

ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

АЛЬФА-МЕЛАНОЦИТСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН  
КАК РЕГУЛЯТОР ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОСИ

© 2020 г. О. В. Долотов\*

*Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия*

*\*E-mail: dolotov@img.ras.ru*

Поступила в редакцию 29.01.2020 г.

После доработки 15.03.2020 г.

Принята к публикации 15.03.2020 г.

Альфа-меланоцитстимулирующий гормон ( $\alpha$ -МСГ) обладает широким спектром биологических активностей и продуцируется в гипофизе, гипоталамусе, стволе мозга, гиппокампе и ряде периферических тканей.  $\alpha$ -МСГ и активируемые им рецепторы критически вовлечены в процессы регуляции энергетического баланса и массы тела. Существует очень тесная взаимосвязь на функциональном и нейроанатомическом уровнях между системой регуляции энергетического баланса и нейроэндокринного стрессового ответа. Обзор сфокусирован на вовлеченности  $\alpha$ -МСГ в регуляцию гипоталамо-гипофизарной оси (ГГО). Данные, полученные с помощью центрального введения  $\alpha$ -МСГ и его аналогов и с использованием генетически модифицированных животных, свидетельствуют о том, что  $\alpha$ -МСГ аркуатного ядра гипоталамуса активирует ГГО как напрямую, так и через ряд промежуточных структур мозга, в том числе, через медиальную область миндалины. В связи с важнейшей ролью миндалины в интеграции стрессового ответа на нейроэндокринном и поведенческом уровнях, очевидно, что  $\alpha$ -МСГ является важным участником этого процесса. Роль этого пептида в регуляции ГГО другими лимбическими структурами, гиппокампом и префронтальной корой остается неисследованной. Хотя основную роль в регуляции активности ГГО, по-видимому, играют меланокортиновые рецепторы MC4R, ряд данных указывает на возможное участие и рецепторов MC3R или MC5R. Известная противовоспалительная активность  $\alpha$ -МСГ проявляется в его способности ослаблять вызванную центральным воспалением активацию ГГО. Гипофизарный  $\alpha$ -МСГ секретируется в кровотоки при стрессовом ответе, однако, в отличие от АКТГ его секреция не тормозится глюкокортикоидами и стимулируется адреналином. Роль циркулирующего  $\alpha$ -МСГ в стрессовом ответе остается неясной, но его возможной функцией является независимая от глюкокортикоидов негативная регуляция ГГО.

*Ключевые слова:* альфа-меланоцитстимулирующий гормон, гипоталамо-гипофизарная ось, стресс, аркуатное ядро, меланокортины, кортиколиберин, тиреолиберин

DOI: 10.31857/S0869813920060047

Альфа-меланоцитстимулирующий гормон ( $\alpha$ -МСГ) является пептидом, состоящим из 13 аминокислотных остатков (Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH<sub>2</sub>) и соответствующим N-концевой трети (последовательности 1–13) адренотропного гормона (АКТГ). В 1916 г. было обнаружено, что удаление гипофиза у головастиков приводит к потере ими темно-коричневой

окраски, и поиск гипофизарных факторов с меланоцитстимулирующей активностью привел к выделению в 1955 г. пептида, получившего свое название в связи со способностью вызывать потемнение меланоцитов (меланофоров) у земноводных, рептилий и рыб [1], и затем к идентификации родственных пептидов  $\beta$ -МСГ и трех видов  $\gamma$ -МСГ, различающихся длиной аминокислотной цепи [2]. В дальнейшем для  $\alpha$ -МСГ, продуцирующегося у всех позвоночных, был показан очень широкий спектр биологических активностей, в том числе поведенческие, когнитивные, нейротропные, противовоспалительные и антимикробные эффекты [2–4], что делает этот пептид интересным объектом исследования как с точки зрения его роли в разнообразных физиологических процессах, так и с точки зрения использования его или родственных ему соединений для воздействия на различные патологии. Интерес к  $\alpha$ -МСГ и активируемым им рецепторам существенно возрос в связи с его критической вовлеченностью в процессы регуляции энергетического баланса и массы тела [5]. В то же время, существует очень тесная взаимосвязь на функциональном и нейроанатомическом уровнях между системой регуляции энергетического баланса и нейроэндокринного стрессового ответа, что отражается, в частности, в высокой коморбидности связанных с ожирением патологий и связанных со стрессом психических расстройств [6]. Целью данного обзора являлось рассмотрение накопленных к настоящему времени данных о роли  $\alpha$ -МСГ в функционировании гипоталамо-гипофизарной оси (ГГО).

**Периферический  $\alpha$ -МСГ.**  $\alpha$ -МСГ в организме продуцируется в гипофизе (главным образом, в промежуточной доле у грызунов и в дистальной части у человека), в мозге (преимущественно, в гипоталамусе) и в периферических тканях, в том числе в иммунных клетках, кератиноцитах и клетках желудочно-кишечного тракта [2, 7]. Наиболее интенсивная продукция  $\alpha$ -МСГ происходит в гипофизе – сравнение концентраций пептида в тканях гипофиза и мозга крысы показывает, что уровни  $\alpha$ -МСГ в задней доле гипофиза на 2–3 порядка выше, чем в передней доле (области продукции АКТГ), и на четыре порядка выше, чем в гипоталамусе и эпифизе [8]. Из промежуточной доли гипофиза  $\alpha$ -МСГ секретируется в кровотоки, причем при стрессовом ответе секреция резко усиливается [9–13]. Стимулирующий секрецию АКТГ из гипофиза пептидный фактор CRF (corticotrophin-releasing factor; другое его названия – corticotrophin-releasing hormone (CRH) и кортиколиберин) вызывает выброс также и  $\alpha$ -МСГ, при этом глюкокортикоиды ингибируют выброс АКТГ, но не ингибируют выброс  $\alpha$ -МСГ [14]. Аналогичное влияние глюкокортикоидов на секрецию АКТГ и  $\alpha$ -МСГ обнаружено при иммобилизационном стрессе [13]. Активация при стрессе симпатoadренальной системы и соответствующее повышение уровней адреналина стимулирует выброс  $\alpha$ -МСГ, но не АКТГ [12, 13]. Таким образом, несмотря на то, что стрессовый ответ включает выброс в кровотоки из гипофиза и  $\alpha$ -МСГ и АКТГ, регуляция их секреции существенно различается.

