

АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ СПОСОБСТВУЕТ РАЗВИТИЮ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹Александрова Н.В., ²Новикова О.В., ¹Александров А.В., ¹Александров В.А.,
^{1,2}Зборовская И.А.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: imlab@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

У больных ревматоидным артритом (РА) часто наблюдаются депрессивные расстройства, провоцируемые длительным психологическим стрессом. Хроническое воспаление, в свою очередь, способствует развитию депрессии через общие механизмы, объединяющие повышение уровня провоспалительных цитокинов, как при хроническом аутоиммунном воспалении, так и при депрессии. Цель исследования – установить наличие депрессивных расстройств и их связь с уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных РА. Под наблюдением находились 88 женщин (средний возраст – 54,2±12,0 года, длительность заболевания – 9,0[3,5;16,0] лет) с достоверным диагнозом РА, преимущественно с умеренной активностью заболевания (68,2%). 53 (60,2%) человека проходили лечение с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); 62 (70,5%) – с применением глюкокортикоидов (ГК). Уровень депрессии определяли по опроснику депрессивности Бека (Beck Depression Inventory, BDI-II). Уровни цитокинов (интерлейкин-1 – ИЛ-1, интерлейкин-2 – ИЛ-2, интерлейкин-6 – ИЛ-6 и фактор некроза опухолей-альфа – TNFα) в сыворотке крови больных РА определяли иммуноферментным методом. Наличие депрессии различной степени выраженности было установлено у 58 (65,9%) больных РА. У больных РА с тяжелой депрессией уровень ИЛ-6 достоверно превосходил показатели больных РА без депрессивных расстройств (p=0,003). Показатели ИЛ-1β достоверно нарастали с прогрессированием депрессии (без депрессии – легкая депрессия, p=0,034; легкая – умеренная, p<0,001; умеренная – тяжелая депрессия, p=0,044). При оценке уровней ИЛ-2 и TNFα в группах больных РА с различной степенью выраженности депрессии не было получено достоверных межгрупповых различий (p>0,05). Не было обнаружено корреляции между уровнем депрессии и приемом БПВП (p=0,268), но была продемонстрирована положительная связь средней силы между степенью депрессии (по BDI-II) и дозой ГК на момент исследования (r=0,33, p=0,002). Воспаление может быть новым объектом для разработки методов лечения депрессии при таких психосоматических заболеваниях, как ревматоидный артрит.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, депрессия, воспаление, интерлейкин-1β.

THE ACTIVATION OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION PROMOTES DEPRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ATHRITIS

¹Aleksandrova N.V., ²Novikova O.V., ¹Aleksandrov A.V., ¹Aleksandrov V.A.,
^{1,2}Zborovskaya I.A.

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy», Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

Depressive disorders provoked by long-term psychological stress are often observed in patients with rheumatoid arthritis (RA). Chronic inflammation contributes to the development of depression by common mechanisms that combine an increase in the level of pro-inflammatory cytokines, both in chronic autoimmune inflammation and in depression. The purpose of research - to establish the presence of depressive disorders and their association to the level of pro-inflammatory cytokines in the serum of RA patients. There were 88 women (mean age - 54.2±12.0 years old, duration of the disease - 9.0 [3.5; 16.0] years) with a reliable diagnosis of RA mainly with moderate disease activity (68.2%) under observation. 53 (60.2%) people were treated with basic anti-inflammatory drugs (DMARDs); 62 (70.5%) - with the use of glucocorticoids (GC). The level of depression was determined using the Beck Depression Inventory (BDI-II). The levels of cytokines (interleukin-1 – IL-1, interleukin-2 – IL-2, interleukin-6 – IL-6, and tumor necrosis factor alpha – TNFα) were determined by the enzyme immunoassay in the blood serum of RA patients. Depression of varying severity was found in 58 (65.9%) RA patients. In RA patients with severe depression, the level of IL-6 was significantly higher than in RA patients without depressive disorders (p=0.003). IL-1β indicators significantly increased with the progression of depression (without depression - mild depression, p=0.034; mild - moderate, p<0.001; moderate - severe depression, p=0.044). No significant intergroup differences were obtained (p>0.05) when assessing the levels of IL-2 and TNFα in the groups of RA patients with

