



ОБЗОРЫ

УДК 577.171.4:327.2

ПЕПТИДЫ, МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

ШЕРСТНЕВ В. В., РЫЛОВ А. Л., ГРОМОВ А. И.

ИИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина АМН СССР, Москва

В обзоре рассмотрены наиболее важные экспериментальные данные об участии эндогенных олигопептидов в регуляции агрессивности животных и человека. С системных позиций анализируется роль пептидов в физиологическом контроле агрессивного поведения и возможные механизмы их действия. Изложены собственные и литературные данные о поиске специфических белковых индукторов и регуляторов агрессивного поведения. Подчеркивается перспективность исследования и использования пептидов с целью направленной регуляции агрессивности.

В настоящее время считается, что среди множества эндогенных физиологически активных соединений именно пептиды, особенно синтезирующиеся в нервной ткани, могут быть отнесены к числу наиболее избирательных регуляторов и индукторов определенных типов поведения [1—3]. Современные данные свидетельствуют, что исследование пептидных регуляторов является одним из самых перспективных направлений изучения нейрофизиологической и нейрохимической организации поведения, а также создания препаратов для прицельной коррекции психопатологических состояний человека [4, 5].

Физиологическая активность пептидов проявляется, в частности, в их влиянии на такую биологически важную форму зоосоциального поведения, как агрессия, которая у животных разных видов имеет, как правило, приспособительное значение и проявляется видоспецифическим набором поведенческих реакций [6]. В большинстве своем исследованные пептиды агрессивного поведения различаются по направленности, длительности и интенсивности влияния на проявления агрессии [7—10]. Имеющиеся экспериментальные факты создают реальные предпосылки для более углубленного анализа представлений о нейрохимической организации этого вида поведенческой активности, для разработки подходов к направленному воздействию пептидами на различные формы агрессивности животных и патологиче-

скую агрессивность человека, что имеет несомненное теоретическое и практическое значение.

Целью настоящего обзора является не только рассмотрение наиболее важных и интересных работ в указанной области, но и анализ перспектив развития исследований, а также дискуссионных вопросов о возможных механизмах действия нейропептидов как модуляторов и регуляторов агрессивного поведения.

Наиболее изученной на сегодняшний день в отношении агрессии является группа гипоталамо-гипофизарных пептидов. Согласно современным представлениям, именно в подбугорной области и близлежащих структурах мозга локализованы триггерные зоны важнейших биологических влечений [11]. О том, что в этой же области находятся и «агрессогенные» центры, свидетельствуют данные многочисленных экспериментов, показывающих, что электростимуляция гипоталамических ядер, их разрушение или локальное подведение к ним нейромедиаторов либо нейрогормонов оказывает выраженное влияние на разные типы агрессивного поведения [12—14]. Учитывая, что нейросекреторные клетки гипоталамических ядер выделяют ряд пептидов, участвующих в организации определенных форм поведения [15], логично предположить, что некоторые из этих соединений имеют отношение и к физиологической регуляции агрессивности.

Среди гипоталамо-гипофизарных пептидов наиболее исследованным в отношении агрессивного поведения является адренотропный гормон (АКТГ). Его стимулирующее действие показано на моделях внутривидовой агрессии мышей и крыс, направленной на помещаемых в клетки интродуцеров [16, 17], а также при защитно-оборонительной и хищнической агрессии крыс [18, 19]. Уровень пептида (АКТГ₁₋₂₄) в крови значительно повышается после схваток животных [20]. Наиболее выраженным агрессогенным действием обладают фрагменты АКТГ₄₋₁₀ и АКТГ₁₋₂₄, тогда как другие фрагменты мало эффективны [21]. Однако имеются данные о том, что АКТГ и его фрагменты (4—10, 1—10) не оказывали существенного влияния на драки мышечных изолянтов [22]. Кроме того, на бульбэктомизированных самцах монгольских песчанок с повышенным уровнем агрессивности было показано, что некоторые вещества, подавляющие естественную продукцию АКТГ и кортикостероидов, не изменяли агрессивности животных [23].

Несмотря на отмеченную противоречивость результатов, прослеживается определенная закономерность действия АКТГ на агрессивность, особенно наглядно проявляющаяся на модели межсамцовой агрессии мышей. Однократное острое введение изолированным мышам-резидентам пептидов в дозе 100—600 мкг/кг значительно учащало атаки на интродуцеров, а хроническое введение (4 дня по 25 мкг/кг) оказывало антиагрессивный эффект [24, 25].