**Рецепторы  $\alpha$ -МСГ.** Клеточные рецепторы, активируемые  $\alpha$ -МСГ, активируются также и АКТГ и образуют семейство меланокортиновых рецепторов (MCR), состоящее из пяти известных к настоящему времени подтипов. Меланокортиновые рецепторы являются семидоменными трансмембранными белками, сопряженными с G-белками [15].  $\alpha$ -МСГ активирует четыре подтипа (MC1R, MC3R, MC4R, MC5R) [2, 3, 15], а рецепторы MC2R, ответственные за адренкортикотропную активность АКТГ, активируются только АКТГ и его фрагментами длиннее, чем 1–16 [16]. В мозге обнаружена экспрессия меланокортиновых рецепторов MC3R, MC4R и MC5R [15, 17]. Сродство  $\alpha$ -МСГ ко всем активируемым им меланокортиновым рецепторам выше, чем у АКТГ [18]. Наиболее высокую аффинность  $\alpha$ -МСГ имеет к MC1R ( $K_i$  в субнанолярном диапазоне), более низкую к MC3R ( $K_i$  в нанолярном диапазоне – более 10 нмоль/л) и MC4R ( $K_i$  в субмикромольном диапазоне – более 200 нмоль/л) и наименьшую – к MC5R ( $K_i$  находится в микролярном диа-

пазоне) [18]. К эндогенным антагонистам MCR относится белок агути (131 аминокислотных остатка), экспрессирующийся в периферических тканях и являющийся антагонистом MC1R и MC4R, и родственный ему белок, AGRP (Agouti Gene-Related Protein, 112 аминокислотных остатка), экспрессирующийся в гипоталамусе и являющийся мощным антагонистом (или обратным агонистом) MC3R и MC4R с аффинностью в наномолярном диапазоне [2, 15, 19]. Интересно, что эндогенными агонистами активируемых  $\alpha$ -МСГ меланокортиновых рецепторов в микромолярном диапазоне концентраций являются представители подсемейства  $\beta$ -дефенсинов – коротких (38–42 аминокислотных остатка) многофункциональных пептидов с выраженными антимикробными свойствами и имеющих отличное от  $\alpha$ -МСГ происхождение [20].  $\beta$ -дефенсины экспрессируются, в частности, в мозге [21] и проявляют центральные эффекты – так, показано, что внутрижелудочковое введение этих пептидов снижает после голодания потребление корма и массу тела у мышей и крыс [20, 22]. Таким образом, этот третий класс эндогенных лигандов меланокортиновых рецепторов может играть важную (но пока малоисследованную) роль в функционировании меланокортиновой системы мозга в норме и при различных патологиях.

**Продукция  $\alpha$ -МСГ.**  $\alpha$ -МСГ практически не проникает через гематоэнцефалический барьер [23]. В отличие от анорексигенных эффектов центрального  $\alpha$ -МСГ до настоящего времени не обнаружено такого же влияния периферического  $\alpha$ -МСГ. Удаление гипофиза не снижает, но повышает уровни  $\alpha$ -МСГ в гипоталамусе по меньшей мере на протяжении трех недель [8], что свидетельствует об автономном источнике  $\alpha$ -МСГ в мозге.  $\alpha$ -МСГ продуцируется из прогормона-белка проопио-меланокортина (ПОМК), являющегося предшественником целого ряда биологически активных пептидов, причем в разных тканях посттрансляционный процессинг ПОМК различен [2, 24, 25]: в передней доле гипофиза образуются N-терминальный фрагмент ПОМК, АКТГ,  $\beta$ -липотропин и в небольшом количестве  $\gamma$ -липотропин и  $\beta$ -эндорфин; в промежуточной доле, головном мозге и коже происходит дальнейший процессинг АКТГ с образованием  $\alpha$ -МСГ и кортикотропиноподобного пептида промежуточной доли (CLIP), процессинг  $\beta$ -липотропина до  $\beta$ -МСГ и  $\beta$ -эндорфина, и образование  $\gamma$ -МСГ из N-терминального фрагмента. Важным, но недостаточно исследованным моментом является вероятная модификация эффектов меланокортинстимулирующих гормонов другим продуктом ПОМК, эндогенным опиоидом  $\beta$ -эндорфином. Например, показано, что при центральном введении этого пептида происходит стимуляция гипоталамической продукции и секреции CRF [26]. При процессинге ПОМК происходят дополнительные модификации пептидов, такие как ацетилирование, амидирование, фосфорилирование и метилирование, которые могут существенно влиять на активность и стабильность пептидов [24, 25]. В промежуточной доле гипофиза и стволе мозга (в ядре одиночного пути, nucleus tractus solitarius) происходит ацетилирование  $\alpha$ -МСГ с N-конца и амидирование с C-конца, однако предполагается, что в гипоталамусе преимущественно присутствует дезацетилированная форма  $\alpha$ -МСГ [24], имеющая более высокую аффинность к MC3R, MC4R и MC5R, чем ацетилированная [18]. В мозге  $\alpha$ -МСГ продуцируется в экспрессирующих ПОМК нейронах (ПОМК-нейроны), причем значительная их часть является также и ГАМК-ергическими или глутаматергическими [27], часть является холинергическими [28], и почти все ПОМК-нейроны продуцируют пептид CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) [27]. Таким образом, передача сигнала  $\alpha$ -МСГ осуществляется во взаимодействии с классическими нейротрансмиттерами, что может существенно модифицировать их действие [29].

**ПОМК и  $\alpha$ -МСГ в мозге.** В отличие от AGRP, экспрессирующегося в мозге исключительно в аркуатном (дугообразном) ядре [30, 31],  $\alpha$ -МСГ продуцируется по меньшей мере в нескольких отделах мозга – аркуатном ядре, ядре одиночного пути [32, 33]

и гиппокампе [34]. Экспрессия ПОМК обнаружена также и в миндалине [35], медиальной префронтальной коре, прилежащем ядре (nucleus accumbens), вентральной области покрышки (ventral tegmental area, VTA) и ряде других областей мозга [36, 37]. Наиболее высокие уровни  $\alpha$ -МСГ найдены в аркуатном ядре, в других отделах мозга уровни  $\alpha$ -МСГ значительно ниже [38]. Оценка числа ПОМК-нейронов в мозге мыши указывает на преимущественное их нахождение в аркуатном ядре – более 3000 нейронов и около 200 ПОМК-нейронов в ядре одиночного пути [32].

**Ядро одиночного пути, аркуатное ядро,  $\alpha$ -МСГ и гипофизотропные нейроны.** Ядро одиночного пути, находящееся в стволе мозга, и аркуатное (инфундибулярное у приматов) ядро гипоталамуса являются тесно связанными друг с другом ведущими центрами, участвующими в поддержании энергетического баланса [39, 40]. Эти же области мозга играют важную роль в регуляции активности ГГО [41]. Аркуатное ядро примыкает к срединному возвышению (median eminence), лишенному гематоэнцефалического барьера, что позволяет нейронам аркуатного ядра быстро реагировать на изменения состава крови, в частности, на уровни циркулирующих факторов, контролируемых энергетический баланс [5, 42]. Более того, показано, что ПОМК- и AGRP-нейроны аркуатного ядра имеют проекции во внешнюю зону срединного возвышения [43]. Кроме того, аркуатное ядро служит важным центром регуляции болевых ощущений [44]. Ядро одиночного пути через волокна блуждающего нерва получает информацию от внутренних органов, и такие стрессоры, как болевые раздражители, гиповолемиа и воспаление вызывают активацию норадренергических нейронов этого отдела. Группы норадренергических и адренергических нейронов ядра одиночного пути иннервируют область паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN), содержащую продуцирующие CRF гипофизотропные нейроны, которые проецируются во внешнюю зону срединного возвышения и секретируют CRF в капилляры, соединяющие гипоталамус с гипофизом, осуществляя стимуляцию выброса АКТГ в ответ на острые системные стрессоры [29, 45]. Некатехоламинергические нейроны ядра одиночного пути также участвуют в активации ГГО, главным образом, в ответ на психогенные стрессоры и в регуляции ее активности при хроническом стрессе [46]. В то же время нет данных о прямой иннервации синтезирующих CRF нейронов PVN нейронами ядра одиночного пути, экспрессирующих ПОМК. Однако показана тесная связь между ПОМК нейронами ядра одиночного пути и аркуатного ядра [47], причем две трети содержащегося в ядре одиночного пути  $\alpha$ -МСГ имеет происхождение из ПОМК-нейронов аркуатного ядра [48]. В целом, несмотря на тесную связь и ядра одиночного пути и аркуатного ядра с PVN, по-видимому, наибольшая роль в прямой регуляции функций PVN принадлежит  $\alpha$ -МСГ, имеющему происхождение из аркуатного ядра.