various degrees of depression severity. There was no correlation between the level of depression and the use of DMARDs ($p=0.268$), but a positive association of moderate strength was demonstrated between the degree of depression (according to BDI-II) and the dose of GC at the time of the study ($r=0.33$, $p=0.002$). Inflammation may be a new target for creating new methods of depression treatment in such psychosomatic diseases as rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, depression, inflammation, interleukin-1 β .

Длительный психологический стресс может не только провоцировать развитие депрессии, но также способен вызвать различные психосоматические заболевания. Большинство аутоиммунных длительно текущих заболеваний, в том числе и ревматоидный артрит (РА), характеризуются депрессивным настроением, низкой самооценкой, ангедонией и нарушениями сна, приема пищи и процессов обучения. В последние годы воспалению отводится роль основного посредника, с помощью которого психологические и физические факторы стресса могут способствовать развитию как депрессии, так и системных заболеваний. Считается, что воспаление может стать новым объектом для разработки методов лечения депрессии, а также психосоматических и соматопсихологических заболеваний.

Наряду с генетическими факторами на развитие депрессии сильно влияют стресс и факторы окружающей среды. Психологические, а также физические стрессорные факторы могут активировать иммунные и воспалительные процессы и приводить к повышению уровня цитокинов, способствуя структурным и функциональным изменениям нейронов и развитию депрессии. Роль воспаления и связанных с ним цитокинов в развитии депрессии впервые была обсуждена в 1980-х гг. В настоящее время рассматривается новый аспект процесса иммунного воспаления в ответ на стресс и депрессию: воспалительная патология обеспечивает двунаправленный путь между депрессией и коморбидными системными заболеваниями [1]. Концепция двунаправленной связи между иммунной системой и центральной нервной системой выражается как «теория депрессии макрофагов» и «гипотеза цитокинов депрессии», которая описывает большую экспрессию моноцит-ассоциированного интерлейкина-1-бета (IL-1 β) и других провоспалительных цитокинов у пациентов, страдающих депрессией. Появляется информация об изменениях параметров лейкоцитов у пациентов с депрессивными расстройствами. В частности, А. Вугас и соавт. (2012 г.) была выявлена положительная корреляция высоких уровней моноцитов с симптомами депрессии у больных ревматическими заболеваниями [2].

Психосоциальный стресс и системные заболевания могут повлиять на развитие депрессии. Например, встречаемость депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет 17–29%, системной красной волчанкой (СКВ) – 22,542%, а при РА – 13–32% [3], что значительно выше, чем среди населения в целом – 10,3% [4].

В работе В. Kwiatkowska и соавт. симптомы депрессии (>10 баллов по шкале BDI) были обнаружены у 76% пациентов с РА, в том числе у 87% женщин и 13% мужчин (различия по полу недостоверны, $p=0,93$), причем симптомы депрессии чаще возникали у неработающих пациентов ($p=0,04$) [5].

Учитывая, что хроническое воспаление непосредственно связано с патологией данных заболеваний, была высказана гипотеза о связи воспаления с развитием депрессии. Было замечено, что сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β – IL-1 β , интерлейкин-6 – IL-6, фактор некроза опухоли-альфа – TNF α) часто повышаются у пациентов с выраженной депрессией [6]. Хорошо известно, что эти цитокины могут вызывать соматические симптомы (усталость, потерю аппетита), а также влиять на настроение, вызывая дисфорию и беспокойство.