α -Меланоцитстимулирующий гормон (меланотропин), являющийся фрагментом АКТГ, содержащим 13 аминокислот, помимо чисто «пиг-

ментарных» эффектов, проявляет и другие виды действия, в том числе на НС и поведение [26]. В частности, после его инъекции агрессивным изолированным мышам в дозе 25 мкг внутривентриально наблюдается кратковременное снижение их агрессии по отношению к интродуерам, а затем усиление ее [7]. Влияние α -меланотропина на внутрибрюшную агрессивность мышей в значительной степени зависит от зоосоциального ранга животного: введение за 15 мин до тестирования субдоминанте (подчиненной мыши) повышало агрессивность доминанты, а инъектирование пептида доминанте снижало ее агрессивность [27, 28]. Интересно, что действие α -меланотропина на агрессивность может быть обусловлено выделением специфических феромонов: химическая аноμία у доминанты устраняет повышение ее агрессивности по отношению к субдоминанте, которая получила инъекцию α -меланотропина [29].

Меланоцитингибирующий фактор (меланостатин, концевой трипептид окситоцина) оказывает кратковременный (5 мин), но весьма выраженный агрессогенный эффект на мышей-изолянтов (внутрибрюшинно, 25 мг/кг), а также повышает защитно-оборонительную агрессивность кошек и их атаки на мышей и их умерщвление в тесте хищнической агрессивности [30, 16].

Тиротропин-рилизинг-гормон—вырабатываемый гипоталамусом трипептид—при введении изолированным мышам в дозе 25 мг/кг внутривентриально значительно усиливает их схватки с интродуерами [16]. Сходное влияние оказывает рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (люлиберин), секретируемый преимущественно областями гипоталамуса, которые контролируют половое поведение и репродуктивные системы. Введение люлиберина в дозе 2,5 мг/кг внутривентриально усиливает агрессивность мышей-изолянтов как непосредственно после инъекции, так и через сутки [16]. Эффект пептида не всегда является односторонним и в большой степени зависит от исходного уровня агрессивности: на фоне введения усиливающего агрессию апоморфина (0,5 мг/кг) проагрессивное действие пептида извращается [7].

Введение самцам мышей-резидентов другого гипоталамического пептида соматостатина (5 мг/кг внутривентриально), ингибирующего высвобождение гипофизом гормона роста, снижало их агрессивность, уменьшая число атак на интродуеров [16].

Большое влияние на агрессивное поведение оказывают опиоидные пептиды, среди которых исследовано действие на агрессивность как эндогенных веществ, так и их синтетических аналогов [7, 16, 31, 32]. Помимо этих препаратов, в некоторых исследованиях применялись антагонисты опиатных рецепторов налоксон и налорфин [33—35], а также экзогенные опиаты, в частности морфин [36]. Тестирование соединений, активных в отношении эндогенной опиатной системы, осуществлялось на всех важнейших моделях агрессивного поведения, имитирующих основные формы естественной агрессивности животных: схватки изолированных мышей и крыс с интродуерами [31, 32];

защитно-оборонительная агрессия крыс, вызванная ударами электрического тока [33]; хищническая агрессия крыс [35]; материнская агрессия изолированных самок крыс, защищающих потомство от интродера [36, 37]; агрессивность, вызванная электростимуляцией гипоталамических центров [36, 38].

В указанных экспериментах выявлено 3 основных типа влияния оплодных веществ на агрессивность животных: в малых дозах они, как правило, оказывают слабое агрессогенное действие, а при увеличении количества вводимого вещества начинает проявляться мощное антиагрессивное действие; при резкой отмене препаратов у животных с морфиновой зависимостью, вызванной длительным введением больших доз оплонов, наблюдается отчетливое усиление агрессивности, напоминающее по проявлениям защитно-оборонительные реакции [36].

Данные об эффектах антагонистов опиатных рецепторов на агрессивное поведение противоречивы. Продемонстрировано, что налоксон в дозах 0,5—5 мг/кг внутрибрюшинно увеличивал драчливость мышей-изолянтов [39]. По другим данным, это вещество в дозе 0,1—1 мг/кг усиливало оборонительные и наступательные реакции у самок мышей, подвергнутых нападению лактирующих самок [37]. Однако имеются данные о том, что налоксон не эффективен в тех же дозах в отношении агрессии крыс интродеров и резидентов [40]. Антагонист опиатных рецепторов ICI 154,129 в опытах на мышках-изолянтах в дозах 30 и 80 мг/кг увеличивал процент атакующих животных и латентный период атаки, а налоксон в эквивалентных дозах действовал противоположным образом [34].

