УДК 612.1+616.1]: 577.17.05(048. 8)

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАРАТГОРМОН-РОДСТВЕННОГО БЕЛКА

Бизенкова М.Н.[1], Ледванов М.Ю.[1], Курзанов А.Н.[2]

[1]*ООО «Оргметодотдел АЕ», e-mail: edition@rae.ru;*
[2]*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар*

В обзоре изложены основные факты о кардиоваскулярных эффектах паратгормон-родственного протеина как в ракурсе его физиологических функций, так и с акцентом на его роль в развитии различных патологических состояний. Проведенный анализ научной литературы позволил констатировать, что в настоящее время ПТГрП рассматривается как один из ключевых регуляторов морфофункциональных и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе человека и других биологических видов. Приведены существующие в литературе сведения об экспрессии ПТГрП и его рецептора в различных клеточных структурах сердца и сосудов, факторах, инициирующих секрецию этого белка, его участии в развитии сердечно-сосудистой системы и роли в регуляции артериального давления путем релаксации гладкой мускулатуры сосудов. Приведена информация о влиянии ПТГрП на хронотропные и инотропные характеристики сердечной деятельности, участии этого белка в регуляции сократимости и пролиферации клеток сосудистой гладкомышечной ткани и ангиогенезе капилляров. Представлены данные литературы, свидетельствующие о том, что ПТГрП является локальным фактором, ограничивающим или проявляющим антагонистическую биологическую активность, в отношении некоторых вазоконстрикторов в стенке артериальных сосудов. Приведены сведения о том, что механизмы, опосредуемые ПТГрП, могут иметь защитные эффекты против сердечно-сосудистых реакций, вызванных стрессом, включая увеличение частоты сердечных сокращений. В обзоре представлена информация о возможной роли ПТГрП в патогенезе неоинтимальной пролиферации, миграции и рестеноза после ангиопластики, участии этого протеина в прогрессировании гипертрофии миокарда, а также данные о кардиопротективных эффектах при гемодинамическом стрессе, индуцированном повышенным артериальным давлением. Приведены результаты исследований, демонстрирующих, что ПТГрП, который высвобождается из эндотелия во время ишемии / гипоксии, непосредственно улучшает сократительную функцию постишемического миокарда, одновременно индуцирует улучшение коронарной перфузии, а также ускоряет проведение возбуждения по предсердиям. Представлено мнение авторов, предполагающих, что ПТГрП может иметь еще неоцененные кардиопротекторные эффекты посредством модуляции кдассических кардиопротекторных сигнальных путей.

Ключевые слова: паратгормон-родственный протеин, сердечно-сосудистая система, миокард, гладкомышечные структуры сосудов.

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF PARATHYROID HORMONE-LIKE PROTEIN

Bizenkova M.N.[1], Ledvanov M.Y.[1], Kurzanov A.N.[2]

[1]*Orgmetodotdel AE, e-mail: edition@rae.ru;*
[2]*Kuban State Medical University of the Health Ministry of the Russia Federation, Krasnodar*

The survey presents the main facts on cardiovascular effects of parathyroid hormone-like protein (PTHLP) form the perspective of its physiological functions, as well as in respect to its role in development of different pathological conditions. The analyzed scientific literature let state that PTHLP is currently been regarded as one of the key regulators of morphofunctional and pathological processes in cardiovascular system of human and other biological species. The survey covers the existing published data about expression of PTHLP and its receptor in different cellular structures of heart and vessels, factors initiating protein secretion, its role in the development of cardiovascular system and the role in regulation of arterial pressure by means of relaxation of the vascular smooth muscles. The survey provides information about the effects of PTHLP on chronotropic and inotropic characteristics of the heart activity, participation of this protein in regulation of contractility and proliferation of the cells of the vascular smooth muscle tissue and capillary angiogenesis. The survey quotes published scientific data proving that PTHLP is a local factor, limiting or having antagonistic biological activity in regard to vasoconstriction in arterial vessel wall. The authors believe that the mechanisms mediated by PTHLP, may have protective effects against cardiovascular reactions caused by stress, including increased frequency of heart contractility. The survey presents information about the possible role of PTHLP in pathogenesis of neointimal proliferation, migration and restenosis following angioplasty, participation of this

protein in progressive myocardial hypertrophy, as well as about the cardioprotective effects at hemodynamic stress induced by high arterial pressure. The authors present the research results showing that PTHLP that is released from endothelium during ischemia/hypoxia directly improves the contractive function of post ischemic myocardium, and at the same time induces a better coronary perfusion and accelerates excitation conduction in atria. The authors assume that PTHLP may have still unvalued cardioprotective effects by means of modulating the classical cardioprotective signal channels.

Keywords: parathyroid hormone-like protein, cardiovascular system, myocardium, vascular smooth muscles.