Аркуатное ядро тесно связано с PVN – показана значительная иннервация PVN аксонами нейронов аркуатного ядра [49, 50], и, в частности, иннервация ПОМК- и AGRP-нейронами аркуатного ядра нейронов PVN, синтезирующих CRF [51, 52] и тиреолиберин (TRH) [53]. Функциональность этой иннервации подтверждается тем, что внутрижелудочковое введение  $\alpha$ -МСГ повышает уровень фосфорилирования (активации) регулирующего транскрипцию генов, кодирующих CRF и TRH, фактора CREB в гипофизотропных CRH- и TRH-продуцирующих нейронах PVN [54]. Введение в PVN NDP-МСГ, более стабильного аналога  $\alpha$ -МСГ, приводило к повышению уровней в крови АКТГ и кортикостерона [55]. Аналогичный эффект вызывало и внутрижелудочковое введение  $\alpha$ -МСГ [56]. Внутрижелудочковое введение во время эфирного стресса синтетического аналога  $\alpha$ -МСГ меланотан-II, активирующего те же подтипы меланокортиновых рецепторов, что и  $\alpha$ -МСГ, вызывало существенное повышение стимулированного уровня кортикостерона в крови [57]. Введение  $\alpha$ -МСГ ослабляло базальную и стимулированную принудительным плаванием секрецию пролактина, но повышало уровень базальной секреции лютеинизирующего гормона [58]. Таким образом, центральное введение  $\alpha$ -МСГ

оказывает активирующее влияние на ГГО. Однако важным моментом является то, что эти эффекты наблюдались на фоне функционирующей системы саморегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), осуществляемой, в первую очередь, глюкокортикоидами и оказывающих тормозящее действие на активность оси на центральном и периферическом уровнях [41, 59, 60]. В условиях отсутствия глюкокортикоидной регуляции ГГО (удаление надпочечников) внутрижелудочковое введение  $\alpha$ -МСГ крысам, наоборот, ослабляло повышенную по сравнению с ложноперирированными животными секрецию АКТГ и секрецию CRF [61]. В связи с этим, при интерпретации данных о влиянии  $\alpha$ -МСГ и других соединений на активность элементов ГГО в моделях *in vitro*, по-видимому, необходимо принимать во внимание возможное изменение эффекта и его направленности в зависимости от наличия в изучаемой системе глюкокортикоидного ингибирования.

Трансгенные мыши с повышенной экспрессией N-концевой части ПОМК, что обеспечивало повышение уровней  $\alpha$ -МСГ и  $\gamma_3$ -МСГ (агонист преимущественно MC3R), также проявляли пониженный базальный и вызванный иммобилизационным стрессом уровни пролактина при неизменных базальном и стимулированном уровнях кортикостерона [62]. В данной модели повышенная продукция меланоцитстимулирующих гормонов имела место не только в мозге, но и во всех других тканях, в связи с чем наблюдалась более темная окраска мышей [63]. Так как повышенная продукция меланоцитстимулирующих гормонов происходила и в гипофизе, отсутствие влияния повышенных уровней  $\alpha$ -МСГ и  $\gamma_3$ -МСГ в мозге на уровни кортикостерона, возможно, связано с тормозящим влиянием увеличенных количеств циркулирующих МСГ на активность ГГО.

Роль  $\alpha$ -МСГ аркуатного ядра в регуляции функций PVN подтверждается изменениями энергетического баланса и ответа на острый стресс у животных с повреждением связей между аркуатным ядром и PVN [64]. Крысы с поврежденными связями по сравнению с ложноперирированными имели более высокий прирост массы тела, более высокое потребление корма и пониженный уровень АКТГ в плазме после острого иммобилизационного стресса, проведенного через неделю после операции. При этом у крыс с повреждением связей наблюдалось обеднение PVN пептидами  $\alpha$ -МСГ и нейропептид Y (NPY), их накопление перед местом повреждения и снижение экспрессии CRF в PVN.

Интересно, что трансгенные мыши с нарушенной экспрессией ПОМК в нейронах мозга и нормальной экспрессией ПОМК в гипофизе имели повышенную экспрессию CRF в PVN, повышенные базальные уровни АКТГ и кортикостерона в крови, гипертрофированную кору надпочечников и демонстрировали более низкие уровни АКТГ при остром иммобилизационном стрессе [65]. Таким образом, хроническое отсутствие агониста меланокортиновых рецепторов в мозге стимулирует базальную активность ГГО, но ослабляет ее активацию при иммобилизационном стрессе. Механизмы этого явления требуют дальнейших исследований, однако, блокирование центральных меланокортиновых рецепторов MC3R и MC4R у обезьян внутрижелудочковым введением AGRP также вызывало повышение уровней АКТГ и кортикостерона [66], и аналогичный эффект наблюдался при введении AGRP в PVN крысы [55]. Меланокортиновые рецепторы обладают высокой конститутивной активностью и могут находиться в активированном состоянии в отсутствие связанного агониста [67]. Возможно, что базальная активность ГГО определяется диапазоном уровней активации центральных меланокортиновых рецепторов (находящихся, например, в участвующих в стрессовом ответе PVN или миндалине [45]), но выход как за верхнюю, так и за нижнюю границы вызывает активацию ГГО. Однако мутация в гене, кодирующем MC4R, вызывающая потерю функциональности рецептора, не приводила к изменениям базальных уровней АКТГ и кортикостерона в крови, но приводила к значительному снижению индуцированных острым иммобилизационным стрессом уровней этих гормонов [68].