Имеются сообщения о влиянии на агрессивность еще одного пептида обезболивающего и стресспротективного действия субстанции Р [41, 42]. Введение мышам-изолянтам N-концевого гексапептида субстанции Р (1—7) оказывало антиагрессивный эффект в дозе 1—10 мг/кг внутрибрюшинно. Иначе действовал C-концевой фрагмент (7—11), тогда как отрезок пептида 4—11 не оказывал существенного влияния. Налоксон устранял эффекты C-, но не N-концевого фрагмента вещества Р.

Действие на агонистическое поведение некоторых олигопептидов, из тех, что были впервые обнаружены в желудочно-кишечном тракте, также зависит от того, какие из их фрагментов инъецировались животным. В частности, неодинаковое влияние на агрессивность оказывали три- и тетрапептиды гастрина [43], а также соединения другой родственной группы: эндогенный для мозга холецистокинин (ХЦК), включающий 8 аминокислот, его тетрапептид [44, 45] и перулетид—декапептидный аналог ХЦК мозга. Тетрапептид ХЦК (внутримышечно, 400 нг/кг) значительно усиливал электроболевую агрессивность крыс [44], а октапептид ХЦК, как показали наши исследования [45], не оказывал существенного влияния ни на один из показателей хищнической, болевой и межсамцовой агрессивности у крыс, ускоряя в то же время развитие пищевого насыщения у крыс-убийц, поедающих мышей.

Обнаружена модулирующая агрессивную активность и у многих других пептидов. В частности, внутрибрюшинное введение 10—500 мкг/кг крысам и мышам трипептида тафцина, фрагмента иммуноглобулинов типа G, значительно повышало в течение 3—35 мин агрессивность крыс, вызванную ударами электрического тока [46]. Нейротензин (внутри желудочков мозга, 50 мкг) ускорял у крыс вызванное ганглиотомией дорсальных корешков спинного мозга [47] развитие аутоагрессивных реакций, проявлявшихся кусанием собственных конечностей. Вазопрессин повышал агрессивность мышей-интродуцеров по отношению к изолированным резидентам [48]. Выявлено также более чем 300-кратное увеличение содержания ренина в плазме крови мыш-шей-самцов после схваток с другими самцами [49, 50].

Результаты изучения агрессивного поведения животных и опыта фармакотерапии агрессивности душевнобольных позволяют предполагать принципиальное сходство нейрохимических механизмов агрессивного поведения млекопитающих, по крайней мере, на уровне его эмоционально-мотивационного компонента [51, 52]. Это явилось основанием для попыток купирования патологической агрессивности больных шизофренией и другими психическими заболеваниями с помощью эндогенного опиоидного пептида γ -эндорфина [8], а также церулетидом [9]. Хотя церулетид не исследовался непосредственно на моделях агрессивного поведения животных, было обнаружено его выраженное нейролентическое действие. Антиагрессивный эффект γ -эндорфина (внутримышечно, 5—10 мкг, обнаруживался с 4 по 9 день после инъекций, а церулетида (внутримышечно, 40 мкг)—с 9 по 23 день [8, 9]. Таким образом, имеются первые обнадеживающие попытки применения пептидов для купирования патологической агрессивности душевнобольных.

Изложенные данные свидетельствуют, что многие исследованные физиологически активные пептиды при разных способах введения вызывают изменения различных форм агрессивного поведения животных и, по единичным сообщениям, агрессивности душевнобольных. Обращают на себя внимание некоторые общие закономерности действия исследованных пептидов на агрессивные реакции: сравнительно высокие эффективные дозы и кратковременность действия; низкая избирательность, проявляющаяся влиянием на многие виды поведения; отсутствие способности индуцировать наиболее яркие проявления агрессии (схватки животных) и поэтому лишь модулирующие (усиливающие, ослабляющие) эффекты по отношению к агрессивности. Изложенное позволяет с уверенностью полагать, что среди изученных соединений пока не обнаружены достаточно избирательные регуляторы агрессивности или интегрирующий молекулярный фактор функциональной системы определенного вида агрессивного поведения, подобного гормону откладки яиц в репродуктивной активности моллюска аплизии [2] или ангиотензину-II в питьевом поведении млекопитающих [53].

