

Т. Г. УРГАНДЖЯН

К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ АМИНАЗИНА И АДРЕНАЛИНА НА ВЫСШЮЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СОБАК

Работами школы Л. А. Орбели [24], Э. А. Асратяна [8], а позднее электрофизиологическими исследованиями Моруцци и Мэгоуна (Moguzzi v. and H. W. Magoun [35]), Бремера (Bremer [30], Анохина П. К. [4], Нарикашвили С. П. [23], Линдслея (Lindsley D. [33]), Демпсей и Морисона [32] (Dempsey and Morison), Алексаняна А. М. [3], Баклаваджяна О. Г. [9], Карамяна А. И. [17] и др. установлено, что поддержание общего тонуса коры обеспечивается синаптической нервной системой и адренэргическими структурами подкорковых образований — ретикулярной формацией ствола мозга и гипоталамуса, причем это тонизирующее влияние диффузно захватывает всю кору.

Ретикулярная формация ствола мозга, как показали гистохимические исследования Фогта (Vogt M. [37]), в большей своей части относится к адренэргическим структурам, содержит в большем количестве адреналин и норадреналин, чем другие области мозга. На ретикулярную формацию оказывают влияние как вещества группы адреналина, так и адренолитические вещества (типа аминазина).

Работами ряда исследователей (Rothballe [36], Машковский М. Д. [32], Анохина-Ицкова И. П. [6], Вальдман А. В. [13], Щелкунов Е. Л. [28], Григорян Г. Е. [15], Айрапетян А. А. [2] и др.) было установлено, что особенно чувствительны к аминазину адренэргические структуры мозга, в частности гипоталамуса и ретикулярной формации мозгового ствола.

Как показывает анализ литературных данных, вопрос о месте приложения действия аминазина до сих пор продолжает быть предметом разногласий. Одни авторы, широко используя электрофизиологическую методику, полагают, что аминазин в первую очередь действует на ретикулярную формацию и другие подкорковые образования, блокирование которых ведет к пассивному выключению коры и других отделов мозга (Анохин П. К. [4], Бакурадзе А. Н. и А. Н. Робакидзе [10]; Мэгоун Н. В. [34], Делл А. В. [31], Машковский М. Д. [22], Агафонов В. Г. [1] и др.). Другие исследователи, широко применяя методику условных рефлексов, утверждают, что аминазин, прежде всего, оказывает влияние на кору больших полушарий головного мозга, в результате чего наступает угнетение корковой деятельности (Каминский С. Д., [116], Козлов Ю. Г. [18], Барышников И. И., Ю. Н. Шанин и В. М. Виноградов [11], Хрулева Л. Н. [27], Вачик Н., Laungay j. Karges j. [29]

и др.). Третья группа экспериментаторов полагает, что аминазин влияет и на кору больших полушарий головного мозга и на ретикулярную формацию ствола мозга (Купалов П. С. [20], Бирюков Д. А. [12]).

Нет в этом отношении единства не только между физиологами, но и между клиницистами. По данным Барюка, Лонэ и Берне хлорпромазин воздействует преимущественно на кору головного мозга, а Гайман и Витт считают, что в первую очередь аминазин действует на ретикулярную формацию мозгового ствола. Интересные эксперименты Делла, Бонвале и Южлиа (Dell, Bonvallet et Huglin, [31] прямым способом показали, что циркулирующий в крови адреналин не способен непосредственно воздействовать возбуждающим образом на кору больших полушарий головного мозга, а через ретикулярную формацию мозгового ствола оказывает активирующее действие на корковую электрическую активность. В систематических исследованиях Ротбаллера [36] было показано, что хлорпромазин (aminaзин) действует на адренэргическую субстанцию ретикулярной формации.

Таким образом, на основании литературных данных можно полагать, что адреналин и аминазин действуют на одни и те же субстанции головного мозга, но с противоположным эффектом. В литературе имеются и клинические наблюдения, согласно которым аминазин и адреналин оказывают противоположное действие на деятельность центральной нервной системы (Е. А. Попов и Т. А. Невздова [25], Н. В. Вершинин [14] и др.).

В настоящем исследовании мы поставили задачу установить характер действия аминазина и адреналина на высшую нервную деятельность собак и возможность при введении одного из этих веществ купировать действие другого, т. е. оказывают ли эти вещества антагонистическое влияние на деятельность коры больших полушарий головного мозга.

В наших опытах электрооборонительные условные рефлексы вырабатывались по двигательнo-оборонительной видоизмененной методике Петропавловского. С помощью этой методики нам удалось выработать хорошо выраженные, четкие, тонические двигательные условные рефлексы. Положительные условные рефлексы вырабатывались на сильный звонок и касалку, прикрепленную к левому бедру. Дифференцировочными раздражителями служили слабый звонок и касалка, прикрепленная к правому бедру. Безусловным раздражителем служило электрическое раздражение левой задней лапы индукционным током, дозированным по индукционной катушке. Изолированное действие условных раздражителей длилось 15 сек. Интервал между раздражителями 1—3 мин. При электрооборонительной методике мы учитывали латентный период и интенсивность отдергивания лапы на условные сигналы. Опыты проводились на 8 собаках. Аминазин в виде 2,5% раствора вводили подкожно в разных дозах; 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 мг/кг веса. С этими дозировками на каждой собаке опыты ставили 3—4 раза. Исследования условных рефлексов начинали через 30 и 45 мин., а также 1, 2 и 3 ч. после подкожного введения аминазина и проводили в последующие дни до

полного восстановления нормального фона условнорефлекторной деятельности. Изучалось поведение подопытных собак как в камере условных рефлексов, так и в помещении вивария.

