

## مطالعه اثرات تسکینی و ضداضطرابی عصاره سنبل الطیب (*Nardostachys jatamansi*) در مقایسه با دیازپام در موش صحرایی

علی رضایی<sup>۱\*</sup>، مهرداد پاشازاده<sup>۲</sup>، چنگیز احمدی زاده<sup>۳</sup>، بهبود جعفری<sup>۳</sup>، محمد جلیل زاده هدایتی<sup>۴</sup>

- ۱- دانشیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز
  - ۲- دانش‌آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز
  - ۳- گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر
  - ۴- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر
- \*آدرس مکاتبه: تبریز، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز  
تلفن: ۰۹۱۴۱۲۶۰۳۵۰، نمابر: ۲۲۲۷۸۷۲ (۰۴۲۶)  
پست الکترونیک: a-rezaie@iau-ahar.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۲۷

تاریخ تصویب: ۸۹/۳/۴

### چکیده

مقدمه: گیاه سنبل الطیب به واسطه اثرات آرام‌بخشی، ضدتشنجی و ضددردی از دیرباز در طب سنتی چین، هند و ایران جایگاه خاصی داشته است. این گیاه با توجه به داشتن آلکالوئیدها- استراسیدهای آلی - اسید والریک و ایزووالریک‌ها همواره در جهت کاهش فشارهای عصبی، درمان افسردگی و بی‌خوابی مزمن مورد استفاده قرار گرفته است. هدف: با توجه به اهمیت موضوع بر آن شدیم که اثرات ضداضطرابی و پیش‌بیهوشی عصاره این گیاه را با داروی شیمیایی به صورت مقایسه‌ای مورد مطالعه قرار دهیم.

روش بررسی: در این مطالعه ابتدا ریزوم گیاه سنبل الطیب *Nardostachys jatamansi* توسط کلروفرم: متانول (۷۰:۳۰) عصاره‌گیری و سپس به منظور تهیه عصاره تام، فراکسیون n هگزان آن تهیه و مورد بررسی فیتوشیمیایی به وسیله دستگاه GC-MS قرار گرفت. به منظور مطالعه اثرات تسکینی و ضداضطرابی عصاره سنبل الطیب در مقایسه با دیازپام در گروه‌های مختلف موش‌های ماده نژاد ویستار، عصاره سنبل الطیب با دوزهای ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دیازپام با دوز ۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دی‌متیل سولفوکساید<sup>۱</sup> با همان حجم ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی اثرات تسکینی/خواب‌آوری (مدت خواب القا شده با کتامین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ارزیابی اثرات ضداضطرابی با استفاده از مازصلیبی شکل با دوزهای فوق‌الذکر به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

نتایج: نتایج آنالیز فیتوشیمیایی نشان داد که مواد محلول در n هگزان عصاره حاوی بیش از ۱۵ جزء می‌باشد که از عمده‌ترین آنها می‌توان به ترکیبات 9-Aristolen-1-alpha-ol (۳۱/۱ درصد)، Valerenic acid (۲۶/۵ درصد) و Valernal (۱۳ درصد) اشاره نمود. بررسی‌های فارماکولوژیکی نشان داد که عصاره سنبل الطیب با بیشترین پاسخ در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثرات تسکینی و ضداضطرابی بهتری دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که عصاره سنبل الطیب دارای اثرات تسکینی و ضداضطرابی معنی‌داری در مقایسه با دیازپام می‌باشد.