Полифункциональность рассмотренных пептидов, действующих и на агрессивные реакции, может быть отчетливо охарактеризована исходя из системных представлений о целенаправленной поведенческой деятельности. В естественных условиях акт агрессии редко имеет для животных самостоятельное значение. Практически всегда агрессия выступает в качестве формы поведения, направленной на достижение этапного полезного приспособительного результата в поведенческом континууме при преодолении конкуренции в борьбе за пищу, полового партнера, при защите от боли и т. д.

Исходя из этих представлений можно предположить, что пептиды, участвующие в интеграции пищевого, полового поведения, болевых реакций и др., включены и в организацию нейрохимических механизмов агрессивности, тесно связанной с этими формами поведения. В частности, усиливающее действие АКТГ на агрессивность может быть обусловлено усилением и доминированием определенных биологических мотиваций, на основе которых формируется целенаправленное поведение: с селективным улучшением внимания, общеактивирующим влиянием на организм [54].

Угнетение агрессивности после длительного введения АКТГ связывают со снижением уровня тестостерона, одного из сильных эндогенных стимулирующих агрессию факторов. Усиление схваток изолированных самцов мышей под влиянием люлиберина, стимулирующего сперматогенез и повышающего уровень мужских половых гормонов, с рассматриваемых позиций можно объяснить участием этого пептида в организации нейрохимических механизмов агрессивности, связанной с половым поведением. В естественных условиях межсамцовая агрессивность, которая экспериментально моделируется, например, изоляцией животных, находится под контролем половых гормонов и часто реализуется в контексте брачного поведения.

Ослабление защитно-оборонительной, в частности электроболевой агрессивности, под влиянием эндогенных опиоидных пептидов может быть обусловлено их участием в нейрохимической организации антиноцицептивной системы мозга. Ослабление атак изолированных резидентов на интродуцеров, возможно, связано с нормализацией пониженного у изолянтов «эндогенного эндорфинowego тонуса», что вызвано длительным хроническим стрессом вследствие отсутствия социальных контактов [55]. Согласно другим предположениям, опиаты угнетают агрессивность, неспецифически снижая различные биологические побуждения [56].

Возрастание под влиянием вазопрессина числа атак мышей-интродуцеров на резидентов связывают с нарушением консолидации процессов памяти животных, в частности информации об их поражениях в предыдущих схватках [48].

К настоящему времени наиболее изучены нейрохимические механизмы действия пептидов на агрессивное поведение посредством их регулирующего влияния на активность ряда нейромедиаторных си-

стем, связанных с контролем агрессивности. Согласно современным представлениям, повышение активности катехоламинергических систем мозга усиливает агрессивное поведение, а активация ГАМК- и серотонинергических центральных механизмов оказывает противоположное влияние. Соответственно угнетение катехоламинергических нейронов вызывает антиагрессивный эффект, а ослабление ГАМК- и серотонинергических систем — агрессогенный [57—60]. Экспериментально продемонстрировано, что пептиды реализуют свои угнетающие влияния на агонистические реакции через катехоламинергическую, ГАМК- и серотонинергические системы. В частности, через дофаминнегативные эффекты опосредуют антиагрессивное действие перулетид [9] и эндогенные опиаты [36]. Агрессогенный эффект АКТГ, меланостатина, люлиберина, тиротропина и тафцина объясняют катехоламинпозитивным, ГАМК-негативным действием [7, 25, 46].

Изложенные представления являются, однако, в значительной степени упрощенными и достаточно схематичными, поскольку каждый из пептидов оказывает действие на несколько медиаторных систем, подчас находящихся в реципрокных отношениях. При этом в тех или иных структурах мозга имеются четкие региональные особенности эффектов пептидов в отношении медиаторных процессов. Следует также учитывать, что физиологически активные пептиды оказывают влияние не только на процессы синтеза, выделения и инактивации, но и механизмы рецепции «классических» нейромедиаторов, выполняя роль модуляторов нейротрансмиссии [61—63].

В качестве вторичных «посредников» действия пептидов, участвующих в организации агрессивного поведения, выступают циклические нуклеотиды. Показано прямое действие пептидов как на аденилатциклазные ферменты, так и на эффекты нейромедиаторов, опосредованные циклазными системами [64]. Продemonстрировано, что введение самих циклических нуклеотидов изменяет агрессивность животных: дибутирил сАМР (50—200 мкг внутрь желудочков) усиливал схватки крыс в ответ на удары электрического тока, агрессивность мышей-изолянтов и их хищнические реакции (тест убийства сверчков), тогда как сСМР не был эффективен [65]. Введение дибутирил-сСМР (250—2500 мкг) в течение длительного времени снижало агрессивные реакции у мышей-изолянтов [66].