Записывались как двигательный, так и дыхательный компоненты целостной условнорефлекторной деятельности.

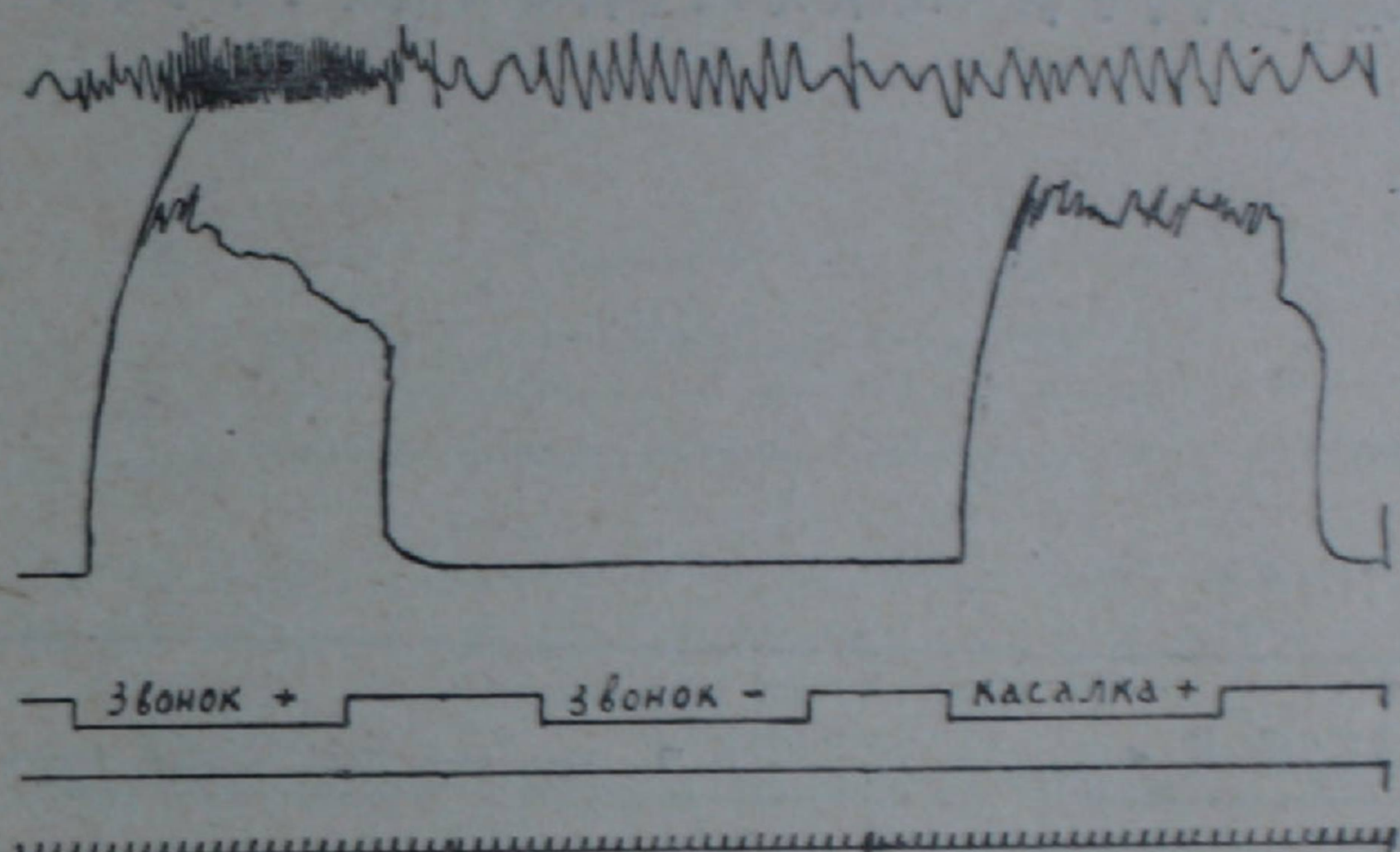


Рис. 1. Собака Хоста. Электрооборонительные условные рефлексы. А. После подкожного введения аминазина в дозе 1 мг/кг. Сверху вниз: запись дыхательных движений грудной клетки, запись двигательной реакции лап, отметка условного раздражителя, отметка безусловного раздражителя, отметка времени (1 сек.). Знак плюс означает положительный раздражитель, знак минус — отрицательный.

Как показали наши опыты, после применения аминазина в дозе 0,5 и 1 мг/кг сила раздражительного процесса, как это видно на рис. 1, существенно не уменьшалась. В поведении подопытных собак отмечалась общая вялость. У подопытных животных полностью исчезали межсигнальные беспокойства, нарушался тонический компонент двигательной, условно-рефлекторной реакции. Все подопытные собаки становились значительно спокойнее, в некоторых случаях отмечалась сонливость с расслаблением мышечного тонуса, повышением кожной температуры конечностей (Желтая, Чайка, Красавица). Дыхательный компонент целостной условнорефлекторной реакции стал более редким, спокойным, исчезало условнорефлекторное изменение, часто наблюдалась диссоциация между дыхательным и двигательным компонентами целостной условнорефлекторной реакции.