Открытие Toll-подобных рецепторов (TLR), являющихся рецепторами распознавания образов (PRR) на клеточной поверхности иммунных клеток, способствовало раскрытию механизмов врожденного иммунного ответа. TLR способны распознавать инвариантные молекулярные структуры – патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), в результате чего происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и TNF α . Индукция IL-1, IL-6 и TNF α в ответ на TLR осуществляется посредством активации транскрипции гена, только в случае с IL-1 требуется дополнительная стадия – обработка про-IL-1 β до зрелой активной формы IL-1 β . Высвобождение про-IL-1 β происходит в основном через NLRP3 (цитозольный NOD-подобный рецептор с пиринсодержащим доменом), который способен образовывать крупные мультипротеиновые «воспалительные» комплексы. В составе данного комплекса NLRP3 участвует в активации каспазы-1, способной расщеплять про-IL-1 β с последующим высвобождением IL-1 β [7].

Цель исследования – установить наличие депрессивных расстройств и их связь с уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных РА.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 88 женщин (средний возраст – $54,2\pm 12,0$ года, длительность заболевания – $9,0[3,5;16,0]$ лет) с достоверным диагнозом РА, преимущественно с умеренной активностью заболевания (68,2%), серопозитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (54,5%) и по ревматоидному фактору (36,4%). Нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) пользовались 82 (93,2%) человека, а 67 (76,1%) пациенток на момент проведения исследования принимали данные препараты ежедневно или более 3 раз в неделю; 53 (60,2%) человека проходили лечение с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (метотрексат, плаквенил, сульфасалазин, арава, мабтера, препараты

золота); 62 (70,5%) – с применением глюкокортикоидов (ГК): 45 (51,1%) пациенткам были назначены малые дозы ГК (<10 мг/сут), 17 (19,3%) – ГК в дозе от 10 до 25 мг/сут.

Уровень депрессии определяли по опроснику депрессивности Бека (Beck Depression Inventory пересмотра 1996 г., BDI-II) из 21 группы утверждений с оценкой полученных результатов в баллах от 0 до 3 (0–13 – нормальное состояние, 14–19 – легкая, 20–28 – умеренная, 29–63 – выраженная/тяжелая депрессия). Тест BDI-II удовлетворяет современным требованиям медицинского сообщества, позволяет проводить количественную оценку интенсивности депрессии и характеризуется оптимальным сочетанием объема, простого алгоритма обработки результатов и высокой диагностической эффективностью.

Уровни цитокинов (интерлейкин-1 – IL-1, интерлейкин-2 – IL-2, интерлейкин-6 – IL-6 и фактор некроза опухолей-альфа – TNF α) в сыворотке крови больных РА определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем производства АО «Вектор-бест» (Россия) согласно инструкциям по применению.

Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Все тесты были выполнены при уровне значимости $p < 0,05$, данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение средней ($M \pm SD$) после проверки гипотезы о нормальности распределения анализируемых переменных с использованием критерия Колмогорова–Смирнова (с поправкой Lilliefors). Для величин, закон распределения которых отличался от нормального, использовали медиану и интерквартильный интервал (Me [P25;P75]). Для определения межгрупповых различий применяли параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна–Уитни, а также дисперсионный анализ. Для количественной оценки корреляционных связей использовали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Депрессивные расстройства являются серьезной проблемой для пациентов с РА, так как плохое психическое здоровье может значительно усугубить течение заболевания [6] и вызвать дальнейшее снижение качества жизни [8]. Наличие депрессии различной степени выраженности было установлено у 58 (65,9%) больных РА: легкая имела место у 23, умеренная – у 17, тяжелая – у 18 человек (рис. 1).