کل واژگان: سنبل الطیب، کتامین، دیازپام، ماز

<sup>1</sup> DMSO



## مقدمه

امروزه گیاهان دارویی بخش مهمی از طب سنتی بسیاری از کشورها را تشکیل می‌دهند و در رویکردهای جدید درمانی نیز دارای ارزش و جایگاه ویژه‌ای می‌باشند. در این مطالعه اقدام به شناخت هر چه بیشتر ترکیبات، اثرات تسکینی و ضداضطرابی ناشی از عصاره سنبل‌الطیب شده است. گیاه سنبل‌الطیب با نام علمی *Nardostachys jatamansi* متعلق به خانواده *Valerianaceae* که به علف گربه معروف است [۱]. ترکیبات فراوانی در عصاره این گیاه شناسایی شده‌اند که از مهم‌ترین آنها می‌توان به والپرات‌ها، ایزووالپرات‌ها و دیدرووالپرات‌ها اشاره کرد (سایر اجزا که تنها ۰/۴ تا ۱/۴ درصد عصاره را تشکیل می‌دهند). امروزه اثرات آرام‌بخشی سنبل‌الطیب را به روغن‌های فرار آن شامل والرینال و اسید والرینیک نسبت می‌دهند [۲]. آثار آرام‌بخشی سنبل‌الطیب در کتب طبای یونان باستان از جمله بقراط قید شده است و کارآزمایی‌های انجام شده این اثر را تأیید می‌کنند و در طب سنتی استفاده از این گیاه به هزاران سال باز می‌گردد [۱]. این گیاه به واسطه دارا بودن اثرات ضدتشنجی، آرام‌بخشی، ضدهیستریا و رفع تپش قلب شناخته شده است. به طوری که در سال ۱۹۸۱، دل لوگیا<sup>۲</sup> بیان کرد که عصاره ریشه و ریزوم *N. jatamansi* دارای اثرات تضعیفی روی مغز موش است. در سال ۱۹۸۲، هازل هاف<sup>۳</sup> نشان داد که والرات و ایزووالرات موجود در جاتامانسی منجر به شل شدن سلول‌های عضلانی می‌شوند. در سال ۲۰۰۱، کریستال<sup>۳</sup> در مقاله خود پیشنهاد کرد که *N. jatamansi* در پی تجویز درازمدت عوارض جانبی کمتری از بنزودیازپین‌ها دارد. طبق مطالعات اخیر انجام گرفته بر روی ایسکمی مغزی، این گیاه به عنوان آگونیسست گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک *GABA* شناخته شده است [۴]. مطالعات بیوشیمی نشان می‌دهند که اسید والرینیک آنزیمی را که مسؤل کاتابولیسم گابا است، مهار نموده و موجب افزایش غلظت گابا در نسوج مغزی می‌شود [۳]. افزایش غلظت گابا در مغز، فعالیت هسته‌های مختلف مغزی را کاهش داده و موجب

بروز آثار آرام‌بخشی می‌شود. از سوی دیگر دیازپام بنزودیازپینی است که به اجزای مولکولی گیرنده گابا - A موجود در غشای نورونی سیستم عصبی مرکزی متصل و منجر به باز شدن کانال کلر می‌شود و به این ترتیب اثر آرام‌بخشی و شل‌کنندگی عضلانی خود را ایجاد می‌کند و هدف از این تحقیق شناخت هر چه بیشتر اثرات تسکینی و ضداضطرابی ناشی از اثر عصاره سنبل‌الطیب و مقایسه آن با دیازپام به عنوان یک داروی آرام بخش استاندارد می‌باشد [۳].

## مواد و روش‌ها

## مواد

- ۱۱- هگزان (کارخانه مرک، آلمان)
- دی کلرومتان (کارخانه مرک، آلمان)
- اتانول (کارخانه مرک، آلمان)
- کلرید سدیم ۰/۹ درصد (کارخانه ثامن، ایران)
- دیازپام
- دی‌متیل سولفوکساید (کارخانه مرک، آلمان)
- کتامین هیدروکلراید
- عصاره گیاه سنبل‌الطیب

## روش کار

در این مطالعه از ۳۶ سر موش نژاد ویستار ماده در محدوده وزنی ۲۰ + ۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در اتاق حیوانات و در شرایط استاندارد با درجه حرارت محیطی ۲۳ - ۲۱ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۷۰ درصد و چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و از پلت‌های استاندارد جهت تغذیه موش‌ها به روش *Ab libitum* استفاده شد و آب به مقدار کافی در اختیار موش‌ها قرار داشت. لازم به ذکر است به منظور سازگاری موش‌ها با محیط نگهداری جدید ۱۰ روز قبل از انجام آزمایش‌ها آنها از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی دانشگاه تبریز به محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز انتقال داده شدند.