Полученные нами данные подтверждают и дополняют исследования ряда авторов (Анохин [15], Купалов [19], Асратян [17], Майоров [21] и друг.) о локализации торможения в пределах отдельных звеньев целостной условнорефлекторной дуги.

Аминазин в дозе 2—3 мг/кг вызывал заметное понижение силы раздражительного процесса. Латентный период положительных рефлексов сильно удлиняется. В поведении подопытных собак отмечается вялость,

небольшая сонливость. У некоторых собак (Желтик, Красавица) инъекция этой дозы через 45 мин. вызывала исчезновение всех положительных условных рефлексов (рис. 2). При дозе аминазина 3 мг/кг ис-

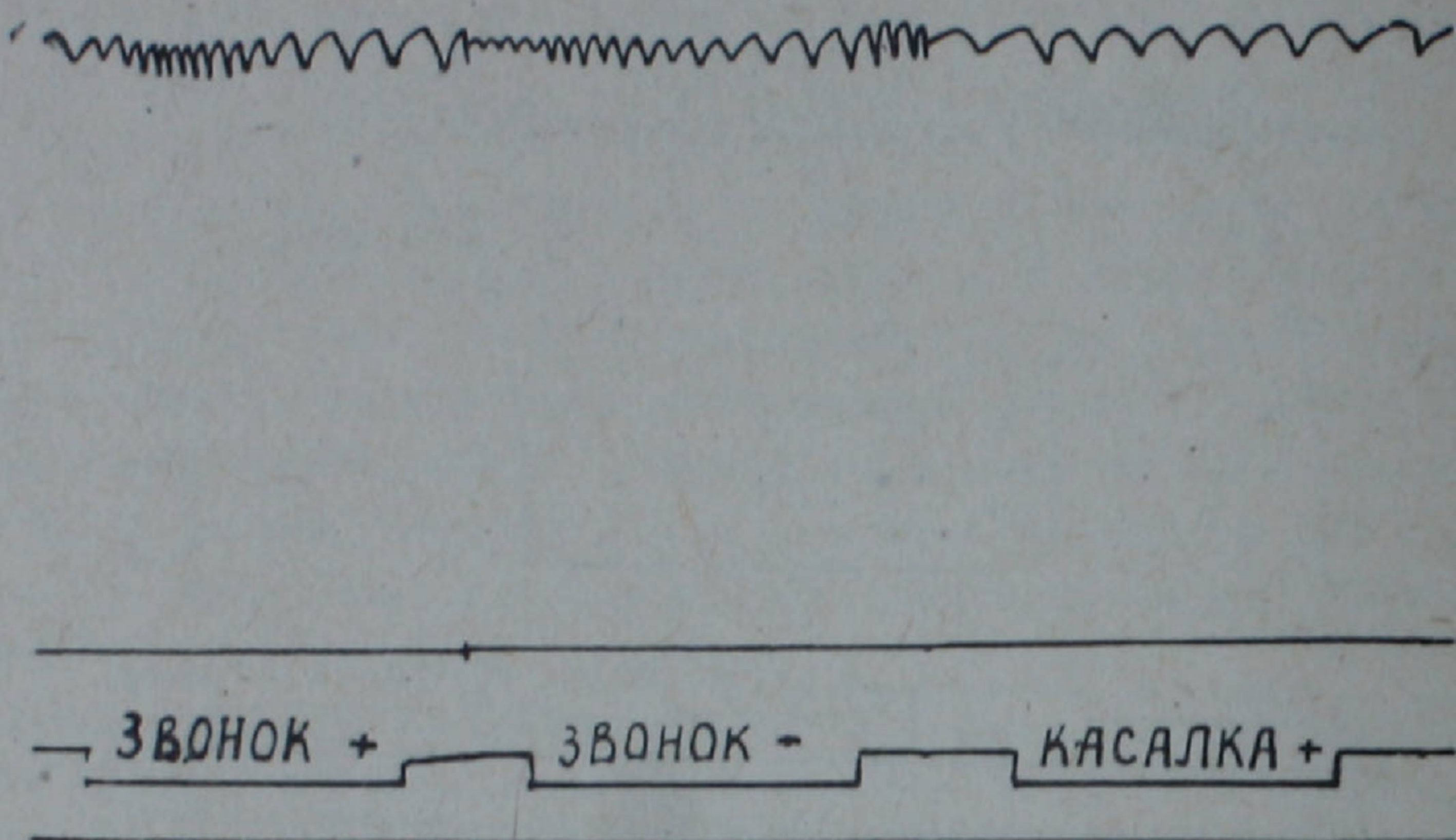


Рис. 2. Собака Красавица. Электрооборонительные условные рефлексы после подкожного введения аминазина в дозе 3 мг/кг.

Обозначения см. на рис. 1.