Известно, что паратиреоидный гормон (ПТГ) оказывает воздействие на сердечно-сосудистую систему. В начале двадцатого века было показано [9], что внутривенная инъекция собакам экстрактов паращитовидных желез снижает системное кровяное давление. С тех пор многочисленные исследования однозначно установили кардиотропность эффектов ПТГ [51]. Однако физиологическое значение сердечно-сосудистых эффектов ПТГ оставалось предметом дискуссий. Частично это связано с тем, что концентрации ПТГ, необходимые для создания вазодилатации, существенно превышают концентрации, которые обычно имеются в кровотоке, и, по сути, выявленные эффекты были индуцированы фармакологическим воздействием гормона. Поэтому было сложно понять, как физиологические уровни этого системного гормона, который синтезируется исключительно в паращитовидных железах, могут функционировать при локальном контроле сосудистого тонуса. Кроме того, у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и повышенным уровнем циркулирующего ПТГ часто бывает высокое (а не низкое) кровяное давление, которое возвращается в норму после паратиреоидэктомии.

Выяснение противоречий в трактовке влияния ПТГ на сердечно-сосудистую систему произошло с открытием в 1987 году паратгормон-родственного протеина (ПТГрП), который был выделен тремя независимыми исследовательскими группами из клеток онкотрансформированных тканей [4; 54; 89]. Выделенная субстанция обладала высокой N-концевой гомологией с паратиреоидным гормоном. Сходство этого белка по биологической активности и структуре с паратиреоидным гормоном определило его ныне существующее название. ПТГрП является продуктом гена отдельного от гена кодирующего ПТГ. За исключением короткой N-концевой области, структура ПГГрП существенно отличается от структуры ПТГ. Наконец, большинство функций ПТГрП не имеет ничего общего с таковыми ПТГ. Являясь полигормоном, ПТГрП содержит в своей структуре семейство различных биологически активных пептидных фрагментов, возникающих вследствие эндопротеолитического расщепления исходных продуктов трансляции. В различных изоформах молекула ПТГрП содержит 139, 141 либо 173 аминокислоты. Из этих белковых структур в результате посттрансляционного процессинга формируются зрелые секреторные формы биологически активных пептидов: N-концевой фрагмент, срединная область (midregion) и C-концевой домен, каждый из которых имеет свою собственную

функциональную роль в организме, участвуя в инициации и регуляции различных физиологических, патофизиологических и патобиохимических эффектов [38; 66; 89]. ПТГрП во многих тканях действует как паракринный, интракринный или аутокринный фактор, а не как классический гормон дистантного действия, что свойственно ПТГ [16; 20; 29]. Таким образом, хотя ПТГ и ПТГрП структурно и функционально отчасти подобны, они во многих моментах вызывают неодинаковые эффекты из-за различий в адресности реализации биологической активности и структурно-функциональных особенностей. ПТГрП взаимодействует с клеточными мембранами через общий с паратгормоном рецептор [19; 35]. Общий ПТГ/ПТГрП-рецептор специфически взаимодействует с N-концевым доменом обеих молекул. ПТГрП имитирует почти все функции ПТГ, которые опосредованы взаимодействием N-терминального домена с рецептором и последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей.

Исследования последних десятилетий позволили получить большой объем информации о роли ПТГрП в организме млекопитающих, и в том числе о его кардиоваскулярных эффектах. Существует немало свидетельств в отношении конкретных механизмов того, как специфические сердечно-сосудистые эффекты ПТГрП регулируются в физиологических и патофизиологических условиях. В 1988 году было обнаружено, что паратгормон-родственный протеин экспрессируется в сердце [3], преимущественно в предсердиях и в меньшей степени в желудочках [5; 14].

Высокие уровни экспрессии ПТГрП были обнаружены в коронарных сосудах [5]. ПТГрП в изобилии экспрессируется в коронарных эндотелиальных клетках и в других типах клеток ткани миокарда. В микрососудах сердца эндотелиальные клетки, экспрессирующие ПТГрП, в отличие от кардиомиоцитов, сами не реагируют на этот фактор [81]. Экспрессия ПТГрП была обнаружена также в других типах эндотелиальных клеток, включая те, которые выделены из пупочных вен человека [75], сосудов легких [32], почек [47] и связанных с миометрием [15] сосудистых образований. Поскольку эндотелиальные клетки могут экспрессировать ПТГ/ПТГрП-рецептор [60], они могут представлять мишени для ПТГрП.

ПТГрП секретируется множеством гладкомышечных слоев [46], в которых он высвобождается в ответ на механическое растяжение [95] и в ответ на сосудосуживающие средства, такие как ангиотензин II [70]. Он действует как дилататор гладкой мышцы путем взаимодействия с ПТГ/ПТГрП-рецептором [59; 69]. Этот процесс создает схему для системы обратной связи с коротким циклом, в которой ПТГрП реагирует на растяжение путем расслабления гладкой мускулатуры локально. В соответствии с этой гипотезой, трансгенные мыши, которые экспрессируют ПТГрП в гладких мышцах сосудов, имеют низкое кровяное давление [41]. В дополнение к демонстрации вазорегуляторной роли сосудистой стенки в

локальных сосудах [41; 73] было продемонстрировано [57], что интрацеребровентрикулярная инъекция ПТГрП у крыс вызывает повышение кровяного давления, сопровождающееся уменьшением сердечного ритма. Эти действия были отменены предварительной обработкой альфа-блокатором, предполагающим, что присутствующий в головном мозге ПТГрП может быть вовлечен в центральную регуляцию кровяного давления посредством симпатической активации.