<sup>2</sup> Dell loggia<sup>2</sup> Hazel Hoff<sup>3</sup> Krystal

تجویز داروهای فوق، کتامین با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی در هر شش گروه تجویز شد. بلافاصله بعد از تجویز کتامین مدت زمانی که حیوان رفلکس تصحیح کننده را از دست می دهد<sup>۱</sup> و مدت زمانی که حیوان بعد از القای بیهوشی دوباره رفلکس تصحیح کننده را باز می یابد<sup>۲</sup>، بر حسب ثانیه محاسبه شد و در بخش دوم که هدف مطالعه اثرات ضد اضطرابی دارو می باشد از دستگاه Elevated plus Maze استفاده شد. این ماز دارای دو بازوی بسته و دو بازوی باز است که طول هر بازو ۵۰ سانتی متر می باشد و ارتفاع دیواره بازوهای بسته ۴۰ سانتی متر است. در این بخش از مطالعه به منظور تعیین اثرات اضطرابی دارو مدت زمان حضور موش ها بر روی بازوهای باز به عنوان یک مارکر عدم اضطراب و مدت زمان حضور موش ها بر روی بازوهای بسته به عنوان یک مارکر اضطراب است که هر چقدر این مدت زمان مربوط به بازوهای باز بیشتر باشد، نشان دهنده اثرات ضد اضطرابی قوی تر داروی مورد نظر می باشد لذا از عصاره گیاهی سنبل الطیب با دوزهای ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و داروی دیازپام با دوز ۱/۲ میلی گرم بر کیلوگرم و DMSO به عنوان پلاسبو به صورت داخل صفاقی استفاده شد و ۳۰ دقیقه بعد از تجویز داروهای فوق، موش ها به صورت انفرادی در مرکز ماز قرار داده شدند و مدت زمانی که موش ها در هر یک از بازوهای ماز سپری کردند، بر حسب ثانیه ثبت شد مدت زمان حضور موش ها در ماز ۵ دقیقه است.

### روش های آماری

نتایج به دست آمده از این آزمایش ها با استفاده از آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه<sup>۳</sup> و آزمون تعقیبی توکی<sup>۴</sup> و اسمیرنف کولوگروف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

برای تهیه عصاره از ریزوم گیاه سنبل الطیب به میزان ۵۰۰ گرم از گیاه خشک را به صورت پودر درآورده، در درون مخلوط کلروفرم: متانول (۳۰: ۷۰) حداقل به مدت ۲۴ ساعت خیس نموده، سپس مخلوط به دست آمده را تحت فشار خلاء درون دستگاه روتاری اوپراتور حلال زدائی کرده تا عصاره خام را به دست آید.

عصاره خام به دست آمده در کمترین مقدار متانول داغ حل کرده و سپس در درون فریزر به دمای ۱۵- درجه سانتی گراد رسانده و به سرعت صاف نموده تا عصاره فاقد چربی به دست آید. به منظور آب زدایی، عصاره چربی زدایی شده را در دی کلرومتان حل کرده و با منیزیم سولفات خشک نموده در دستگاه روتاری اوپورا تور تحت خلاء حلال زدایی می شود.