чезает большинство положительных условных рефлексов т. е. происходит резкое понижение силы раздражительного процесса. Что касается дыхательного компонента целостной условнорефлекторной реакции, то наблюдалось урежение частоты фоновой активности дыхательных изменений и уменьшение величины условного рефлекса на дыхание. Для выяснения силы тормозного процесса мы произвели угашение положительной условнорефлекторной реакции как до применения аминазина, так и на фоне аминазина. Как показали наши опыты, при изучении угасательного торможения, оказалось, что аминазин, применяемый в малых дозах (0,5—1 мг/кг) способствует его усилению (рис. 3). Сравнение опытов по угашению положительных условных рефлексов до и после применения аминазина показало, что во втором случае условные рефлексы угасались значительно быстрее и восстанавливались труднее. Так, например, если положительный условный рефлекс на сильный звонок до введения аминазина угас после 30—40 применений условного раздражителя без подкрепления, то после инъекции даже малых доз аминазина (0,5—1 мг/кг) полное угашение наступало уже при втором — пятом неподкреплении. На основании полученных данных можно заключить, что при введении малых доз аминазина (0,5—1 мг/кг) внутреннее торможение усиливается и концентрируется. При увеличении дозы (2—3 мг/кг) отмечается иррадиация тормозного процесса. Как извест-

но, в норме угашение положительной условной реакции идет волнообразно, на фоне же аминазина не наблюдается волнообразности.

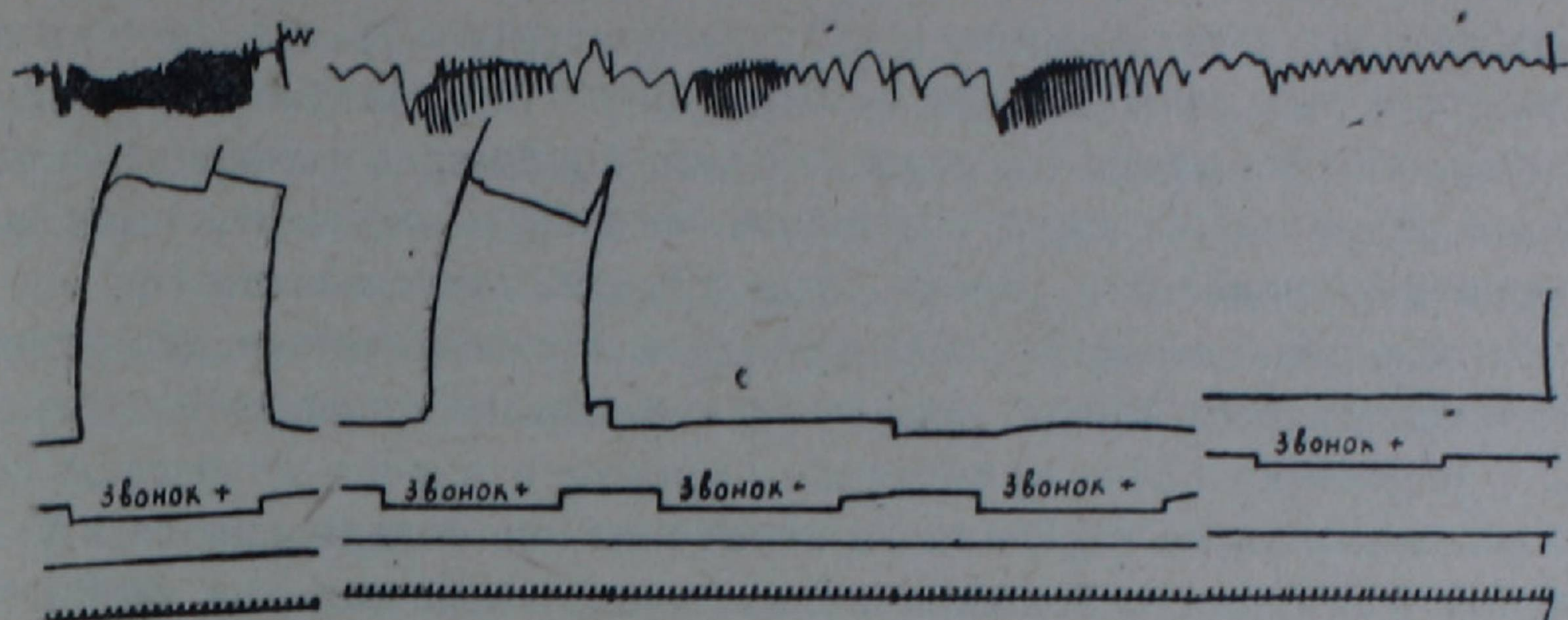


Рис. 3. Собака Хоста. Динамика угашения электрооборонительного условного рефлекса на звонок, на фоне применения аминазина в дозе 1 мг/кг.

Обозначения см. на рис. 1.

На основании полученных данных можно заключить, что применение аминазина в дозе 0,5—1,0 мг/кг вызывает понижение силы положительной условной реакции, исчезают межсигнальные беспокойства, усиливаются угасательные торможения и наблюдается общая вялость. Полное исчезновение положительных условных рефлексов наблюдается при введении 2—3 мг/кг аминазина. Как правило, у всех собак сперва исчезает условный рефлекс на касалку, а затем и на звонок. После подкожного введения аминазина в дозе 2—3 мг/кг за час до опыта животные становились менее подвижными, хотя сами вспрыгивали на станок. На станке собаки стояли раздвинув лапы, повиснув на лямках, опустив голову. Полученные нами экспериментальные данные показывают, что у собак после подкожного введения аминазина имеет место диссоциация между дыхательной и двигательной реакцией, т. е. часто восстанавливается нормальный фон дыхательного движения грудной клетки, но двигательная реакция (подъем лапы) целостной условнорефлекторной реакции остается нарушенной. Как показали наши опыты после отмены аминазина в течение 2—3 дней остается последствие, вследствие чего собаки довольно долго держат лапу в согнутом состоянии. В следующие 2—3 дня после применения аминазина у 5 собак отмечено урежение дыхания и исчезновение межсигнального беспокойства. Восстановление нормального фона электрооборонительных условных рефлексов наступало через 2—3 дня после отмены аминазина. У двух собак (Чайка, Желтая) для восстановления условного рефлекса на касалку потребовалось гораздо больше сочетаний условного и безусловного раздражителей, чем для восстановления условного рефлекса на звонок. У собаки Красавица после подкожной инъекции аминазина 2 мг/кг в течение 30 опытов нам удалось восстановить исчезнувшие условные положительные рефлексы.