**Меланокортиновые рецепторы и эффекты  $\alpha$ -МСГ на PVN.** Важен вопрос о рецепторах, через которые  $\alpha$ -МСГ аркуатного ядра воздействует на CRF-нейроны в PVN. Показано, что только 10–15% CRF-нейронов PVN крысы экспрессирует мРНК для MC4R [69]. Однако внутрижелудочковое введение  $\alpha$ -МСГ повышало фосфорилирование CREB в 54% CRF-нейронов PVN [54]. Кроме того, введение меланотана II приводило к генерализованному повышению экспрессии CRF в PVN крысы [69], что противоречит тому, что относительно небольшое количество CRF-нейронов экспрессирует MC4R [69]. Более того, в PVN взрослого человека вообще не было обнаружено CRF-нейронов, экспрессирующих MC4R [70]. Интересно, что в этом же исследовании обнаружена экспрессия MC4R в нейронах PVN, экспрессирующих аргинин-вазопрессин (АВП) и окситоцин, хотя и в значительно меньшем числе нейронов, чем в супраоптическом ядре. Такие профили экспрессии MC4R в PVN ставят вопрос о том, какой подтип меланокортиновых рецепторов ответствен за стимуляцию  $\alpha$ -МСГ продукции CRF в PVN.  $\alpha$ -МСГ является агонистом четырех из пяти известных в настоящее время подтипов меланокортиновых рецепторов. В PVN крысы обнаружена экспрессия трех из них как на уровне мРНК, так и на уровне белка – MC3R, MC4R и MC5R, причем рецепторы на белковом уровне экспрессируются в соизмеримых количествах [17]. Таким образом, существует возможность того, что стимуляция  $\alpha$ -МСГ CRF-нейронов PVN осуществляется не только через подтип MC4R, но и через MC3R или MC5R. Интересно, что сообщалось об отсутствии влияния внутрижелудочкового введения крысам агониста MC3R на уровни АКТГ и кортикостерона [71] и отсутствии экспрессии мРНК для MC3R и в мелких, и в крупных нейросекреторных клетках PVN [72], что повышает интерес к роли MC5R в регуляции активности ГГО. Требуется дальнейшее исследование роли различных подтипов меланокортиновых рецепторов в стимуляции CRF-нейронов PVN, но биологическое значение участия в стимуляции нескольких подтипов рецепторов может состоять в усилении гибкости ответа на стимуляцию  $\alpha$ -МСГ, осуществляемой за счет активации рецепторов разной аффинности к  $\alpha$ -МСГ в различных CRF-нейронах при достижении его различных концентраций в синаптической щели. Другое объяснение, также требующее дальнейших исследований, может состоять в более значительной роли АВП по сравнению с CRF (например, у человека) при осуществляемой  $\alpha$ -МСГ активации ГГО. Несмотря на то, что ведущим фактором стимуляции выброса АКТГ из гипофиза считается CRF, показано, что ведущую роль может играть и АВП [41, 73].

Кроме того, показано, что менее половины TRH-продуцирующих мелкоклеточных нейронов PVN экспрессируют MC4R [74], однако внутрижелудочковое введение  $\alpha$ -МСГ вызывает повышение экспрессии TRH во всех нейронах этого типа [75]. ПОМК-нейроны аркуатного ядра проецируются во многие гипоталамические и экстрагипоталамические области мозга [76, 77], и роль  $\alpha$ -МСГ аркуатного ядра в стимуляции CRF- и TRH-продуцирующих нейронов PVN может быть и не прямой, то есть включать в себя передачу стимулирующих эти нейроны сигналов через другие отделы мозга. Действительно, нейроанатомические исследования свидетельствуют о том, что значительное количество нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса, иннервирующих PVN, ассоциированы с аксональными терминалями, содержащими  $\alpha$ -МСГ [78]. Таким образом, сигналы аркуатного ядра, передаваемые с помощью  $\alpha$ -МСГ, могут обрабатываться в дорсомедиальном ядре и через неэкспрессирующие ПОМК нейроны поступать к CRF- и TRH-нейронам PVN.

**Эмоциональный стресс и  $\alpha$ -МСГ.** ПОМК-нейроны аркуатного ядра иннервируют не только области гипоталамуса и ствола мозга, но и другие структуры мозга, причем иннервация ПОМК- и AGRP-нейронами практически идентична [79, 80]. Однако такими метаболическими стрессорами, как голодание и глюкозная депривация, преимущественно активируются AGRP-нейроны аркуатного ядра, и происходит по-

давление активности ПОМК-нейронов [81, 82]. Напротив, значительно большая доля ПОМК-нейронов аркуатного ядра по сравнению с AGRP-нейронами быстро активируется в ответ не только на системные стрессоры, но и на стрессоры, имеющие эмоциональную составляющую, такие как принудительное плавание и иммобилизация [82], что означает участие в активации лимбических областей мозга таких как миндалина, гиппокамп, префронтальная кора [45]. ПОМК-нейронами иннервированы различные области миндалины [79, 80], играющей важнейшую роль в интеграции нейроэндокринного и поведенческого ответов на стрессоры [45]. Показано, что при эмоциональном стрессе (иммобилизация) активация ГГО нарушается после повреждения медиальной области миндалины, но не ее центрального ядра, в большей степени участвующего в ответе на системные стрессоры, такие как, например, системное воспаление [83]. В медиальной области миндалины обнаружена значительная экспрессия мРНК для MC4R [72, 84]. Острый иммобилизационный стресс вызывает активацию нейронов этой области, экспрессирующих MC4R, что с учетом иннервации медиальной области ПОМК-нейронами аркуатного ядра [79, 80] указывает на их активацию под действием  $\alpha$ -МСГ аркуатного ядра [85]. При этом введение селективного агониста рецепторов MC4R в медиальную область миндалины вызывало повышение уровня кортикостерона в крови, а введение антагониста SHU9119, являющегося антагонистом MC3R и MC4R, не влияло на базальный уровень кортикостерона, но при остром иммобилизационном стрессе ускоряло снижение его повышенного уровня до базальных значений [85]. Таким образом, предполагается, что при действии эмоционального стрессора (иммобилизация) под действием  $\alpha$ -МСГ происходит активация меланокортиновых рецепторов MC4R нейронов медиальной области миндалины, иннервируемых аксонами ПОМК-нейронов аркуатного ядра, и это повышает активацию ГГО, что приводит к повышению уровня кортикостерона в крови. В настоящее время неясно, как в этом случае происходит активация секреторных CRF-нейронов в PVN, так как миндалина и другие лимбические структуры не имеют проекций в PVN или имеют их в малой степени [86, 87]. Предполагается, что активация является не прямой и включает активацию нейронов ядра ложа концевой пластинки (bed nucleus of stria terminalis, BNST) [68, 85, 88], играющей важнейшую роль в обработке сигналов от лимбических структур при действии эмоциональных стрессоров и активации ГГО [86, 87]. При этом важным нерешенным вопросом остается выяснение молекулярных и нейроанатомических путей, приводящих к активации ПОМК-нейронов аркуатного ядра при воздействии эмоциональных стрессоров.

**Воспалительная активация ГГО и  $\alpha$ -МСГ.** Хорошо известно, что ГГО активируется в ответ на системные и центральные воспалительные процессы [89, 90]. В то же время  $\alpha$ -МСГ обладает мощной противовоспалительной активностью [3, 7], и можно было бы ожидать его влияния на активность ГГО в условиях нейровоспаления. Действительно, внутрижелудочковое введение провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  вызывало повышение уровня кортикостерона в крови, которое ослаблялось при внутрижелудочковом введении  $\alpha$ -МСГ [91]. Интересно, что аналогичный эффект наблюдался при введении  $\gamma$ -МСГ, это указывает на вовлеченность подтипа MC3R в ослабляющем влиянии  $\alpha$ -МСГ на активность ГГО при нейровоспалении [91]. Влияние  $\alpha$ -МСГ на активность оси при нейровоспалении подтверждается и тем, что внутрижелудочковое введение крысам антител против  $\alpha$ -МСГ повышало стимулированные центральным введением IL-1 $\beta$  уровни АКТГ и кортикостерона в крови [92]. Таким образом, в условиях нейровоспаления продуцируемый в мозге  $\alpha$ -МСГ выступает как негативный регулятор активности ГГО.