Экспрессия ПТГрП клетками коронарного эндотелия и кардиомиоцитами свидетельствует о влиянии этого протеина на сердечные функции. ПТГрП продуцируется во всех отделах сердечно-сосудистой системы и взаимодействует с гладкомышечными клетками сосудов паракринным, аутокринным и, возможно, даже интракринным образом [47], являясь сильнодействующим релаксантом гладких мышц в каждой исследованной ткани, в том числе клеток гладкой мускулатуры сосудов. Интересно отметить, что в этих тканях экспрессия мРНКПТГрП и белка резко усиливается в ответ на механическое воздействие [70]. В условиях базальной культуры коронарные эндотелиальные клетки не выделяют ПТГрП [78]. Однако они делают это в условиях истощения запасов энергии. Более того, ПТГрП высвобождается из гипоксических перфузированных сердец. Это свидетельствует о том, что выделение ПТГрП из гипоксических перфузированных сердец обусловлено, по крайней мере частично, высвобождением из энергодефицитных эндотелиальных клеток.

В ряде исследований были сопоставлены сердечно-сосудистые эффекты ПТГ и ПТГрП в экспериментах in vivo и in vitro [86]. Исследования in vivo включали измерение артериального давления и определение коронарного кровотока с мечеными микросферами у анестезированных и канюлированных нормотензивных крыс. Изолированная крысиная хвостовая артерия и воротная венозная полоса использовались для изучения развития эффектов in vitro. Влияние ПТГрП на артериальное давление было в несколько раз более сильным, чем эффект паратиреоидного гормона. ПТГрП и ПТГ ингибировали спонтанные сокращения портальной вены, но снова действие ПТГрП было значительно более сильным. ПТГрП вызывал большее увеличение коронарного кровотока по сравнению с той же дозой ПТГ. Эти данные указывают на то, что ПТГрП является более мощным, чем ПТГ, фактором влияния на кардиоваскулярную систему.

Сердечно-сосудистые эффекты ПТГ и ПТГрП сравнивали в возрастном аспекте. В сердцах как молодых, так и стареющих крыс как ПТГ, так и ПТГрП вызывали мощное дозозависимое увеличение коронарного кровотока, сократительной способности миокарда и частоты сердечных сокращений. Старение приводило к заметным изменениям в ответах как на ПТГ, так и на ПТГрП, включая снижение максимального коронарного кровотока,

уменьшение хронотропного эффекта и заметное снижение сократимости. Как ПТГ, так и ПТГрП вызывали дозозависимые вазорелаксационные реакции в аорте и хвостовой артерии, причем ответы были значительно большими в аорте. Вазорелаксация была уменьшена в аорте у стареющих животных. В хвостовой артерии не было обнаружено значимых возрастных различий. Полученные данные свидетельствуют о существенной зависимости кардиотропных и сосудистых эффектов ПТГ и ПТГрП от возраста [74]. ПТГрП проявляет свои кардиотропные эффекты посредством активации протеинкиназы А через N-концевой домен, и путем активации протеинкиназы С через С-концевой домен. В гладкомышечных клетках ПТГ и ПТГрП уменьшают влияние внеклеточного кальция через цАМФ-зависимые механизмы. Эти ингибирующие эффекты на кальциевые каналы L-типа клеток гладкой мускулатуры вызывают вазорелаксацию. Современные исследования сердечно-сосудистых воздействий как ПТГ, так и ПТГрП свидетельствуют о том, что повышенные уровни этих веществ в плазме влияют на фукционирование кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток [81].

В нескольких лабораториях были получены доказательства того, что многие кардиотропные эффекты ПТГрП отличаются от эффектов ПТГ. Так, ПТГрП способен активировать аденилатциклазу в кардиомиоцитах желудочков и впоследствии проявляет положительный инотропный эффект [59; 82]. ПТГ не увеличивает амплитуду сокращения изолированных кардиомиоцитов и не оказывает положительного инотропного эффекта на изолированные перфузированные сердца крыс [59; 63]. Это свидетельствует о необычном соотношении структура - функция для ПТГрП на желудочковых кардиомиоцитах. В соответствии с этим наблюдением, ПТГ (1-34), но не ПТГрП (1-34) активирует протеинкиназу С в кардиомиоцитах желудочков. Различие между обоими пептидными доменами можно объяснить структурной разницей в положении 29, где аланин замещает глутамин в молекуле ПТГрП [83]. Эти два вывода предполагают либо экспрессию другого типа рецептора ПТГрП, либо необычное лиганд- рецепторное связывание в этом типе клеток. Различия в аффинности к ПТГрП и ПТГ также были обнаружены в экспериментах, посвященных их эффектам на коронарный кровоток. Установлено [59], что ПТГрП был более сильным, чем ПТГ, индуктором увеличения коронарного кровотока на изолированных перфузированных сердцах крыс. Однако другие сердечно-сосудистые эффекты ПТГрП, включая его положительный хронотропный эффект, могут быть имитированы ПТГ.