Таким образом, на основании полученных данных у этих собак можно предполагать, что большие дозы аминазина в некоторой степени

действуют непосредственно на замыкательную функцию коры больших полушарий головного мозга, так как временные связи, как таковые, временно нарушаются. Однако на основании данных, полученных у остальных собак, а также имея в виду литературные данные, можно допустить, что аминазин, снимая активирующее (тонизирующее) влияние ретикулярной формации на кору больших полушарий головного мозга, снижает общий тонус коры, вследствие чего временно нарушается нормальный фон целостной условнорефлекторной деятельности.

На основании литературных данных, а также собственных экспериментальных данных, можно объяснить исчезновение положительных условных рефлексов после применения аминазина адrenoлитическим действием аминазина на адреналин и норадреналин, содержащихся в ретикулярной формации в больших количествах, уменьшая или выключая диффузное активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга. Полученные нами экспериментальные данные совпадают с данными Машковского и других исследователей, что аминазин является активным адrenoлитиком.

По данным Химвича, в приведенном им большом обзоре, хлорпромазин при обычном введении в организм не уменьшает содержания адреналина в мозгу, так как блокирует лишь его симпатическое действие, а не образование. Действительно, при действии адреналина на мозг возникает немало противоречивых явлений, и задача заключается в том, чтобы эти явления проанализировать в эксперименте.

На основании полученных данных можно думать, что глубина действия аминазина во многом зависит как от дозы аминазина, так и от индивидуальных особенностей подопытных животных.

Во второй серии опытов мы изучали возможность купирования последствий влияния аминазина на электрооборонительные условные рефлексы при помощи подкожного введения 0,1 % адреналина 0,2—1 мг/кг. Рядом авторов установлено, что аминазин и адреналин являются антагонистами по своему физиологическому действию. Поэтому нас интересовал вопрос о влиянии адреналина на высшую нервную деятельность собак, находящихся в состоянии торможения, вызванного аминазином. Для выяснения этого вопроса, мы, после наступления полного торможения, т. е. после полного исчезновения положительных электрооборонительных условных рефлексов, вводили собакам подкожно 0,1 % адреналин 0,2—1 мг/кг и наблюдали за изменением условнорефлекторной деятельности. Интересен уже один тот факт, что после инъекции аминазина в дозе 4—5 мг/кг подкожное введение собаке 0,2—1 мг/кг адреналина, т. е. заведомо смертельной дозы, не сопровождалось видимым изменением ее состояния. На фоне действия аминазина адреналин не вызывает усиления условнорефлекторной деятельности, а введение аминазина в момент максимального усиления условнорефлекторной деятельности после инъекции адреналина обуславливает резкое снижение его до нормы, а иногда и до полного нарушения положительной условнорефлекторной реакции. Для решения поставленной задачи был прове-

ден ряд опытов с подкожным введением собаке адреналина в дозе 0,2—1 мг/кг веса. Как показали наши опыты, после введения адреналина подопытные собаки становятся более беспокойными, животные начинают грызть кормушку и ляжки, возбужденно реагируют на окружающую обстановку, у них учащается пульс и дыхание. Собаки на условный раздражитель отвечают сильно выраженной ориентировочной реакцией. После инъекции адреналина через 20—30 м появляются исчезнувшие электрооборонительные условные рефлексы (рис. 4 А, Б, В), которые держатся несколько минут, а потом опять развивается аминазиновый эффект.

Как видно из приведенных кимограмм опытов, при инъекции адреналина на фоне аминазина временно восстановленные электрооборонительные условные рефлексы почти ничем не отличаются от таковых, полученных до подкожного введения аминазина. Однако латентный период этих условных рефлексов довольно удлинен; иногда имеет место диссоциация между двигательной и дыхательной условнорефлекторной реакцией. Таким образом, при помощи инъекции 0,1% адреналина в дозе 0,2—1 мг/кг нам удалось временно восстановить ранее исчезнувшие положительные электрооборонительные условные рефлексы. Однако эти рефлексы очень быстро исчезают и спустя 10—15 мин. поведение подопытных животных изменяется. Собаки становятся сонливыми и вялыми, дыхание делается очень редким и равномерным. Если у животных после отмены аминазина для восстановления нормального фона условнорефлекторной деятельности необходимо 2—3 дня, то после инъекции адреналина у всех собак на следующий день удалось наблюдать почти полное восстановление исчезнувших положительных электрооборонительных условных рефлексов. На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что инъекция 0,1% адреналина способствует быстрому восстановлению заторможенных электрооборонительных условных рефлексов. Во всех наших опытах аминазин и адреналин оказывали антагонистическое действие на центральную нервную систему. Для иллюстрации сказанного приводим результаты ряда опытов на собаке Хоста:

Таким образом, введение адреналина на фоне действия аминазина вызывает временное исчезновение симптомов аминазина и восстанавливается нормальный фон условнорефлекторной деятельности.