**Циркулирующий  $\alpha$ -МСГ и ГГО.** Если роль циркулирующих глюкокортикоидов в регуляции активности ГГО хорошо исследована [41, 59, 60], то неизвестно, есть ли влияние на нее циркулирующего  $\alpha$ -МСГ. Как указывалось выше,  $\alpha$ -МСГ выбра-

сывается из гипофиза при стрессовом ответе, однако, его биологическая роль при этом остается неясной. Как и АКТГ и глюкокортикоиды,  $\alpha$ -МСГ обладает мощными противовоспалительными активностями, проявляет противомикробные эффекты, и его присутствие в кровотоке может быть реакцией на повреждения или подготовкой к ним. В отличие от АКТГ, циркулирующий  $\alpha$ -МСГ не стимулирует секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников и не проявляет их метаболических эффектов и, таким образом, является защитным фактором без выраженных негативных эффектов, сопровождающих длительное или чрезмерное повышение уровней глюкокортикоидов. Кроме того, одной из функций циркулирующего  $\alpha$ -МСГ потенциально может являться регуляция активности нейронов аркуатного ядра. ПОМК- и AGRP-нейроны аркуатного ядра имеют проекции во внешнюю зону срединного возвышения [43], а в терминалях срединного возвышения обнаружены специфические связывающие центры АКТГ и  $\alpha$ -МСГ [93]. В то же время показана негативная обратная регуляция экспрессии CRF в PVN, осуществляемая циркулирующим АКТГ [94], а меланокортиновые рецепторы MC2R, активируемые только АКТГ, не экспрессируются во взрослом мозге [3, 15]. Таким образом, возможен механизм тормозящего влияния циркулирующего  $\alpha$ -МСГ на активность ГГО. Косвенным свидетельством в пользу этого предположения могут служить полученные нами данные о предотвращении развития ангедонии и снижения массы тела у крыс в условиях длительной гиперактивации ГНО (хронический непредсказуемый стресс) системным введением  $\alpha$ -МСГ [95]. В связи с дерегуляцией ГГО при связанных со стрессом патологиях, таких как депрессивные расстройства, изучение механизмов регуляции циркулирующим  $\alpha$ -МСГ активности оси могло бы способствовать развитию новых подходов к лечению этих патологий.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие данные свидетельствуют о том, что  $\alpha$ -МСГ аркуатного ядра способен активировать ГГО как напрямую, так и через ряд промежуточных структур мозга, в том числе, через медиальную область миндалины. В связи с важнейшей ролью миндалины в интеграции стрессового ответа на нейроэндокринном и поведенческом уровнях, очевидно, что  $\alpha$ -МСГ является важным участником этого процесса. Роль  $\alpha$ -МСГ в регуляции ГГО другими лимбическими структурами, гиппокампом и префронтальной корой остается неисследованной. Хотя основную роль в регуляции активности ГГО играют меланокортиновые рецепторы MC4R, ряд данных указывает на возможное участие и рецепторов MC3R или MC5R. Известная противовоспалительная активность  $\alpha$ -МСГ проявляется в его способности ослаблять вызванную центральным воспалением активацию ГГО. Гипофизарный  $\alpha$ -МСГ секретируется в кровоток при стрессовом ответе, однако, в отличие от АКТГ его секреция не тормозится глюкокортикоидами и стимулируется адреналином. Роль периферического  $\alpha$ -МСГ в стрессовом ответе остается неясной, но его возможной функцией является независимая от глюкокортикоидов негативная регуляция ГГО.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ИМГ РАН в области фундаментальных научных исследований по теме АААА-А19-11902(2790047-0).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *LaHoste G.J., Olson G.A., Kastin A.J., Olson R.D.* Behavioral effects of melanocyte stimulating hormone. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 4(1): 9–16. 1980.
2. *Левицкая Н.Г., Каменский А.А.* Меланокортиновая система. *Успехи физиол. наук.* 40(1): 44–65. 2009. [*Levitskaya N.G., Kamensky A.A.* Melanocortin system. *Usp. Fisiol. Nauk.* 40(1): 44–65. 2009. (In Russ)].