Утверждается, что ПТГрП является паракринным регулятором сердечно-сосудистой системы, но многое в роли этого белка в физиологии и патофизиологии сердца и сосудов в значительной степени остается неизвестным [80]. Показано, что физиологический эффект протеина состоит в расслаблении гладких мышц [88; 94]. В исследованиях с использованием

препаратов гладкомышечной ткани мочевого пузыря, матки, кишечника, желудка, артериальных сосудов была продемонстрирована роль ПТГрП, действующего как паракринный мышечный релаксант [43; 69; 73]. Активация протеинкиназы А в клетках гладких мышц сосудистой стенки сопровождается вазорелаксацией. Сверхэкспрессия ПТГрП в мускулатуре сосудов выявлена при развитии атеросклероза и состояниях, характеризующихся высоким артериальным давлением. ПТГрП рассматривается как локальный регулятор сосудистого тонуса у гипертензивных крыс [91]. Установлено влияние ПТГрП на хронотропные и инотропные характеристики сердечной деятельности, а также на гладкие мышцы и эндотелий сосудов, что рассматривается как гомеостатическое действие пептида на сердечно-сосудистую систему [46].

ПТГрП продуцируется в гладкой мускулатуре, где белок функционирует как регулятор сократимости и пролиферации клеток сосудистой гладкомышечной ткани. ПТГрП является мощным сосудорасширяющим [44] и ангиогенным фактором, способствующим образованию капилляров [68]. ПТГрП экспрессируется в кровеносных сосудах практически во всех сосудистых слоях у многих видов. Белок продуцируется преимущественно в гладкомышечной ткани сосудов (ГТС), хотя его экспрессия также была зарегистрирована в культивируемых эндотелиальных клетках [27; 75]. Резкая индукция и быстрое исчезновение мРНКРТНrР в сочетании с сывороточной стимуляцией пролиферации клеток ГТС напоминает поведение цитокинов и ранних генов [25]. Наиболее мощными индукторами ПТГрП являются сосудосуживающие средства, включая ангиотензин II, серотонин, эндотелин, норадреналин, брадикинин и тромбин. Каждый из этих агентов индуцирует экспрессию мРНК и белка ПТГрП [70]. Показано, что сосудосуживающие биологически активные факторы, такие как ангиотензин II, серотонин и брадикинин, заметно индуцируют экспрессию генов ПТГрП в сосудистой сети, тогда как другие вазоактивные вещества, такие как предсердный натрийуретический пептид, нейрокинин и вещество Р, не вызывают этого эффекта. Кроме того, ангиотензин II вызывает быстрое и временное повышение секреции ПТГрП, что свидетельствует о непосредственных генетически обусловленных ответах в гладкомышечных клетках [70]. Кроме того, ПТГрП ингибирует ангиотензин II-индуцированный рост клеток гладкой мускулатуры. Это свидетельствует о том, что локальная продукция ПТГрП может служить в качестве противовеса модулятора сократительного и/или ростовых эффектов ангиотензина II, и, возможно, других сосудосуживающих средств. Таким образом, ПТГрП может являться локальным фактором, ограничивающим или проявляющим антагонистическую биологическую активность по меньшей мере в отношении некоторых вазоконстрикторов в стенке артериальных сосудов.

ПТГрП также индуцируется в ГТС в ответ на механические раздражители. ПТГрП секретируется гладкими мышцами многих органов, как правило, в ответ на их растяжение. ПТГрПмРНК временно увеличивается в аорте крысы после ее растяжения с помощью баллонного катетера [11]. Механические события, вызванные движением потока, вызванные качанием или вращением монослойных культур клеток ГТС крысиной аорты, приводят к увеличению экспрессии мРНКПТГрП [71]. Было показано, что ПТГрП реплицирует вазорелаксантную активность ПТГ во многих сосудистых структурах, включая сердце [59], почки [55], плаценту [40; 42] и молочные железы [72]. ПТГрП вызывает сосудорасширяющий эффект, активируя ПТГ/ПТГрП-рецептор, экспрессирующийся в ГТС крыс [60], а релаксация препаратов аорты сопровождается увеличением накопления циклического АМФ [28]. Клетки ГТС крысиной аорты также экспрессируют ПТГ/ПТГрП-рецептор и реагируют на N-концевые фрагменты ПТГрП с увеличением образования циклического АМФ [93]. Выявлено дозозависимое расслабление сократившихся под влиянием фенилэфрина препаратов аорты мыши при действии на них домена ПТГрП (1-34). Пептид также снижал спонтанную фазную активность препаратов портальной вены. Действие ПТГрП на расслабление аорты было опосредовано в основном эндотелием, но ответственный за расслабление компонент эндотелия был нечувствителен к ингибитору NO-синтазы, L-NNA и индометацину, но инактивировался тетрабутиламмонием. Наконец, известно, что ПТГрП активируется в аорте вазоконстрикторами [25; 70] в ответ на механический стресс [62] у гипертензивных животных [61] и после повреждения сосудов [67; 71].