На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что аминазин, снимая активирующее влияние ретикулярной формации на кору больших полушарий головного мозга, снижает общий тонус коры, вследствие чего нарушается нормальная условнорефлекторная деятельность подопытных животных.

В опытах с введением адреналина в сочетании с аминазином было показано, что небольшие дозы адреналина (0,2—0,4 мг/кг) могут устранять или уменьшать действие таких доз аминазина, которые полностью нарушают протекание электрооборонительных условных рефлексов. При

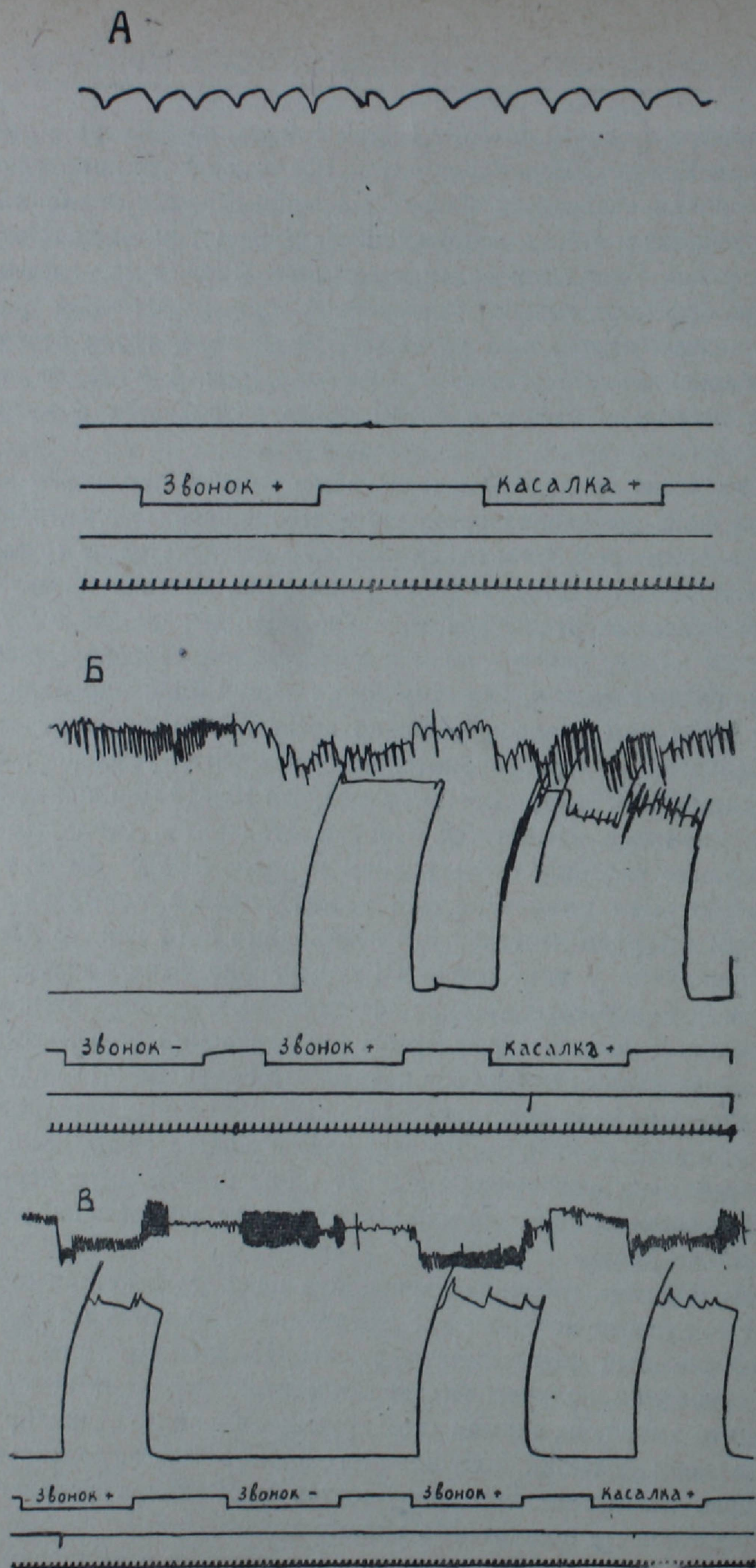


Рис. 4. Собака Хоста. Электрооборонительные условные рефлексy. А. После подкожного введения аминазина, Б — после введения адреналина, В — через час после применения адреналина.
Обозначения см. на рис. 1.

применении больших доз аминазина, его действие под влиянием адреналина могло укорачиваться (рис. 5).