Многие пептиды могут опосредовать агрессотропные эффекты через взаимодействие с другими нейропептидами. Например, антиагрессивное действие соматостатина объясняется торможением секреции под его влиянием АКТГ, тиротропина, люлиберина; меланостатин, возможно, обладает антиопиатным эффектом; вещество Р и нейротензин стимулируют высвобождение соматостатина, а люлиберин — гонадотропина [7, 16, 25].

Следует обратить внимание на тот факт, что широко используемое деление пептидов на агрессогенные и антиагрессивные достаточно условно. Ряд нейропептидов (меланостатин, АКТГ, вещество Р и

др.) оказывают фазное действие на агрессивность животных [7, 42, 67]. Для опиатов, гастрина, меланотропина и некоторых иных пептидов характерен сложный дозозависимый эффект [16, 68]. Обнаружены различные влияния пептидов на отдельные виды агрессивного поведения, а также зависимость их действия от фонового уровня агрессивности. Эти особенности действия пептидов могут быть связаны с их естественным процессингом в ткани мозга и последовательным высвобождением многочисленных физиологически активных фрагментов, оказывающих неодинаковые аггросотропные эффекты. Так, целая молекула вещества Р значительно снижает уровень агрессивности мышей, вызванной длительной изоляцией. N-терминальный фрагмент вещества Р (1—7) также подавляет агрессию мышей, тогда как С-терминальный фрагмент (4—11) такого эффекта не вызывает, а более короткий отрезок пептида (7—11) увеличивает агрессивность [41, 42]. Среди многочисленных фрагментов, образующихся при протеолизе действующих на агрессию пептидов АКТГ, холецистокинина, вазопрессина и др., также найдены более короткие фрагменты, обладающие выраженным влиянием на поведение [69—72]. Эти физиологически активные фрагменты связываются со специфическими рецепторами, регионально распределенными в мозгу.

С другой стороны, различие влияний пептидов на агрессивность определяется, по-видимому, особенностями локализации синтеза, высвобождения и расщепления, а также распределением рецепторов к этим веществам и неодинаковой аффинностью к продуктам протеолиза.

В частности, антиагрессивное действие эндогенных пептидов с опиоидной активностью связывают с влиянием этих веществ на дельта-рецепторы [34]. Неоднозначное действие пептидов на агрессивное поведение может быть объяснено различиями в нейрофизиологической и нейрохимической организации отдельных форм агрессивности, причем даже внутри одной и той же формы, но у разных видов животных [7—9]. Все эти примеры отчетливо демонстрируют сложность экспериментального исследования и теоретического анализа участия нейропептидов в организации агрессивного поведения, а также многочисленные противоречия в трактовке полученных результатов.

Особый теоретический и практический интерес представляют, на наш взгляд, исследования, направленные на поиск и выделение эндогенных пептидных факторов, высококонцентрационно модулирующих или индуцирующих определенные формы агрессивного поведения. Некоторые исследователи пытались выделить такие регуляторные факторы из мозга специально подготовленных животных доноров, демонстрирующих агрессивные реакции. В частности, изучалась возможность переноса с экстрактами мозга крыс веществ, регулирующих их межвидовую агрессивность по тесту убийства мышей от высокоагрессивных к низкоагрессивным особям [73]. Показано, что агрессия мышей-самцов, которым субдурально вводили пептидные экстракты от высокоагрессивных сородичей, имевших опыт побед в драках, значи-

тельно возрастала [74]. Из мочи больных липодистрофией удалось выделить и установить первичную структуру трипептида (Pyroglu-Asp-Glu-OH), повышающего и индуцирующего внутривидовую агрессивность мышей [75]. Однако данных о продолжении или подтверждении этих работ в литературе не имеется, что относится и к экспериментам, продемонстрировавшим присутствие в гипоталамусе монгольских песчанок фактора предположительно пептидной природы, ответственного за их внутривидовую агрессию [76].

В то же время, как свидетельствует опыт экспериментального изучения эндогенных пептидных регуляторов определенных форм поведения животных, эти вещества обнаруживаются не только во время осуществления соответствующей поведенческой деятельности, но и в интактном состоянии. Основываясь на этом, в нашей лаборатории в сотрудничестве с лабораторией биотехнологии Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР проводятся работы по выделению из мозга животных пептидных регуляторов агрессивного поведения.