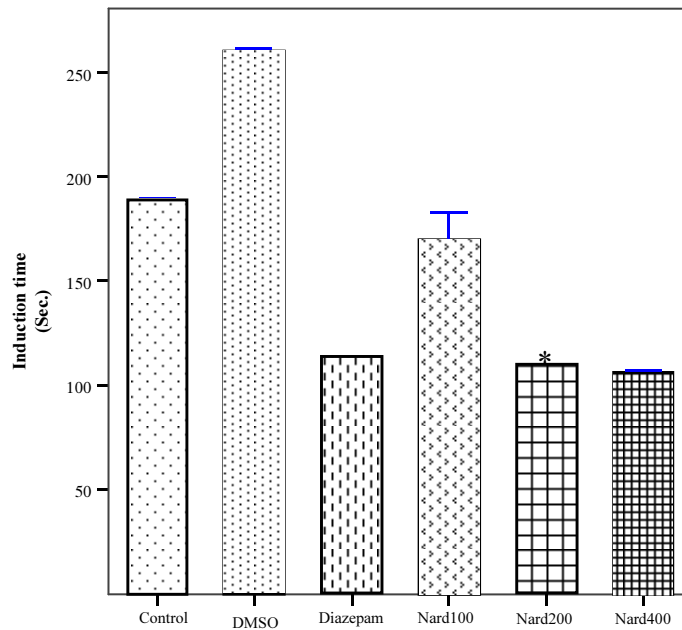
مقدار کمی از عصاره حاصله به قصد شناسایی و پروت ها در  $n$  هگزن به مدت ۲ ساعت هم زده شد تا مواد محلول در  $n$  هگزن جداسازی شوند، سپس مجدداً حلال پرانی شده و به وسیله دستگاه GC-MS مورد تجزیه و شناسایی قرار گرفت. نتایج آنالیز فیتوشیمیایی نشان داد که مواد محلول در  $n$  هگزان عصاره حاوی بیش از ۱۵ جزء می باشد که از عمده ترین آنها می توان به ترکیبات 9-Aristolene-1-alpha-ol (۳۱/۱ درصد)، Valerenic acid (۲۶/۵ درصد) و Valernal (۱۳ درصد) اشاره نمود.

به منظور مطالعه اثرات تسکینی عصاره سنبل الطیب و مقایسه آن با دیازپام موش ها را به طور تصادفی در ۶ گروه ۶ تایی تقسیم شد. به گروه اول عصاره با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، به گروه دوم عصاره با دز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، به گروه سوم عصاره با دوز ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، به گروه چهارم دیازپام با دز ۱/۲ میلی گرم بر کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی و به گروه پنجم پلاسبو (DMSO) در همان حجم به صورت داخل صفاقی تجویز شد و به گروه ششم هیچ دارویی تجویز نشد و مطالعه در دو بخش انجام گرفت. در قسمت نخست که هدف ارزیابی اثر تسکینی دارو بود برای این منظور ۳۰ دقیقه بعد از

<sup>1</sup> Induction Time  
<sup>3</sup> ANOVA

<sup>2</sup> Ketamin Sleeping Time  
<sup>4</sup> Tukey Post huc

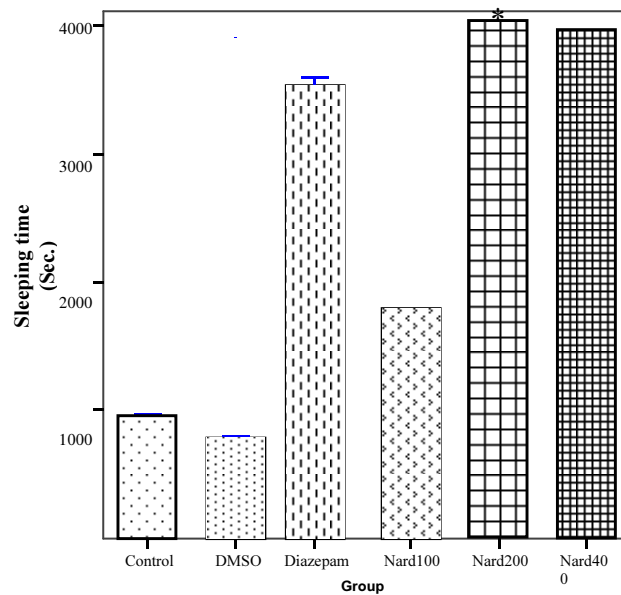




Nard<sup>®</sup> خلاصه علمی Nardostachys است

نمودار شماره ۱- میانگین داده‌های Induction Time در گروه‌های مورد مطالعه

با توجه به نمودار فوق دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم *N. jatamansi* از Induction time کمتری نسبت به دیازپام برخوردار است و اختلافات همه از نظر آماری معنی‌دار بوده و  $p < 0.01$  می‌باشد.