Помимо влияния на сосудистый тонус, ПТГрП также модулирует пролиферацию клеток ГТС. ПТГрП причастен к митоген-стимулируемой пролиферации клеток аорты. В клетках с нормальным функциональным циклом уровень этого белка значительно увеличивался в заключительной стадии клеточного цикла. Экспрессия ПТГрП в клетках аорты стимулируемая ангиотензином II происходит независимо от клеточного цикла и имеет отношение к вазодилятаторному эффекту белка [65]. Повышенная экспрессия ПТГрП может чрезмерно активировать пролиферацию гладкомышечных клеток артериальных сосудов вплоть до формирования их стеноза [87]. Рост клеток гладких мышц сосудов связывают с интракринным механизмом действия пептида [87]. Доказано, что способность ПТГрП влиять на пролиферацию клеток ГТС может зависеть от того, где этот белок продуцируется клеткой [45]. В этих исследованиях стабильная трансфекция клеток A10 с полноразмерным ПТГрП вызывала заметное увеличение клеточной пролиферации и ядерной локализации ПТГрП, особенно в клетках, которые подвергались делению. Эти данные свидетельствуют, что в клетках ГТС, сверхэкспрессирующих ПТГрП, этот белок действительно стимулировал

пролиферацию через интракринный путь, включающий транслокацию пептида в ядро помимо классического паракринного пути.

Однако имеются данные о том, что ПТГрП может уменьшать синтез ДНК в клетках гладких мышц первичной артерии [25; 31] и в клетках А10 ГТС, стабильно экспрессирующих ПТГ/ПТГрП-рецептор [90]. В обоих этих типах клеток антимитогенные эффекты требуют ПТГ-подобной N-концевой части молекулы и имитируются дибутирилциклическим АМФ или форсколином. Механизм антипролиферативного действия ПТГрП включает индукцию ингибитора циклинзависимой киназы p27, что приводит к остановке клеточного цикла в середине G1 фазы. Клеточные уровни ПТГрП колеблются во время клеточного цикла и достигают самых высоких уровней в G2 фазе [65]. ПТГрП также ингибирует тромбоцитарный фактор роста и направленную миграцию ГТС клеток *in vitro* [26]. Влияние на рост и миграцию клеток ГТС in vitro, по-видимому, имеет отношение к условиям, при которых рост ГТС клеток и миграционное поведение изменяются *in vivo*.

Подобные парадоксальные эффекты ПТГрП наблюдались и в крысиных ГТС-клетках, культивируемых из интраренальных небольших артерий. ПТГрП ингибирует пролиферацию через ПТГ/ПТГрП-рецептор-зависимый механизм и стимулирует пролиферацию через интракринный путь, который, по-видимому, включает в себя ядрышковую транслокацию белка [48]. Важно отметить, что в этих исследованиях парадоксальные эффекты ПТГрП на клеточную пролиферацию были выявлены в почечных ГТС клетках, культивируемых из изолированных внутрипочечных артерий спонтанно гипертензивных крыс с установленной гипертензией в условиях рецептор-опосредованной стимуляции интракринного ингибирования клеточной пролиферации. Предполагается, что изменение паракринного пролиферативного эффекта обусловлено преимущественным связыванием ПТГ/ПТГрП-рецептора с регуляторным белком Gi в клетках ГТС спонтанно гипертензивных крыс. Механизм, посредством которого стимулирующий пролиферацию клеток ГТС эффект ПТГрП парадоксальным образом трансформируется в ингибирующее действие в клетках почечной ГТС спонтанно гипертензивных крыс, остается неясным, но предположительно отражает различия в деформации трофических эффектов, индуцируемых транслокацией пептида в ядрышко. Предполагается, что ПТГрП может участвовать в некоторых из этих событий, влияющих на различные пути между нормотензивными и генетически гипертензивными крысами. В совокупности эти данные показывают, что ПТГрП может играть роль регулятора отрицательной обратной связи гиперплазии стенки сосудов почки, которая способствует прогрессированию гипертензивного состояния в модели спонтанно гипертензивных крыс [48]. Из этих результатов вытекает новая концепция, согласно которой одна молекула может оказывать противоположное воздействие на пролиферацию ГТС в

физиологических и патофизиологических условиях. Эта концепция предсказывает роль ПТГрП в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, которая может быть связана с ее локализацией в ядре клетки in vivo [8].

Способность ПТГрП модулировать рост клеток ГТС предполагает, что белок может функционировать во время развития сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то что сердечно-сосудистая система, по-видимому, нормально развивается у ПТГрП нокаутной мыши, гомологичная делеция ПТГ/ПТГрП-рецептора характеризуется более высокой частотой ранней гибели плода в стадии гестации, совпадающей с развитием сердца и основных кровеносных сосудов [36]. Кроме того, трансгенные мыши, экспрессирующие высокие уровни ПТГрП и ПТГ/ПТГрП-рецептора в ГТС, погибают с сильным истончением стенок желудочка и нарушением желудочковых трабекул [73]. У мышей с целевой избыточной экспрессией либо ПТГрП, либо ПТГ/ПТГрП-рецептора в гладкой мускулатуре зафиксировано уменьшение системного артериального давления, согласующееся с представлениями, что ПТГрП действует как местный вазодилататор [73]. Вазорелаксирующий эффект на коронарные сосуды является одним из важнейших кардиопротекторных эффектов ПТГрП. На молекулярном уровне был продемонстрирован вклад гиперполяризующего фактора эндотелия с последующим высвобождением простагландинов, зависящим от циклооксигеназы [1].