Последовательным применением методов уксуснокислой экстракции, гель-фильтрации и ИОХ из мозга быков были выделены фракции с величиной M_r от 300 до 500 Д, повышающие в течение 14 суток после внутрижелудочкового введения агрессивность самцов беспородных белых крыс, вызванную ударами электрического тока, и индуцирующую через 24 ч после введения спонтанные схватки крыс, проявляемые реакциями, сходными с болевой агрессией. Агрессогенный эффект вызывался также внутрибрюшинным введением фракций. По показателю бнуретовой пробы доза сухого вещества, вызывающая агрессогенный эффект, составляла около 300—400 нг. Предварительные физико-химические исследования (амино-кислотный и N-концевой анализ) позволяют предполагать пептидную природу выделяемого нами агрессогенного фактора [77].

Перспективным аспектом рассматриваемых исследований представляются также работы, связанные с изучением мозгоспецифических белков (МСБ), соединений, уникальных для нервной ткани. Согласно современным представлениям, МСБ могут быть акцепторами или специфическими рецепторами для некоторых нейропептидов, а также являться молекулами-предшественниками физиологически активных пептидов мозга [78].

Как показали наши эксперименты, введение основной и минорной фракций МСБ S-100, а также антисыворотки к S-100 оказывало различные, отчетливо выраженные влияния на межсамцовую агрессивность мышей и крыс, электроболевою и хищническую агрессивность крыс [79]. В частности, внутрижелудочковые инъекции крысам основной фракции МСБ S-100 в дозе 60 мкг отчетливо стимулировало формирование у этих животных хищнической агрессивности под влиянием изоляции и голодания, а введение этого вещества в тех же дозах мышам-резидентам учащало их атаки на интродуцров.

Обнаружены также изменения спектра кислых белков, в том числе МСБ S-100 некоторых структур мозга, при развитии агрессивного поведения [80]. Все эти результаты показывают, что поиск и изучение пептидов, действие которых в естественных условиях связано с МСБ, может быть перспективным направлением исследования нейрохимических механизмов агрессивного поведения и выявления новых пептидных факторов, участвующих в его регуляции.

Таким образом, изучение участия и роли пептидов и мозгоспецифических белков в организации агрессивного поведения не только обогащает наши знания о нейрохимических механизмах регуляции и формирования одного из важных видов поведенческой активности животных и человека, но и создает реальные предпосылки для направленного поиска эффективных средств управления этим поведением, которые могли бы найти применение как в клинике нервно-психических болезней, так и ряде областей народного хозяйства.

PEPTIDES AND AGGRESSIVE BEHAVIOR

SHERSTNEV V. V., RYLOV A. L., GROMOV A. I.

Ф. К. Анохин Institute of Normal Physiology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

The most important experimental data about involvement of endogenous peptides in the regulation of the aggressive behaviour are covered in the present review. Using systematic approach the role of peptides in the physiological control of aggressive behaviour and the possible mechanisms of the neuropeptides' action are analyzed. Personal and literature data aimed to identify specific protein inductors and regulators of aggressiveness are summarized. The application of the peptides for the regulation of aggressive behaviour is emphasized as a main trend of this study.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kastin A. J., Olson R. D., Schally A. V., Coy D. H. *Life Sci.*, v. 25, p. 401—414, 1979.
2. Strumwasser F. *Federat. Proc.*, v. 41, p. 2919—2922, 1982.
3. Guillemín R. *Perspectives in biol. and med.*, v. 22, p. 74—80, 1979.
4. Бахаев В. Д., Тихомиров С. М. *Сов. медицина*, т. 6, с. 50—53, 1984.
5. Клуша В. Е. Пептиды—регуляторы функций мозга, Рига, Зинатне, 1985.
6. Valzelli L. *Psychobiology of aggression and violence*, Raven Press, N. Y., 1981.
7. Вальдман А. В., Пошивалов В. П. *Фармакологическая регуляция агрессивного поведения*, М., Медицина, 1984.
8. Van Ree J., De Wied D., Verhoeven W. M., Van Praag H. M. *Lancet*, v. 269, p. 1363—1365, 1980.
9. Van Ree J., Verhoeven W. M., Brouwer G. J., De Wied D. *Neuropsychobiology*, v. 12, p. 4—8, 1984.
10. Mendelson J. M., Dietz P. E. *Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 17, p. 171—173, 1983.