3. *Getting S.J.* Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics. *Pharmacol. Ther.* 111(1): 1–15. 2006.
4. *Catania A., Colombo G., Rossi C., Carlin A., Sordi A., Lonati C., Turcatti F., Leonardi P., Grieco P., Gatti S.* Antimicrobial properties of alpha-MSH and related synthetic melanocortins. *Sci. World J.* 6: 1241–1246. 2006.
5. *Lee M., Wardlaw S.L.* The central melanocortin system and the regulation of energy balance. *Front. Biosci.* 12: 3994–4010. 2007.
6. *Ulrich-Lai Y.M., Ryan K.K.* Neuroendocrine circuits governing energy balance and stress regulation: functional overlap and therapeutic implications. *Cell Metabol.* 19(6): 910–925. 2014.
7. *Catania A., Airaghi L., Colombo G., Lipton J.M.* Alpha-melanocyte-stimulating hormone in normal human physiology and disease states. *Trends Endocrinol. Metab.* 11(8): 304–308. 2000.
8. *Oliver C., Porter J.C.* Distribution and Characterization of  $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormone in the Rat Brain. *Endocrinology.* 102(3): 697–705. 1978.
9. *Carr J.A., Saland L.C., Samora A., Desai S., Benevidez S.* Stress-induced peptide release from rat intermediate pituitary. An ultrastructural analysis. *Cell Tissue Res.* 261(3): 589–593. 1990.
10. *Usategui R., Oliver C., Vaudry H., Lombardi G., Rozenberg I., Mourre A.M.* Immunoreactive alpha-MSH and ACTH levels in rat plasma and pituitary. *Endocrinology.* 98(1): 189–196. 1976.
11. *Vecsernyes M., Julesz J.* Specific radioimmunoassay of alpha-melanocyte-stimulating hormone in rat plasma. *Exp. Clin. Endocrinol.* 93(1): 45–51. 1989.
12. *Kvetnansky R., Tilders F.J., van Zoest I.D., Dobrakovova M., Berkenbosch F., Culman J., Zeman P., Smeelik P.G.* Sympathoadrenal activity facilitates beta-endorphin and alpha-MSH secretion but does not potentiate ACTH secretion during immobilization stress. *Neuroendocrinology.* 45(4): 318–324. 1987.
13. *Berkenbosch F., Vermes I., Tilders F.J.* The beta-adrenoceptor-blocking drug propranolol prevents secretion of immunoreactive beta-endorphin and alpha-melanocyte-stimulating hormone in response to certain stress stimuli. *Endocrinology.* 115(3): 1051–1059. 1984.
14. *Proulx-Ferland L., Labrie F., Dumont D., Cote J., Coy D.H., Sveiraf J.* Corticotropin-releasing factor stimulates secretion of melanocyte-stimulating hormone from the rat pituitary. *Science.* 217(4554): 62–63. 1982.
15. *Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M.* Targeting melanocortin receptors as a novel strategy to control inflammation. *Pharmacol. Rev.* 56(1): 1–29. 2004.
16. *Chen M., Arahamian C.J., Kesterson R.A., Harmon C.M., Yang Y.* Molecular identification of the human melanocortin-2 receptor responsible for ligand binding and signaling. *Biochemistry.* 46(40): 11389–11397. 2007.
17. *Shukla C., Koch L.G., Britton S.L., Cai M., Hruba V.J., Bednarek M., Novak C.M.* Contribution of regional brain melanocortin receptor subtypes to elevated activity energy expenditure in lean, active rats. *Neuroscience.* 310: 252–267. 2015.
18. *Schioth H.B., Muceniece R., Larsson M., Wikberg J.E.* The melanocortin 1, 3, 4 or 5 receptors do not have a binding epitope for ACTH beyond the sequence of alpha-MSH. *J. Endocrinol.* 155(1): 73–78. 1997.
19. *Chai B.X., Neubig R.R., Millhauser G.L., Thompson D.A., Jackson P.J., Barsh G.S., Dickinson C.J., Li J.Y., Lai Y.M., Gantz I.* Inverse agonist activity of agouti and agouti-related protein. *Peptides.* 24(4): 603–609. 2003.
20. *Ericson M.D., Singh A., Tala S.R., Haslach E.M., Dirain M.L.S., Schaub J.W., Flores V., Eick N., Lensing C.J., Freeman K.T., Smeester B.A., Adank D.N., Wilber S.L., Speth R., Haskell-Luevano C.* Human  $\beta$ -Defensin 1 and  $\beta$ -Defensin 3 (Mouse Ortholog mBD14) Function as Full Endogenous Agonists at Select Melanocortin Receptors. *J. Med. Chem.* 61(8): 3738–3744. 2018.
21. *Froy O., Hananel A., Chapnik N., Madar Z.* Differential expression of rat beta-defensins. *IUBMB Life.* 57(1): 41–43. 2005.
22. *Nix M.A., Kaelin C.B., Ta T., Weis A., Morton G.J., Barsh G.S., Millhauser G.L.* Molecular and functional analysis of human  $\beta$ -defensin 3 action at melanocortin receptors. *Chemistry & Biology.* 20(6): 784–795. 2013.
23. *Wilson J.F.* Low permeability of the blood-brain barrier to nanomolar concentrations of immunoreactive alpha-melanotropin. *Psychopharmacology.* 96(2): 262–266. 1988.
24. *Harno E., Ramamoorthy T.G., Coll A.P., White A.* POMC: The Physiological Power of Hormone Processing. *Physiol. Rev.* 98(4): 2381–2430. 2018.
25. *Slominski A., Wortsman J., Luger T., Paus R., Solomon S.* Corticotropin Releasing Hormone and Proopiomelanocortin Involvement in the Cutaneous Response to Stress. *Physiol. Rev.* 80(3): 979–1020. 2000.
26. *Hegadoren K.M., O'Donnell T., Lanius R., Coupland N.J., Lacaze-Masmonteil N.* The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression. *Neuropeptides.* 43(5): 341–353. 2009.
27. *Mercer A.J., Hentges S.T., Meshul C.K., Low M.J.* Unraveling the central proopiomelanocortin neural circuits. *Front. Neurosci.* 7: 19–19. 2013.
28. *Meister B., Gomuc B., Suarez E., Ishii Y., Durr K., Gillberg L.* Hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons have a cholinergic phenotype. *Eur. J. Neurosci.* 24(10): 2731–2740. 2006.

29. Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehen. Physiol.* 6(2): 603–621. 2016.
30. Nilsson I., Johansen J.E., Schalling M., Hokfelt T., Fetissov S.O. Maturation of the hypothalamic arcuate agouti-related protein system during postnatal development in the mouse. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 155(2): 147–154. 2005.
31. Wilson B.D., Bagnol D., Kaelin C.B., Ollmann M.M., Gantz I., Watson S.J., Barsh G.S. Physiological and anatomical circuitry between Agouti-related protein and leptin signaling. *Endocrinology.* 140(5): 2387–2397. 1999.
32. Huo L., Grill H.J., Bjorbaek C. Divergent regulation of proopiomelanocortin neurons by leptin in the nucleus of the solitary tract and in the arcuate hypothalamic nucleus. *Diabetes.* 55(3): 567–573. 2006.
33. Perello M., Stuart R.C., Nillni E.A. Differential effects of fasting and leptin on proopiomelanocortin peptides in the arcuate nucleus and in the nucleus of the solitary tract. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 292(5): E1348–E1357. 2007.
34. Shen Y., Tian M., Zheng Y., Gong F., Fu A.K.Y., Ip N.Y. Stimulation of the Hippocampal POMC/MC4R Circuit Alleviates Synaptic Plasticity Impairment in an Alzheimer's Disease Model. *Cell Reports.* 17(7): 1819–1831. 2016.
35. Yamano Y., Yoshioka M., Toda Y., Oshida Y., Chaki S., Hamamoto K., Morishima I. Regulation of CRF, POMC and MC4R Gene Expression after Electrical Foot Shock Stress in the Rat Amygdala and Hypothalamus. *J. Veterin. Med. Sci.* 66(11): 1323–1327. 2004.
36. Leriche M., Cote-Velez A., Mendez M. Presence of pro-opiomelanocortin mRNA in the rat medial prefrontal cortex, nucleus accumbens and ventral tegmental area: studies by RT-PCR and in situ hybridization techniques. *Neuropeptides.* 41(6): 421–431. 2007.
37. Mountjoy K.G. Pro-Opiomelanocortin (POMC) Neurons, POMC-Derived Peptides, Melanocortin Receptors and Obesity: How Understanding of this System has Changed Over the Last Decade. *J. Neuroendocrinol.* 27(6): 406–418. 2015.
38. Brownstein M. Localizing peptides in the central nervous system: a progress report. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 21: 365–371. 1980.
39. Schwartz G.J. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition.* 16(10): 866–873. 2000.
40. Grill H.J. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity (Silver Spring).* 14 Suppl 5: 216S–221S. 2006.
41. Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compar. Physiol.* 6(2): 603–621. 2016.
42. Rodriguez E.M., Blazquez J.L., Guerra M. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides.* 31(4): 757–776. 2010.
43. Horvath T.L. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat. Neurosci.* 8(5): 561–565. 2005.
44. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 53(4): 865–871. 2002.
45. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Rev. Neuroscience.* 10(6): 397–409. 2009.
46. Herman J.P. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol. Neurobiol.* 38(1): 25–35. 2018.
47. Wang D., He X., Zhao Z., Feng Q., Lin R., Sun Y., Ding T., Xu F., Luo M., Zhan C. Whole-brain mapping of the direct inputs and axonal projections of POMC and AgRP neurons. *Front. Neuroanat.* 9: 40–40. 2015.
48. Zheng H., Patterson L.M., Rhodes C.J., Louis G.W., Skibicka K.P., Grill H.J., Myers M.G., Jr., Berthoud H.-R. A potential role for hypothalamomedullary POMC projections in leptin-induced suppression of food intake. *Am. J. Physiol. Regulat., Integrat. Compar. Physiol.* 298(3): R720–R728. 2010.
49. Baker R.A., Herkenham M. Arcuate nucleus neurons that project to the hypothalamic paraventricular nucleus: neuropeptidergic identity and consequences of adrenalectomy on mRNA levels in the rat. *J. Compar. Neurol.* 358(4): 518–530. 1995.
50. Sawchenko P.E., Swanson L.W. The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J. Compar. Neurol.* 218(2): 121–144. 1983.
51. Liposits Z., Sievers L., Paull W.K. Neuropeptide-Y and ACTH-immunoreactive innervation of corticotropin releasing factor (CRF)-synthesizing neurons in the hypothalamus of the rat. An immunocytochemical analysis at the light and electron microscopic levels. *Histochemistry.* 88(3–6): 227–234. 1988.
52. Mihaly E., Fekete C., Lechan R.M., Liposits Z. Corticotropin-releasing hormone-synthesizing neurons of the human hypothalamus receive neuropeptide Y-immunoreactive innervation from

