сыворотки крови у животных при острой кровопотери в условиях высокогорья. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Фрунзе, 1965, 25 с.*
6. Алымкулов Д.А. *Характер коменсаторно - приспособительных механизмов в онтогенезе при кровопотерях в условиях низкогогорья и высокогорья Киргизии. Автореф. дисс. канд. наук, 1971 г., 24 с.*

В 2018 году для оптимизации лечебной и научной работы, для расширения подготовки кадров по высокогорной медицине, данный корпус был передан на баланс КГМА. Решением Ученого Совета КГМА им. И.К. Ахунбаева высокогорному стационару придан новый статус: “Высокогорная научная, лечебная и учебная база КГМА им. академика Раимжанова А.Р.”

За прошедший период высокогорное лечение в нем получили сотни больных с заболеваниями крови и болезнями органов дыхания. В настоящее время наряду с проведением научных исследований, на этой базе планируются циклы подготовки по высокогорной медицине для ординаторов КГМА имени И.К.Ахунбаева. История высокогорных медицинских исследований на перевале Туя-Ашу продолжается!

7. Агаджанян Н.А., Исабаева В.А., Елфимов А.Н. Хеморецепторы, гемокоагуляция и высокогорье. Фрунзе, Илим, 1973, 195 с.
8. Кудайбердиев З.М. Некоторые особенности сократительной функции миокарда у здоровых и больных митральными пороками сердца, проживающих на высотах Тянь-Шаня и Памира. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Фрунзе, 1970, 24 с.
9. Нарбеков О.Н. Показатели гемодинамики у здоровых и больных клапанными пороками сердца людей, проживающих в условиях высокогорья Тянь-Шаня и Памира. Автореф. дисс. канд. мед. наук, 1970.
10. Раимжанов А.Р. Изменение некоторых гематологических показателей и эритропоэтической активности сыворотки под влиянием условий высокогорья и переливание эритропоэтически активной крови. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Фрунзе, 1970, 21 с.
11. Миррахимов М.М. Физиологические исследования человека на высотах Тянь-Шаня и Памира (Обзор) В кн.: Адаптация человека. Л.: Наука, 1972, т.1, с. 94-111.
12. Миррахимов М.М., А.Р. Раимжанов. В кн.: "Адаптация человека", Л., 1972, с.119.
13. Парин В.В., В.П.Космолинский, Б.А. Душков. Космическая биология и медицина. Изд. 2-е М., 1975.
14. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горными климатом. / Л. Медицина. 1977, 207 с.
15. Бримкулов Н.Н. Количественная оценка состояния больных бронхиальной астмой. Здоровоохранение Киргизии. 1986. №4, с.47-51.
16. Китаев М.И., Мирбакиева Д.М., Бримкулов Н.Н. Функциональная активность мононуклеарных фагоцитов и альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой, под влиянием высокогорной климатотерапии. Пульмонология. 1995, №4, с.71-75.
17. Бримкулов Н.Н. Абдулина А., Давлеталиева Н.Э., Бакирова А.Н., Карамуратов А., Миррахимов М.М. Реабилитация в условиях высокогорья участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, больных хроническим бронхитом. Тер. Архив. - 1996. - N3. - с.34-37.
18. Mirrakhlmov M., N. Brimkulov, J. Cieslicki, M. Tobiasz, Z. Kudaiberdiev, I. Moldotashev, G. Shmidt, J. Zielinski. Effects of acetazolamide on overnight oxygenation and acute mountain sickness in patients with asthma. Eur. Resp. J, 1993, 6, 536-540.