11. Судяков К. В. Биологические мотивации, М., Медицина, 1971.
12. Eichelman B. S., Elliot G. R., Barchas J. D. Biobehavioral aspects of aggression, p. 51—84, N. Y., Alan R. Liss, 1981.
13. Bandler R., Fatouris D. Brain Res., v. 153, p. 427—433, 1978.
14. Siegel A., Edinger H. M. Neurosci. Biobehav. Rev., v. 7, p. 395—407, 1983.
15. Ашмарин Н. П. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, т. 5, с. 576—578, 1977.
16. Poshivalov B. P. Aggressive behav., v. 4, p. 355—370, 1982.
17. File S., Clarke A. Pharm., Biochem. and Behav., v. 12, p. 711—715, 1980.
18. Северьянов Л. А., Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 31, с. 1230—1237, 1981.
19. Conner R. L. Physiol. and Behav., v. 22, p. 417—420, 1979.
20. Leshner A. I., Walker W. A., Johnson A. E. Physiol. and Behav., v. 11, p. 705—711, 1973.
21. Pool A. E., Brain P. F. J. Endocrinol., v. 64, p. 32—33, 1975.
22. Hull E. M., Hommedieu G., Vastanotis C. Physiol. and Behav., v. 22, p. 417—421, 1979.
23. Brain P., Evance A. Pharm., Biochem. and Behav., v. 7, p. 425—433, 1977.
24. Kostowski W., Rewerski W., Piechcki T. Neuroendocrinology, v. 6, p. 311—318, 1970.
25. Пошивалов В. П.—В сб.: Фармакология нейропептидов, с. 46—52, М., Медицина, 1982.
26. De Wied D.—In: Memory and information, p. 375—378, N. Y., Academic Press, 1973.
27. Fattorini A. T., Rickerby J., Simpson J., Vickers C. Physiol. and Behav., v. 24, p. 843—848, 1980.
28. Nowell N. W., Thody A. J., Woodly R. Physiol. and Behav., v. 24, p. 5—9, 1980.
29. Nowell N. W., Thody A. J., Woodly R. Peptides, v. 1, p. 69—72, 1980.
30. Вальдман А. В., Пошивалов В. П.—В кн.: Некоторые аспекты моделирования патологии поведения животных, с. 3—18, М., Медицина, 1980.
31. Poshivalov V. P. Pharm., Biochem. and Behav., v. 14, p. 53—59, 1981.
32. Meyerson B., Berg M. Acta pharmacol. et toxicol., v. 41, p. 64, 1977.
33. McGivern R., Lobangh N. J., Collier A. C. Physiol. Psychology, v. 9, p. 251—256, 1981.
34. Behton D., Brain S., Brain P. F. Neuropharmacology, v. 23, p. 13—17, 1984.
35. Walsh H. Pharm., Biochem. and Behav., v. 21, p. 5—7, 1984.
36. Giamutsoz G., Lal H.—In: Med. Probl. Pharmacopsych. (ed. L. Valzelli), p. 82—102, Raven Press, 1978.
37. Rodgers R. J., Hendrie C. A., Waters A. J. Physiol. and Behav., v. 30, p. 781—786, 1983.
38. Panksepp J., Herman B. H., Vilberg T., Bishop P. Neurosci. and Biobehav. Rev., v. 4, p. 473—487, 1981.
39. Krsiak M., Tomaskova Z. Aggressive behav., v. 10, p. 160, 1984.
40. Rodgers R. J. Brit. J. Pharmacol., Suppl. 77, p. 460, 1982.
41. Stewart J. M., Hall M. E. Peptides, v. 3, p. 511—516, 1982.
42. Hall M. E., Stewart J. M. Peptides, v. 5, p. 85—89, 1984.
43. Козловская М. М., Клиш В. Е., Бондаренко Н. А.—В кн.: Нейрохимические основы психотропного эффекта, с. 95—106, М., Медицина, 1982.
44. Вассар Э. Э., Аликметс Л. Х., Майметс М. О. Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 34, с. 283—289, 1984.
45. Рылов А. Л., Анохин К. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., в печати, 1986.
46. Андреев С. М., Анохин К. В., Антонова Л. В. Докл. АН СССР, т. 253, с. 498—500, 1980.
47. Rossitch E., Ovelmen-Levitt J., Nashold B. S. Pain, suppl. 19, № 2, p. 443, 1984.
48. Siegfried B., Frischknecht H. R., Waser P. G. Aggressiv. Behav., v. 10, p. 84, 1984.