- neurons residing primarily outside the infundibular nucleus. *J. Compar. Neurol.* 446(3): 235–243. 2002.
53. Liao N., Bulant M., Nicolas P., Vaudry H., Pelletier G. Anatomical interactions of proopiomelanocortin (POMC)-related peptides, neuropeptide Y (NPY) and dopamine beta-hydroxylase (D beta H) fibers and thyrotropin-releasing hormone (TRH) neurons in the paraventricular nucleus of rat hypothalamus. *Neuropeptides.* 18(2): 63–67. 1991.
  54. Sarkar S., Legradi G., Lechan R.M. Intracerebroventricular administration of alpha-melanocyte stimulating hormone increases phosphorylation of CREB in TRH- and CRH-producing neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.* 945(1): 50–59. 2002.
  55. Dhillo W.S., Small C.J., Seal L.J., Kim M.S., Stanley S.A., Murphy K.G., Ghatei M.A., Bloom S.R. The hypothalamic melanocortin system stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in vitro and in vivo in male rats. *Neuroendocrinology.* 75(4): 209–216. 2002.
  56. Ludwig D.S., Mountjoy K.G., Tatro J.B., Gillette J.A., Frederich R.C., Flier J.S., Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone: a functional melanocortin antagonist in the hypothalamus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 274(4): E627–E633. 1998.
  57. Бажан Н.М., Куликова Е.В., Макарова Е.Н., Яковлева Т.В., Казанцева А.Ю. Исследование роли меланокортиновых рецепторов мозга в подавлении потребления пищи при эфирном стрессе у мышей. *Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова.* 101(12): 1337–1346. 2015. [Bazhan N.M., Kulikova E.V., Makarova E.N., Yakovleva T.V., Kazantseva A.Yu. Studying the role of brain melanocortin receptors in the suppressing of food intake under ether stress in mice. *Russ. J. Physiol.* 101(12): 1337–1346. (In Russ)].
  58. Newman C.B., Wardlaw S.L., Frantz A.G. Suppression of basal and stress-induced prolactin release and stimulation of luteinizing hormone secretion by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Life Sci.* 36(17): 1661–1668. 1985.
  59. de Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6(6): 463–475. 2005.
  60. Zunszain P.A., Anacker C., Cattaneo A., Carvalho L.A., Pariante C.M. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progr. Neuro-psychopharmacol. & Biol. Psychiatry.* 35(3): 722–729. 2011.
  61. Tozawa F., Suda T., Dobashi I., Ohmori N., Kasagi Y., Demura H. Central administration of alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits corticotropin-releasing factor release in adrenalectomized rats. *Neurosci. Lett.* 174(1): 117–119. 1994.
  62. Dutia R., Kim A.J., Mosharov E., Savontaus E., Chua S.C., Jrdardlaw S.L. Regulation of prolactin in mice with altered hypothalamic melanocortin activity. *Peptides.* 37(1): 6–12. 2012.
  63. Savontaus E., Breen T.L., Kim A., Yang L.M., Chua S.C., Jr., Wardlaw S.L. Metabolic effects of transgenic melanocyte-stimulating hormone overexpression in lean and obese mice. *Endocrinology.* 145(8): 3881–3891. 2004.
  64. Bell M.E., Bhatnagar S., Akana S.F., Choi S., Dallman M.F. Disruption of Arcuate/Paraventricular Nucleus Connections Changes Body Energy Balance and Response to Acute Stress. *J. Neurosci.* 20(17): 6707–6713. 2000.
  65. Smart J.L., Tolle V., Otero-Corchon V., Low M.J. Central Dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Neuron-Specific Proopiomelanocortin-Deficient Mice. *Endocrinology.* 148(2): 647–659. 2007.
  66. Xiao E., Xia-Zhang L., Vulliamoz N.R., Ferin M., Wardlaw S.L. Agouti-related protein stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and enhances the HPA response to interleukin-1 in the primate. *Endocrinology.* 144(5): 1736–1741. 2003.
  67. Holst B., Schwartz T.W. Molecular mechanism of agonism and inverse agonism in the melanocortin receptors: Zn(2+) as a structural and functional probe. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 994: 1–11. 2003.
  68. Ryan K.K., Mul J.D., Clemmensen C., Egan A.E., Begg D.P., Halcomb K., Seeley R.J., Herman J.P., Ulrich-Lai Y.M. Loss of melanocortin-4 receptor function attenuates HPA responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology.* 42: 98–105. 2014.
  69. Lu X.-Y., Barsh G.S., Akil H., Watson S.J. Interaction between alpha-melanocyte-stimulating hormone and corticotropin-releasing hormone in the regulation of feeding and hypothalamo-pituitary-adrenal responses. *J. Neurosci.* 23(21): 7863–7872. 2003.
  70. Siljee J.E., Unmehopa U.A., Kalsbeek A., Swaab D.F., Fliers E., Alkemade A. Melanocortin 4 receptor distribution in the human hypothalamus. *Eur. J. Endocrinol.* 168(3): 361–369. 2013.
  71. Von Frijtag J.C., Croiset G., Gispen W.H., Adan R.A., Wiegant V.M. The role of central melanocortin receptors in the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal-axis and the induction of excessive grooming. *Br. J. Pharmacol.* 123(8): 1503–1508. 1998.
  72. Mountjoy K.G., Mortrud M.T., Low M.J., Simerly R.B., Cone R.D. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol. Endocrinol.* 8(10): 1298–1308. 1994.
  73. Familari M., Smith A.I., Smith R., Funder J.W. Arginine vasopressin is a much more potent stimulus to ACTH release from ovine anterior pituitary cells than ovine corticotropin-releasing factor. 1. In vitro studies. *Neuroendocrinology.* 50(2): 152–157. 1989.