Было выявлено возможное участие системы ПТГрП / ПТГрП-рецептор в модуляции сердечно-сосудистых стрессовых реакций в экспериментах с использованием эффекта прямого внутривенного введения ДНК-плазмиды, кодирующей человеческий ПТГрП-рецептор [18]. Сверхэкспрессия ПТГрП-рецептора в сосудах, печени, сердце, почках и центральной нервной системе, где она выражена физиологически, последовательно уменьшает артериальное давление. Чрезмерная экспрессия ПТГрП-рецептора уменьшала частоту сердечных сокращений. Таким образом, внезапная сверхэкспрессия ПТГрП-рецептора в гладких мышцах сосудов у здоровых взрослых крыс глубоко изменяет систему ПТГрП / ПТГрП-рецептор в качестве регулятора сердечно-сосудистой системы, реноваскулярной и ренин-ангиотензиновой систем, поддерживая эндогенную систему ПТГ/ПТГрП/ПТГрП-рецептор, как важнейшего регулятора сердечного и сосудистого тонуса. Эти результаты также показали, что механизмы, опосредуемые ПТГрП, могут иметь защитные эффекты против сердечно-сосудистых реакций, вызванных стрессом, включая увеличение частоты сердечных сокращений.

Существует мнение, что пролиферация ГТС клеток и их миграция в просвет с образованием неоинтимы ответственны за поздние осложнения после ангиопластики коронарных и других артерий у пациентов с атеросклерозом. ПТГрП активируется в

неоинтиме артерий, подвергнутых ангиопластике [67], а также в атеросклеротических частично окклюзированных артериях человека, удаленных во время шунтирования коронарной артерии [58]. Эти события предполагают, что ПТГрП может играть роль в патогенезе неоинтимальной пролиферации, миграции и рестеноза после ангиопластики. Наблюдение того, что скорость пролиферации сосудов уменьшается в гладкой мышце аорты ПТГрП-нокаутной мыши, позволяет предположить, что ПТГрП также играет важную роль в пролиферации гладких мышц плода [45].

Существует достаточно доказательств того, что ПТГрП представляет собой фактор локальной аутокринной/паракринной регуляции в кардиоваскулярной системе. ПТГрП, продуцирующийся в гладких мышцах, обеспечивает быстрое расслабление сосудистой сети [80]. Сосудосуживающий фактор ангиотензин II индуцирует быстрое образование ПТГрП в гладких мышцах [70], что рассматривается как ответная реакция на чрезмерное увеличение тонуса сосудов. Увеличение секреции ПТГрП может обеспечить механизм ограничения вазоконстрикции через релаксирующее действие на гладкую мышцу. Таким образом, происходит паракринная регуляция локальных сосудистых сетей при участии локально продуцируемого ПТГрП. У трансгенных мышей с высокой экспрессией ПТГрП в гладких мышцах развивается гипотония, обусловленная вазодилятацией, индуцированной пептидом. Поскольку ангиотензин II, по-видимому, играет важную роль в прогрессировании гипертрофии миокарда, можно предположить, что ангиотензин II также индуцирует желудочковую экспрессию ПТГрП, который затем может действовать как прогипертрофический кофактор. Доказательства ключевой роли ПТГрП в прогрессировании гипертрофии миокарда получены в экспериментах на изолированных кардиомиоцитах. В этих клетках ПТГрП проявляет гипертрофический эффект, который включает активацию протеинкиназы С, что приводит к ускорению синтеза белка [82]. Показано, что ПТГрП оказывает непосредственное воздействие на взрослые кардиомиоциты путем активации протеинкиназы-С либо с помощью функциональной области, включающей пептидный фрагмент (107-111) или путем активации цАМФ-зависимой протеинкиназы, индуцируемой доменом (7-34) [82].

Фрагмент (107-111) оказывает умеренные кардиопротективные эффекты у мышей при гемодинамическом стрессе, индуцированном повышенным артериальным давлением, а также ускоряет проведение возбуждения по предсердиям [49]. Кардиотропные эффекты ПТГрП демонстрируют значительные половые различия, которые объясняют ухудшение состояния сердца во время постменопаузы [22]. Продемонстрировано, что снижение уровня эстрогенов непосредственно влияет на экспрессию ПТГрП [24; 37].

В изолированных эндотелиальных клетках сосудов наблюдали опосредованное ПТГрП высвобождение оксида азота (NO) [34; 91].