49. Bing J., Poulsen K. *Acta physiol. scand.*, v. 105, p. 61—72, 1979.
50. Poulsen K. *Clin. Exp. Hypertens.*, v. 5, p. 969—973, 1983.
51. Eichelman B. *Progr. Neuro-psychopharmacol.*, v. 2, p. 633—643, 1978.
52. Valzelli L. *Progr. Neuro-psychopharmacol.*, v. 2, p. 591—610, 1978.
53. Ролс Б. Дж., Ролс Э. Т.—Жажда, М., Медицина, 1984.
54. Sandman C. A., Kastin A. J.—In: *Neurobiology of sleep and memory*, p. 347—359, N. Y.: Academic Press., 1977.
55. Bonnet K. A., Miller J., Simon E. S.—In: *Opiates and endogenous opioid peptides*, Amsterdam, North-Holl. Press, p. 335—343, 1976.
56. Stein L., Belluzzi J. *Federat. Proc.*, v. 38, p. 2463—2472, 1979.
57. Pucilowski O., Kostowski W. *Behav. Brain Res.*, v. 6, p. 33—48, 1983.
58. Darana J. H. *Neurosci. and Behav. Rev.*, v. 2, p. 101—113, 1978.
59. Eichelman N. B., Thoa N. G. *Biol. Psychiatry*, v. 6, p. 143—164, 1973.
60. Stil T. M., Seaman P. *Progr. Neuro-psychopharmacol.*, v. 2, p. 659—669, 1978.
61. Ценер Г.—В кн.: *Эндорфины*, с. 15—34, М., Мир, 1981.
62. Чиченков О. Н. *Фармакология и токсикология*, т. 41, с. 245—256, 1978.
63. Будиев В. М.—В сб.: *Опиоидные пептиды и их рецепторы*. ВНИИТИ, Итоги науки и техники. Серия: фармакология, химиотерапевтические средства, т. 13, с. 101—184, М., 1982.
64. Туракулов Я. X. *Циклические нуклеотиды и регуляция клеточного метаболизма*, Изд-во Фан, Ташкент, 1983.
65. Kantak K., Hegstrand L. *Neuropharmacology*, v. 20, p. 79—83, 1981.
66. Benton D. *Aggressiv. Behav.*, v. 10, p. 79—89, 1984.
67. Brain P. F., Brain S., Benton D. *Aggressiv. Behav.*, v. 10, p. 147, 1984.
68. Покивилон В. П., Игнатов Ю. Д., Титов М. И. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, т. 93, с. 40—42, 1982.
69. Griffiths E., McDermott J. R. *Neuroendocrinology*, v. 39, p. 573—581, 1984.
70. Burbach J. P. H. *J. Endocrinol.*, v. 102, suppl., p. 74, 1984.
71. Steardo L., Knight M., Tamminga C., Chase T. N. *Neurosci. Lett.*, v. 54, p. 319—325, 1985.
72. Rehfeld J. F. *J. Neurochem.*, v. 44, p. 1—10, 1985.
73. Reinis S., Mobbs D.—In: *Molecular approaches to learning and memory*, p. 189—193, N. Y., Academic Press, 1970.
74. Welster J., Fox K. A. *Behav. Biol.*, v. 12, p. 567—571, 1974.
75. Reichelt K. L., Trygstad O. E., Johansen J. H. *Psychopharmacol. of aggression*, p. 98—108, N. Y., Raven Press, 1979.
76. Thiessen D. D. *Amer. Science*, v. 61, p. 346, 1973.
77. Шерстнев В. В., Беляев С. В., Долгов О. Н., Лысов Н. П., Рылов А. Л. IX Все-союз. конф. по биохимии нервной системы, Ереван, 1983, Тезисы докл.
78. Шерстнев В. В. Белки и пептиды в механизмах интегративной деятельности мозга. Дис. на соиск. учен. степени докт. мед. наук, М., 1985.
79. Рылов А. Л., Шерстнев В. В. *Журн. высш. нервн. деят-сти*, т. 34, с. 904—911, 1984.
80. Каркищенко Н. Н., Куликова А. Л., Страдомский Б. В. *Нейрохимия*, т. 4, с. 35—42, 1985.

Поступила 14. II 1986