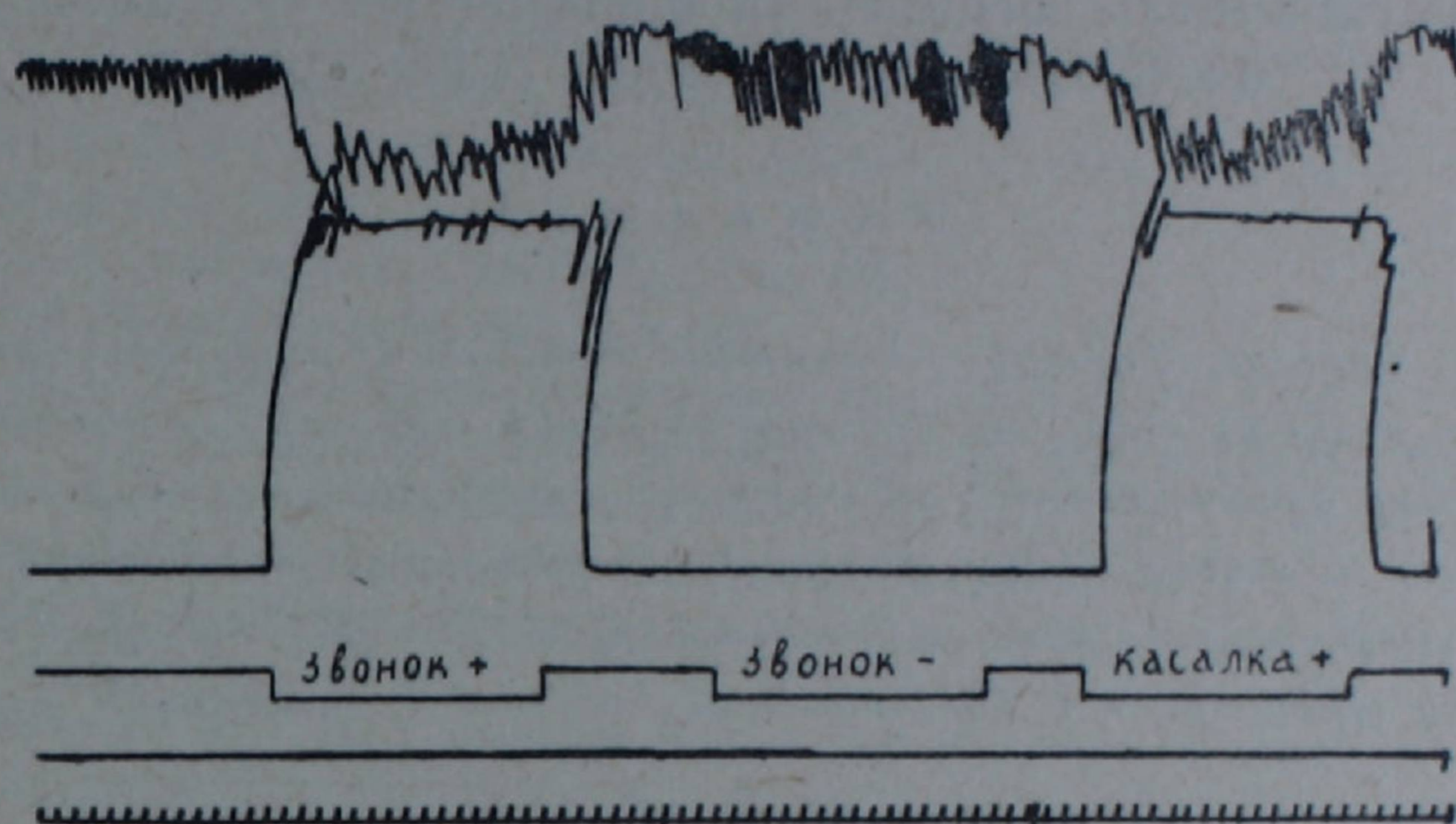


Рис. 5. Собака Желтик. Электрооборонительные условные рефлексы через 2 ч. после одновременного подкожного введения адреналина и аминазина. Обозначения см. на рис. 1.

Учитывая экспериментальные данные Кэнона, Анохина, Орбели, Морuzzi и Мегоуна, Асратяна и других авторов о значении симпатической нервной системы и адренэргического компонента восходящей активирующей системы ретикулярной формации мозгового ствола для протекания оборонительных реакций, можно допустить, что действие аминазина и адреналина в наших опытах по электрооборонительной методике осуществляется на уровне ретикулярной формации ствола мозга, на который адренолитик аминазин и симпатомиметик адреналин действуют в противоположных направлениях. Таким образом, полученные нами данные говорят, что адреналин и аминазин являются антагонистами в отношении по своему действию на высшую нервную деятельность. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Приведенные факты с изменением функционального состояния ретикулярной формации мозгового ствола (возбуждение и функциональное выключение) говорят в пользу предположения о том, что в механизме нарушений высшей нервной деятельности животных, вызываемых аминазином, большое значение имеет его адренолитическое действие.

Տ. Գ. ՈՒՐԱՆՁՅԱՆ

ՇՆԵՐԻ ԲԱՐՁՐԱԳՈՒՅՆ ՆԵՐՎԱՅԻՆ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱՄԻՆԱԶԻՆԻ ԵՎ
ԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՅԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Լ. Ա. Օրբելու, Մորացիի, Մեգոունի, Բրոմերի և ուրիշների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մեծ ուղեղի կեղևի տոնուսի պահպանման գործում կարևոր նշանակություն ունի ենթակեղևային հանգույցների՝ հիպոթալամիկ շրջանը և ուղեղի հիմքը ցանցային ֆորմացիայի ադրեներգիկ էլեմենտները: Ըստ մի շարք հեղինակների տվյալների ամինազինը հանդիսանում է ադրենոլիտիկ պրեպարատ և հիմնականում ազդում է ցանցային ֆորմացիայի վրա:

Մեր հետազոտություններում խնդիր էր դրված էլեկտրապաշտպանողական պայմանական ռեֆլեքսների մեթոդիկայով ուսումնասիրելու ամինազինի և ադրենալինի ազդեցությունը բարձրագույն ներվային համակարգության գործունեության վրա: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ամինազինը և ադրենալինը ցանցային ֆորմացիայի վրա ազդում են հակառակ ուղղությամբ: Պարզվեց, որ ադրենալինի միջմկանային ներարկման միջոցով հնարավոր է վերականգնել ժամանակավորապես վերացած էլեկտրապաշտպանողական պայմանական ռեֆլեքսները: Երբ ամինազինը ներարկվում է ադրենալինի հետ միասին, կենդանու մոտ պայմանական ռեֆլեքսները չեն անհետանում:

Ստացված փորձնական տվյալների, ինչպես նաև գրականության տվյալների հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ ամինազինը ազդում է ինչպես ուղեղի կեղևի, այնպես էլ ենթակեղևային ցանցային ֆորմացիայի վրա, և հնարավոր է ադրենալինի օգնությամբ վերականգնել վերացված (անհետացած) էլեկտրապաշտպանողական պայմանական ռեֆլեքսները:

-Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агафонов В. Г. Журн. невро. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 56, 2, 94, 1956.
2. Айрапетян А. А. Тезисы и рефераты докладов первого всесоюзного совещания по вопросам физиологии вегетативной нерв. сист. и мозжечка 14, 1961 г.
3. Алексанян А. М., Арутюнян Р. С. ДАН СССР, 125, 1, 236, 1959.
4. Анохин П. К. Физ. журнал СССР, 43, 11, 1072, 1957.
5. Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. Медгиз, 1959.
6. Анохина-Ицкова И. П. Физ. журнал СССР, 57, 2, 154, 1961.
7. Асратян Э. А. Журн. высш. нерв. деят., 5, 2, 187, 1955; 5, 2, 480, 1955.
8. Асратян Э. А. Физиология центральной нервной системы. М., 1953.
9. Баклаваджян О. Г., Арутюнян С. А. Физ. журнал СССР, 48, 7, 36, 1962.
10. Бакурадзе А. Н. и А. Х. Робакидзе. Тезисы докл. 9-го съезда Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. М.—Минск, 1952, 2, 30.
11. Барышников И. И., Виноградов В. М. и Шанин Ю. Н. Тезисы докладов 17-го совещания по проблеме в. н. д. Л., 1956, 21.
12. Бирюков Д. А. Тезисы докл. научн. совещ. физиол. отд. им. И. П. Павлова и отд. срав. физиол. и патол. ИЭМ АМН СССР, Л., 1958.

13. Вальдман А. В. В сб. новые данные по фармакологии и ретикулярной формации и симпатической передачи. Л., 1958, 13.
14. Вершинин Н. В. Фармакология М., 1952, 137.
15. Григорян Г. Е. Тезисы и рефераты докладов нерв. всесоюзного совещ. по вопросам физиол. вегет. нерв. сист. и мозжечка, 63, 1961.
16. Каминский С. Д. и Савчук В. И. Журнал невропат. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 56, 2, 104, 1956.
17. Карамян А. И. Физ. журнал СССР, 45, 7, 778, 1959.
18. Козлов Ю. Г. Журнал в. н. д. 1958, в. 6, 104.
19. Купалов П. С. Журнал высшей нервной деятельности, 5, 2, 157, 1955.
20. Купалов П. С. Тезисы докл. научн. совещан. физиол. отд. им. И. П. Павлова и отд. срав. физиол. и патол. ИЭМ АМН СССР, Л., 1958.
21. Майоров Ф. П. IX съезд физ., биох. и фармакол. М., 1959, стр. 281.
22. Машковский М. Д. Журнал психиатрии и невропатологии им. С. С. Корсакова 56, 81, 2, 1956.
23. Нарикашвили С. П. Тезисы докладов 9-го съезда Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. М.—Минск, 1959.
24. Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Биомедгиз, 1938.
25. Попов Е. А. и Невздорова Т. А. Журнал невропатологии и психологии им. С. С. Корсакова, 56, 7, 559, 1956.
26. Савчук В. И. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 60, 2, 182, 1960.
27. Хрулева Л. Н. Труды института. ВНД, серия физиолог., т. 3, 1957, 151.
28. Щелкунов Е. Л. Журнал высш. нервн. деятельности. 12, 1, 173, 1962.
29. Baruk H., Linsley J. Rerges J. Am- med. physiol. 1955, v. 2, p. 705.
30. Bremer F., C. R. Soc. Biol, 118, 1235, 1955.
31. Dell P., M. Bouvallet et A. Hugclin. Jour. physiol., 48, 405, 1956.
32. Dempsey E, V., Morison B. S. Am. J. physiol., 1942, v. 195, p. 293.
33. Linsley D. B., Bowden I. W. a. Magoun H. W. EEG clin. Neurophysiol., 1950, № 2, p. 483.
34. Magoun H. W. Physiol. Rew. 1950, v. 30, p. 459.
35. Moruzzi G a. Magoun H. W. EEG clin Neuorophysiol, 1949, № 1, p. 455.
36. Rotfhballe A. B. EEG clin. Neurophysiol. 1956, 8, 603.
37. Kogt M. Journ. physiol., 1954, 123, 451.