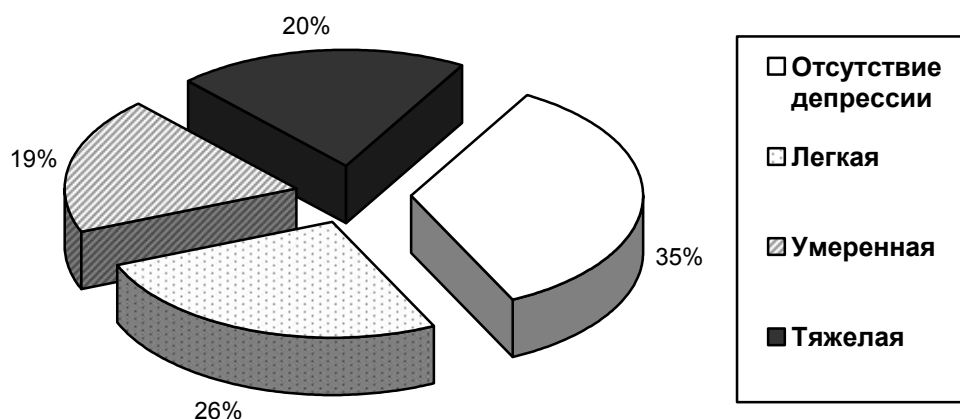


Рис. 1. Выраженность депрессивных расстройств у больных РА (по шкале BDI-II), в %

У больных РА при наличии коморбидной патологии (артериальная гипертензия, диабет, заболевания щитовидной железы, легких и желудочно-кишечного тракта) не было отмечено достоверных различий в проявлении симптомов депрессии по сравнению с пациентами без наличия различных сопутствующих заболеваний ($p > 0,05$). Исключение составила группа пациентов РА с ишемической болезнью сердца (ИБС): отмечена достоверная положительная связь слабой силы между уровнем депрессии по BDI-II и наличием ИБС ($r = 0,23$, $p = 0,032$). Также были выявлены межгрупповые различия при определении выраженности депрессии у больных РА с ИБС ($n = 15$) и без ИБС ($n = 73$): $21,7 \pm 18,7$ балла против $14,3 \pm 10,2$ балла; $p = 0,032$.

У больных РА с выраженной/тяжелой депрессией уровень IL-6 достоверно превосходил показатели больных РА без депрессивных расстройств ($p = 0,003$). Также была отмечена тенденция к нарастанию IL-6 в группе больных с выраженной/тяжелой депрессией по сравнению с больными с легкой депрессией ($p = 0,06$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели провоспалительных цитокинов в зависимости от выраженности депрессии (по шкале BDI-II) у больных РА, $M \pm SD$

Показатели, пг/мл	Степень выраженности депрессии			
	Группа I Отсутствие депрессии ($n = 30$)	Группа II Легкая депрессия ($n = 23$)	Группа III Умеренная депрессия ($n = 17$)	Группа IV Выраженная/ тяжелая депрессия ($n = 18$)
IL-6	$9,82 \pm 3,7$	$11,1 \pm 4,96$	$11,6 \pm 5,88$	$14,6 \pm 6,72$ *IV-I
IL-1 β	$1,98 \pm 0,82$	$2,53 \pm 1,02$ *II-I	$8,75 \pm 5,04$ *III-II	$13,46 \pm 7,85$ *IV-III

IL-2	1,84±0,69	1,96±0,74	2,16±1,02	1,95±0,99
TNFα	1,07±0,41	0,99±0,54	1,27±0,47	1,35±0,68

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны, $p < 0,05$

Показатели IL-1β достоверно нарастают с прогрессированием депрессии (без депрессии – легкая депрессия, $p=0,034$; легкая – умеренная, $p < 0,001$; умеренная – выраженная/тяжелая депрессия, $p=0,044$). При оценке уровней IL-2 и TNFα в группах больных РА с различной степенью выраженности депрессии не было получено достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$).

В настоящее время депрессия рассматривается как сложное заболевание, включающее множество факторов, связанных с нервной, нейроэндокринной и иммунной системами. Теории о значимой роли воспаления при развитии депрессии подтверждаются увеличением провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1, TNF-α или IL-17 у пациентов с депрессией [9], хотя встречаются и противоположные утверждения [3, 5]. H.D. Schmidt и соавт. рассматривают IL-1β в качестве возможного биомаркера депрессии [10].