74. Harris M., Aschkenasi C., Elias C.F., Chandrankunnel A., Nillni E.A., Bjørbaek C., Elmquist J.K., Flier J.S., Hollenberg A.N. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *J. Clin. Invest.* 107(1): 111–120. 2001.
75. Fekete C., Légrádi G., Mihály E., Huang Q.H., Tatro J.B., Rand W.M., Emerson C.H., Lechan R.M. alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J. Neurosci.* 20(4): 1550–1558. 2000.
76. King C.M., Hentges S.T. Relative number and distribution of murine hypothalamic proopiomelanocortin neurons innervating distinct target sites. *PloS One.* 6(10): e25864–e25864. 2011.
77. Eskay R.L., Giraud P., Oliver C., Brown-Stein M.J. Distribution of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the rat brain: evidence that alpha-MSH-containing cells in the arcuate region send projections to extrahypothalamic areas. *Brain Res.* 178(1): 55–67. 1979.
78. Singru P.S., Fekete C., Lechan R.M. Neuroanatomical evidence for participation of the hypothalamic dorsomedial nucleus (DMN) in regulation of the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) by alpha-melanocyte stimulating hormone. *Brain Res.* 1064(1–2): 42–51. 2005.
79. Bagnol D., Lu X.Y., Kaelin C.B., Day H.E., Ollmann M., Gantz I., Akil H., Barsh G.S., Watson S.J. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *J. Neurosci.* 19(18): RC26–RC26. 1999.
80. O'Donohue T.L., Miller R.L., Jacobowitz D.M. Identification, characterization and stereotaxic mapping of intraneuronal alpha-melanocyte stimulating hormone-like immunoreactive peptides in discrete regions of the rat brain. *Brain Res.* 176(1): 101–123. 1979.
81. Coppola A., Liu Z.-W., Andrews Z.B., Paradis E., Roy M.-C., Friedman J.M., Ricquier D., Richard D., Horvath T.L., Gao X.-B., Diano S. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metabolism.* 5(1): 21–33. 2007.
82. Liu J., Garza J.C., Truong H.V., Henschel J., Zhang W., Lu X.-Y. The melanocortineric pathway is rapidly recruited by emotional stress and contributes to stress-induced anorexia and anxiety-like behavior. *Endocrinology.* 148(11): 5531–5540. 2007.
83. Days C.V., Buller K.M., Day T.A. Neuroendocrine responses to an emotional stressor: evidence for involvement of the medial but not the central amygdala. *Eur. J. Neurosci.* 11(7): 2312–2322. 1999.
84. Kishi T., Aschkenasi C.J., Lee C.E., Mountjoy K.G., Saper C.B., Elmquist J.K. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *J. Compar. Neurol.* 457(3): 213–235. 2003.
85. Liu J., Garza J. C., Li W., Lu X.Y. Melanocortin-4 receptor in the medial amygdala regulates emotional stress-induced anxiety-like behaviour, anorexia and corticosterone secretion. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16(1): 105–120. 2013.
86. Lebow M.A., Chen A. Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Mol. Psychiatry.* 21(4): 450–463. 2016.
87. Herman J.P., Ostrander M.M., Mueller N.K., Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 29(8): 1201–1213. 2005.
88. Feldman S., Conforti N., Weidenfeld J. Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19(2): 235–240. 1995.
89. Walker K.A., Ficek B.N., Westbrook R. Understanding the Role of Systemic Inflammation in Alzheimer's Disease. *ACS Chem. Neurosci.* 10(8): 3340–3342. 2019.
90. Turnbull A.V., Rivier C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol. Rev.* 79(1): 1–71. 1999.
91. Cragnolini A.B., Perello M., Schioth H.B., Scimonelli T.N. alpha-MSH and gamma-MSH inhibit IL-1beta induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through central melanocortin receptors. *Regul. Pept.* 122(3): 185–190. 2004.
92. Papadopoulos A.D., Wardlaw S.L. Endogenous alpha-MSH modulates the hypothalamic-pituitary-adrenal response to the cytokine interleukin-1beta. *J. Neuroendocrinol.* 11(4): 315–319. 1999.
93. Van Houten M., Khan M.N., Walsh R.J., Baquiran G.B., Renaud L.P., Bourque C., Sgro S., Gauthier S., Chretien M., Posner B. I. NH<sub>2</sub>-terminal specificity and axonal localization of adrenocorticotropin binding sites in rat median eminence. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 82(4): 1271–1275. 1985.
94. Sawchenko P.E., Arias C. Evidence for short-loop feedback effects of ACTH on CRF and vasopressin expression in parvocellular neurosecretory neurons. *J. Neuroendocrinol.* 7(9): 721–731. 1995.
95. Markov D.D., Yatsenko K.A., Inozemtseva L.S., Grivennikov I.A., Myasoedov N.F., Dolotov O.V. Systemic N-terminal fragments of adrenocorticotropin reduce inflammation- and stress-induced anhedonia in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 82: 173–186. 2017.

**Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone  
as a Regulator of the Hypothalamic-Pituitary Axis**

**O. V. Dolotov\***

*Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

*\*e-mail: dolotov@img.ras.ru*

Alpha-melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) has a wide range of biological activities and is produced in the pituitary, hypothalamus, brain stem, hippocampus and periphery.  $\alpha$ -MSH and its receptors are critically involved in the regulation of energy balance and body weight. At the functional and neuroanatomical levels, there is a very close overlap between the regulation of energy balance and neuroendocrine stress response. The review focuses on the involvement of  $\alpha$ -MSH in the regulation of the hypothalamic-pituitary (HP) axis. The effects of centrally administered  $\alpha$ -MSH and its analogues, and the data obtained from genetically altered animals indicate that  $\alpha$ -MSH from the arcuate nucleus both directly and indirectly, via the medial amygdala, activates the HP axis. Since the amygdala plays a crucial role in the integration of behavioral and neuroendocrine responses to stress, it is obvious that  $\alpha$ -MSH is an important participant in this process. The role of  $\alpha$ -MSH in the regulation of the HP axis by other limbic structures, such as the hippocampus and prefrontal cortex, remains unexplored. The melanocortin MC4R receptor plays the main role in the activation of the HP axis. However, some data indicate the possible involvement of MC3R or MC5R receptors. The well-known anti-inflammatory effects of  $\alpha$ -MSH are consistent with its ability to attenuate neuroinflammation-induced activation of the HP axis. Like adrenocorticotrophic hormone (ACTH), pituitary  $\alpha$ -MSH is secreted into the bloodstream during the stress response. However, unlike ACTH,  $\alpha$ -MSH secretion is stimulated by epinephrine, and not inhibited by glucocorticoids. The role of circulating  $\alpha$ -MSH in the stress response remains unclear, but may involve glucocorticoid-independent negative regulation of the HP axis.

*Keywords:* alpha-melanocyte-stimulating hormone, hypothalamic-pituitary axis, stress, arcuate nucleus, melanocortins, corticotropin-releasing factor, thyrotropin-releasing hormone

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Долотов О.В. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон как регулятор гипоталамо-гипофизарной оси. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 106(6): 683—695.

DOI: 10.31857/S0869813920060047

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Dolotov O.V. Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone as a Regulator of the Hypothalamic-Pituitary Axis. Russian Journal of Physiology. 106(6): 683—695.

DOI: 10.31857/S0869813920060047