Установлено, что гиперполяризующий фактор, продуцируемый эндотелием, участвует в ПТГрП-опосредованной вазорелаксации. В литературе обсуждается значение сердечно-сосудистых эффектов ПТГрП в условиях *in vivo*. Так, положительный инотропный эффект ПТГрП не был зафиксирован в экспериментах с использованием работающего сердца, когда коронарный кровоток был максимально усилен донорами NO [64]. ПТГрП не оказывал влияния на инотропию и хронотропию сердец у крыс с хроническим дефицитом NO. Тем не менее сосудорасширяющее действие на коронарные сосуды сохранялось [84]. Данные изменения в параметрах сердечной функции сопровождаются различной экспрессией рецептора ПТГрП в различных клетках-мишенях. Это наблюдение указывает на то, что позитивный инотропный эффект ПТГрП обусловлен главным образом коронарной вазодилатацией или положительным хронотропным эффектом ПТГрП или, альтернативно, указывает на перекрестное влияние сердечных эффектов, вызванных NO и ПТГрП.

Измененный функциональный профиль ПТГрП с пониженным уровнем NO способствует ухудшению постменопаузальной кардиозащиты. В то время как улучшение коронарной перфузии может также наблюдаться у животных с дефицитом NO, снижение реактивности сердечных миоцитов окажет отрицательное влияние на постишемическое функциональное восстановление сердца. ПТГрП, который высвобождается из эндотелия во время ишемии/гипоксии, непосредственно улучшает сократительную функцию постишемического миокарда [22]. ПТГрП, продуцируемый эндотелием во время ишемии, не только улучшает интропию постишемического сердца, но также одновременно индуцирует улучшение коронарной перфузии [22; 30]. ПТГрП непосредственно улучшает параметры сердечной функции и перфузию миокарда Уменьшение экспрессии миокардом ПТГ/ПТГрП-рецептора ослабляет важный механизм его эндогенной защиты при реперфузии [82].

В исследовании на людях показано, что уровни экспрессии ПТГрП и ПТГ/ПТГрП-рецептора значительно увеличились при ишемическом повреждении миокарда и наличии гипертрофии кардиомиоцитов [52]. ПТГрП влиял на жизнеспособность изолированных кардиомиоцитов взрослых мышей, подвергнутых индуцированному H_2O_2 окислительному стрессу, оказывая выраженное кардиопротективное действие. Эффективная защита от окислительного стресса обеспечивалась посредством торможения экспрессии митоген-активированной протеинкиназы МКР1 и активации MAPK и PI3K/AKT сигнализации [7].

В исследованиях, посвященных поиску объяснений парадокса ожирения, описанного у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2; 10; 17; 33], с особым

вниманием обсуждается роль ПТГрП и белка, связанного с геном кальцитонина. Данные клинических наблюдений пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями свидетельствуют о том, что пациенты с ожирением, больные гипертонической болезнью, имеют парадоксально более благоприятные краткосрочные и долгосрочные прогнозы, возможно, из-за более низкой системной сосудистой резистентности и активности ренина плазмы по сравнению с больными гипертонической болезнью без ожирения. Продемонстрировано позитивное влияние ожирения на исходы сердечно-сосудистых заболеваний у 22 576 пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. В течение 2 лет наблюдения смертность от всех причин была на 30% ниже у пациентов с избыточным весом и ожирением, по сравнению с нормальной весовой группой [92]. Кардиопротекторные метаболические эффекты увеличенных жировых отложений связывают с вазодилятаторными эффектами ПТГрП и белка, связанного с геном кальцитонина [6], полагая, что парадокс ожирения при патологии кардиоваскулярной системы обеспечивается действием этих биологически активных факторов на тонус периферических артериальных сосудов в ответ на индуцируемое избыточным развитием жировой ткани увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Предполагается, что ПТГрП может иметь еще неоцененные кардиопротекторные эффекты посредством модуляции классических кардиопротекторных сигнальных путей [13]. Это может обеспечить новую стратегию для уменьшения повреждений миокарда после ишемии-реперфузии.

В заключение данного обзора представляется возможным резюмировать, что ПТГрП является важным регулятором сердечной-сосудистой системы. Этот вывод основан на данных об экспрессии ПТГрП и ПТГ/ПТГрП-рецепторов в эндотелиальных и мышечных клетках сосудов, в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, а также о роли ПТГрП в регуляции сократимости и пролиферации клеток сосудистой гладкомышечной ткани и кардиопротективных эффектах. Установлено влияние ПТГрП на хронотропные и инотропные характеристики сердечной деятельности, а также на фукциональное состояние гладких мышц и эндотелия сосудов, что рассматривается как гомеостатическое действие этого протеина на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярные эффекты ПТГрП специфичны и отличаются от эффектов на других мишенях этого мультипотентного белка. Таким образом, можно предположить, что дальнейшие исследования регуляции экспрессии ПТГрП и его рецептора в структурах кардиоваскулярной системы, характеристика его аутокринных, паракринных, интракринных эффектов и определение путей внутриклеточной передачи сигналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов могут расширить