Nard<sup>®</sup> خلاصه علمی Nardostachys است

نمودار شماره ۲- میانگین داده‌های Sleeping Time در گروه‌های مورد مطالعه

با توجه به نمودار فوق دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم *N. jatamansi* از Sleeping time بیشتری نسبت به دیازپام برخوردار است و اختلافات همه از نظر آماری معنی‌دار بوده و  $p < 0.01$  می‌باشد.



## بحث

بر اساس تحقیقات گزارش شده ترکیبات مختلفی از گیاه سنبل الطیب جداسازی و شناسایی شده است که از ترکیبات عمده شناسایی شده می‌توان به ترکیبات ذیل اشاره نمود:

1- 9-Aristolene-1.alpha.-ol (۳۱ درصد)

2- Valerenal (۱۳ درصد)

3- Valerenic acid (۲۶ درصد)

همچنین فراکسیون n - هگزانسی حاوی ترکیب استری Isoleden، ترکیبات سزکویی ترپنی Valerenyl acetate، Azulene، Spathulenal، 4,5 dehydro Isolongifolene، ترکیبات غیرترپنی Megastigma، 4,6,8 triene، 1,3- diisopropenyl -6- methyl و dihydroionone و cyclohexene می‌باشد [۷]. حضور ترکیبات والرنیک اسید<sup>۱</sup> و Valerenyl acetate و Valerenal در گیاه با اثرات فارماکولوژیکی آن مرتبط می‌باشد. سایر ترکیبات موجود در این فراکسیون که توسط گاز کروماتوگرافی جداسازی شده و داده‌های جرمی برای آنها ساختمان‌های شیمیایی فوق‌الذکر را پیشنهاد می‌نماید تاکنون در این گیاه گزارش نشده است [۳] و از این رو برای اطمینان یافتن از صحت ساختار شیمیایی آنها نیازمند بررسی دیگر داده‌های طیفی آنها از قبیل NMR می‌باشد. همچنین به منظور تعیین ارتباط اثر این ترکیبات با اثرات مشاهده شده مطالعات دیگری مورد نیاز می‌باشد. دیازپام از یک سو به عنوان یک داروی بنزودیازپینی دارای اثرات تسکینی اثبات شده‌ای روی سیستم عصبی مرکزی است و از سوی دیگر به عنوان داروی ضداضطرابی مطرح می‌باشد که از جنبه فارماکولوژیکی همان‌گونه که قبلاً اشاره شد دیازپام از طریق تعامل با گیرنده‌های گابا موجود در مغز به ویژه در تشکیلات مشبک مغز میانی موجب بروز اثرات تسکینی - آرام‌بخشی و ضداضطرابی می‌شود [۲]. در بخشی از مطالعه اثرات تسکینی عصاره سنبل الطیب *N. jatamansi* که در طب سنتی به عنوان آرام‌بخش و ضد درد و ضد تشنج به کار می‌رود در مقایسه با دیازپام مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داده

<sup>1</sup> Valernic acid

که طی پروسه تسکین در بین دوزهای به کار رفته، دوز (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) پاسخ‌های معنی‌دارتری نسبت به سایر دوزهای عصاره در مقایسه با دیازپام به همراه داشت (p<۰/۰۱). در این تحقیق برای به دست آوردن دوز مناسب طبق دوزهای پیشنهادی در مقالات مختلف از دوزهای (۴۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی استفاده شد که در این روش ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دوزهای فوق از عصاره گیاهی (به عنوان داروی پیش‌بیهوشی) از داروی کتامین به عنوان داروی بیهوشی اصلی با دوز (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به شکل داخل صفاقی در موش‌های ماده استفاده شد و جهت مقایسه با اثرات تسکینی دیازپام ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروی دیازپام به عنوان داروی پیش‌بیهوشی و با دوز ۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی از داروی کتامین که یک داروی بیهوش‌کننده عمومی تزریقی غیرباربی‌توراتی و انفکاک‌ی است [۱۱] به عنوان داروی بیهوشی اصلی با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به شکل داخل صفاقی در موش‌ها ماده استفاده شد که بر اساس نتایج به دست آمده دوز (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از عصاره گیاهی سنبل الطیب اثرات تسکینی بیشتر و بهتری را نسبت به داروی دیازپام نشان داد. بدین ترتیب که عصاره گیاهی سنبل الطیب با دوز (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با دیازپام با دوز ۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، Induction Time کمتری را ایجاد نمود. در بخش دیگری از مطالعه اثرات ضداضطرابی عصاره گیاهی *N. Jatamansi* در مقایسه با دیازپام مورد بررسی قرار گرفت.