По результатам нашей работы не было обнаружено корреляции между уровнем депрессии и приемом БПВП ($p=0,268$), а также статистически значимых различий в распространенности симптомов депрессии между пациентами, получавшими ($n=53$) и не получавшими ($n=35$) базисные противовоспалительные препараты (13[7;17] и 15[8;22] баллов, соответственно; $z = -0,87$, $p=0,386$).

Также не было выявлено достоверной корреляции между выраженностью симптомов депрессии и назначением ГК ($p=0,19$), длительностью приема данных препаратов ($p=0,48$), среднесуточной дозой препарата в течение последнего года ($p=0,81$). Но была продемонстрирована положительная связь средней силы между степенью депрессии (по BDI-II) и дозой ГК на момент исследования ($r=0,33$, $p=0,002$). И если на фоне хронического заболевания длительный прием (в подавляющем большинстве случаев невысоких доз) ГК не оказывает значимого влияния на прогрессирование симптомов депрессии, то увеличение дозы ГК в краткосрочной перспективе способно усугублять депрессивные расстройства у больных РА (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня депрессивных расстройств и IL-1β
в зависимости от дозы ГК у больных РА

Показатели	Прием глюкокортикоидов на момент исследования		
	Группа I,	Группа II,	Группа III,

	без приема ГК (n=26)	доза ГК <10 мг/сут (n=45)	доза ГК ≥10 мг/сут (n=17)
Уровень депрессии по BDI-II, баллы (Me[P25;P75])	8,5[5;16]	14[9;17]	19[14;29] *III-I
Уровень IL-1β, пг/мл (M±SD)	4,57 ± 1,83 ^{*I-II}	6,04 ± 3,27	6,52 ± 5,16

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны, $p < 0,05$

Пациенты, применявшие ГК в ежедневной дозе ≥ 10 мг/сут (группа III), имели достоверно более высокую степень депрессии по сравнению с больными РА из I группы ($z = -2,98$; $p = 0,003$), а при использовании низких доз ГК (группа II) межгрупповые различия не достигали статистической значимости ($p_{I-II} = 0,085$, $p_{II-III} = 0,05$). Различия в ежедневной дозе ГК не оказывали влияния на содержание IL-1β у больных РА ($p_{II-III} = 0,084$), а у пациентов, не использующих в схеме лечения ГК, уровень данного цитокина был достоверно выше ($p_{I-II} = 0,039$), чем у пациентов с назначением ГК в минимальных дозах (до 10 мг/сут) (табл. 2). По содержанию других провоспалительных цитокинов достоверных изменений зарегистрировано не было. Следует отметить, что группы больных РА, сформированные по дозе используемых ГК, не различались по применению БПВП и НПВС.

Более 70% людей с депрессией имеют повышенные значения кортизола по сравнению с людьми, не страдающими депрессией [11]. IL-1β увеличивает выделение гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), секрецию гипофизарного адренокортикотропного гормона (АСТН) и стероидогенез надпочечников. В нормальных условиях ГК подавляют провоспалительные цитокины, а у пациентов с депрессией данного эффекта, как правило, не наблюдается, что может свидетельствовать о нарушении гомеостатических механизмов. Повышенные показатели провоспалительных цитокинов в головном мозге и на периферии [12] нарушают обратную связь ГК, вызывая атрофию пирамидных нейронов в гиппокампе и способствуя развитию депрессивных симптомов [13, 14].

В целом участие провоспалительных цитокинов в развитии симптомов, подобных депрессии, у больных РА может быть не столь очевидным, потому что способны реализоваться и другие механизмы взаимодействия аутоиммунного воспаления и депрессии [15]. Тем не менее, по-видимому, именно IL-1β, являясь первым шагом в провоспалительном ответе на психологический стресс, способен вызывать последующий каскад других воспалительных цитокиновых ответов. Активация провоспалительных цитокинов при

стрессе и депрессии позволяет предположить, что подавление воспалительного ответа способно ослабить симптомы депрессии при РА.