بر طبق نتایج به دست آمده عصاره گیاهی سنبل الطیب با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثرات ضداضطرابی قوی‌تری نسبت به دیازپام با دوز ۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های ماده ایجاد کرد.

نتیجه گرفته می‌شود که تزریق عصاره گیاهی سنبل الطیب با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به عنوان داروی پیش‌بیهوشی قبل از کتامین (به عنوان داروی بیهوشی) در مقایسه با دیازپام از نظر اثرات تسکینی، اختلاف معنی‌داری را نشان داد و همچنین تزریق عصاره این گیاه با دوز



*N. jatamansi* در آزمایشگاه فارماکونوزی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته است از مساعدت و همکاری صمیمانه ریاست مرکز، اساتید و کلیه کارکنان محترم تقدیر و تشکر می‌نمایم. به خصوص از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر عباس دل‌آذر که در اجرای مراحل این مقاله زحمات زیادی را متقبل شده‌اند، صمیمانه تقدیر و تشکر می‌نمایم.

۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به شکل داخل صفاقی جهت ایجاد اثرات ضداضطرابی در مقایسه با دیازپام اثرات بهتری را ایجاد کرد و در مقایسه دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار نبود تفاوت گویای این واقعیت است که افزایش دوز باعث افزایش اثر ضداضطرابی و تسکینی نمی‌شود.

## تشکر و قدردانی

در این مقاله کلیه مراحل تهیه عصاره گیاه

## منابع

- Zargari A. Medicinal Plants, Tehran University Publication. 1989, vol. 1, pp: 124 - 64.
- Zman S. Medicinal Plants, Gognous Publication. 1997, vol. 2, pp: 52 - 84.
- Mozaffari V. Dictionary of Medicinal Plants, Farhange Moaser Publication. 1996, vol. 2, pp: 53 - 92.
- Amann R, Peskar B. Molecular pharmacology, Saunders, Philadelphia 2002; pp: 121 - 4.
- Balderer G, Borbely A, Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacol.* (Berl) 1985; 87 (4): 406 - 9.
- Bissett NG. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Boca Raton, Florida: CRC Press 1994, pp: 91 - 2.
- Bladon C, Pharmaceutical chemistry, John Wiley & Sons, New York, 2001, 123 (7): pp: 327 - 32.
- Carnat A, Carnat AP, Fraisse D, Lamaison JL. Standardization of the sour orange flower and leaf [in French]. *Ann Pharm Fr.* 1999; 57: 410 - 4.
- ESCOP. "Valerianae radix." Monographs on the Medicinal Used of Plans Drug. Exeter UK, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
- Evans WC, Trease and Evans Pharmacognosy, 15<sup>th</sup> ed. W. B. SAUNDERS, 2002, pp: 316 - 18.
- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology 8<sup>th</sup> ed. Sama Publication Tehran. 1998, vol. 2, pp: 199 - 210.
- Nykamp D, Fackih M, Compton A. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann Pharmacotherapy* 2004; 38: 812 - 6.
- Rai LK, Prasad P, Sharma E. Conservation threats to some important medicinal Plants of the Sikkim Himalaya. *Biol. Conserv* 2000; 93 (1): 27-33.
- Salim S, Ahmad M, Zafar KS, Ahmad AS, Islam F. Protective effect of *Nardostachys jatamansi* in rat cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem behave.* 2003, 74 (2); pp: 481 - 6.
- Synephrine. In: Buckingham J, exec ed. Dictionary of Natural Products, Vol 5: R-Z. New York: Chapman and Hall; 1994; pp: 5307-5308.
- Zargari A. Medicinal Plants, Tehran University Publication. 1996, vol. 2, pp: 763 - 4.