Заключение

Хроническое воспаление и иммунные реакции при системных заболеваниях могут способствовать развитию депрессии. Ревматоидный артрит и депрессия оказывают взаимное влияние, что приводит к ухудшению их течения. Необходимо проведение скрининга на наличие симптомов депрессии у пациентов с РА, что может способствовать ранней диагностике и своевременному назначению противовоспалительной терапии не только для нивелирования проявлений РА, но и для прямого воздействия на симптомы депрессии.

Список литературы

1. Maloley P.M., England B.R., Sayles H. Post-traumatic stress disorder and serum cytokine and chemokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 49(2). P. 229-235. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.002.
2. Buras A., Waszkiewicz N., Szulc A., Sierakowski S. Liczba Monocytów we krwi chorych reumatologicznych odzwierciedla nasilenie zaburzeń depresyjnych [Monocytic parameters in patients with rheumatologic diseases reflect intensity of depressive disorder]. *Pol Merkur Lekarski.* 2012. Vol. 33(198). P. 325-329.
3. Cheon Y.H., Lee S.G., Kim M., Kim H.O. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun.* 2018. Vol. 73. P. 274-281. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.05.012.
4. Cafarella P.A., Effing T.W., Usmani Z.A., Frith P.A. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology.* 2012. Vol. 17:627–638.
5. Kwiatkowska B., Kłak A., Maślińska M., Mańczak M., Raciborski F. Factors of depression among patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2018. Vol. 56(4). P. 219-227. DOI: 10.5114/reum.2018.77973.
6. Li Y.C., Chou Y.C., Chen H.C., Lu C.C., Chang D.M. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019. Vol. 22(6). P. 980-985. DOI:10.1111/1756-185X.13529.
7. Bryant C., Fitzgerald K.A. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol.* 2009. Vol. 19. P. 455–464.
8. Александров А.В., Черкашина И.В., Александрова Н.В., Шилова Л.Н., Александров В.А., Емельянов Н.И., Никитин М.В. Использование показателей качества жизни при

разработке модели персонализированной реабилитации больных с воспалительными заболеваниями суставов // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27766> (дата обращения: 13.08.2020). DOI: 10.17513/spno.27766.

9. Beurel E., Lowell J.A. Th17 cells in depression. *Brain Behav Immun.* 2018 Vol. 69. P. 28–34.

10. Schmidt H.D., Shelton R.C., Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011. Vol. 36(12). P. 2375-2394. DOI: 10.1038/npp.2011.151.

11. Stetler C., Miller G.E. Depression and hypothalamic–pituitary–adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.* 2011. Vol. 73. P. 114–126.

12. Polyakova Yu., Papichev E., Kvlividze T., Sivordova L., Akhverdyan Yu., Zavadovsky B., Zborovskaya I. Tissue cytokines and their role in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Osteoporos Int.* 2019. Vol. 30. Suppl 2. P. 384-387. DOI: 10.1007/s00198-019-04993-w.

13. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. Suppl 5. P. 3-11. DOI: 10.1093/rheumatology/kes113.

14. Zunszain P.A., Anacker C., Cattaneo A., Choudhury S., Musaelyan K., Myint A.M., Thuret S., Price J., Pariante C.M. Interleukin-1beta: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 37. P. 939–949.

15. Aleksandrov V.A., Nikitina N.V., Shilova L.N., Aleksandrov A.V., Emelianov N.I., Aleksandrova N.V., Mozgovaya E.E., Zborovskaya I.A. The effect of vitamin D on the severity of depression in patients with rheumatoid arthritis // *Медицинский академический журнал.* 2019. Т. 19. № S1. С.197-199. DOI: 10.17816/MAJ191S1197-199.