представления о физиологическом значении этого уникального протеина и выявить потенциальную роль ПТГрП в патофизиологии сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Abdallah Y., Ross G., Dolf A. et al. N-terminal parathyroid hormone-related peptide hyperpolarizes endothelial cells and causes a reduction of the coronary resistance of the rat heart via endothelial hyperpolarization Peptides. 2006; 27 (11): 2927-2934.
2. Angeras O., Albertsson P., Karason K. et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Eur Heart J. 2013; 34: 345-353.
3. Bui T.D., Shallal A., Malik A.N. et al. Parathyroid hormone related peptide gene expression in human fetal and adult heart Cardiovasc Res. 1993; 27: 1204-1208.
4. Burtis W.J., Wu T., Bunch C. et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylatecyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. J. Biol. Chem. 1987; 262: 7151–7156.
5. Burton D.W., Brandt D.W., Deftos L.J. Parathyroid hormone-related protein in the cardiovascular system Endocrinology. 1994; 135: 253- 261.
6. Camici M., Galetta F., Franzoni F., Carpi A. Obesity paradox. Integr Obesity Diabetes. 2015; Volume 1 (3): 61-65.
7. Chukkapalli S., Zhan E., Lasley R., Datta N.S. Abstract 15371: Parathyroid Hormone-Related Peptide Protects Cardiomyocytes from Oxidative Stress: First Evidence of a Novel Endocrine-Cardiovascular Interaction. Circulation. 2014; 130: A15371.
8. Clemens T.L., Cormier S., Eichinger A. et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. Br. J. Pharmacol. 2001; Nov; 134 (6): 1113-36.
9. Collip J.B., Clark E.P. Further studies on the physiological action for parathyroid hormone. J. Biol. Chem. 1925; 64: 485–507.
10. Curtis J.P., Selter J.G., Wang Y. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. ArhInt. Med. 2005; 165: 55-61.
11. Daifotis A.G., Weir E.C., Dreyer B.E., Broadus A.E. Stretch-induced parathyroid hormone-related peptide gene expression in the rat uterus. J. Biol. Chem. 1992; 267: 23455–23458.
12. Datta N.S., Chukkapalli S., Vengalil N. et al. Parathyroid hormone-related peptide protects cardiomyocytes from oxidative stress-induced cell death: First evidence of a novel endocrine-cardiovascular interaction. BiochemBiophys Res Commun. 2015; 468 (1-2): 202–207.

13. Datta T., Przyklenk K., Datta N.S. Parathyroid Hormone–Related Peptide: A Novel Endocrine Cardioprotective “Conditioning Mimetic”. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2017.10.1177/1074248417702976

14. Deftos L.J., Burton D.W., Brandt D.W. Parathyroid hormone-like protein is a secretory product of atrial myocytes. J. Clin. Invest. 1993; 92: 727-735.

15. Ferguson J.E., Seaner R.M., Bruns D.E. et al. Expression and specific immunolocalization of the human parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in the uteroplacental unit. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179: 321–329.

16. Fiaschi-Taesch N.M., Stewart A.F.Minireview: parathyroid hormone-related protein as an in-tracrine factor-trafficking mechanisms and functional consequences. Endocrinology. 2003; 144 (2): 407–411.

17. Fonarow G.C., Srikanthan P., Costanzo M.R. et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. Am. Heart J. 2007; 153: 74-81.

18. Fritsch S., Lindner V., Welsch S. et al. Intravenous delivery of PTH/PTHrP type 1 receptor cDNA to rats decreases heart rate, blood pressure, renal tone, renin angiotensin system, and stress-induced cardiovascular responses. J. Am. SocNephrol. 2004; Oct; 15 (10): 2588-600.

19. Gensure R.C., Gardella T.J., Jüppner H: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. BiochemBiophys Res Commun. 2005; 328 (3): 666-678.

20. Gordon J., Strewler M.D. The physiology of parathyroid hormone-related protein. NEngl. J. Med. 2000; 342: 177-185.

21. Grohé C., Schlüter K-D . Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) signal cascade modulates myocardial dysfunction in the pressure overloaded heart. European Journal of Heart Failure. 2007; 9: 1156–1162.

22. Grohé C., van Eickels M., Wenzel S. et al. Sex-specific differences in ventricular expression and function of parathyroid hormone-related peptide. Cardiovasc. Res. 2004; Feb 1; 61 (2): 307-16.

23. Halapas A., Tenta R., Pantos C. et al. Parathyroid hormone-related peptide and cardiovascular system. In Vivo. 2003; Sep-Oct; 17 (5): 425-32.

24. Holt E.H., Lu C., Dreyer B.E. et al. Regulation of parathyroid hormone-related peptide gene expression by estrogen in GH4C1 rat pituitary cells has the pattern of a primary response gene. J Neurochem. 1994; 62: 1239–1246.

25. Hongo T., Kupfer J., Enomoto H. et al. Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in primary rat aortic smooth muscle cells accompanies serum-induced proliferation. J. Clin. Invest. 1991; 88: 1841–1847.

26. Ishikawa M., Akishita M., Kozaki K. et al. Amino-terminal fragment (1-34) of parathyroid hormone-related protein inhibits migration and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis. 1998; 136: 59–66.

27. Ishikawa M., Ouchi Y., Akishita M.et al. Immunocytochemical detection of parathyroid hormone-related protein in vascular endothelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994a; 199: 5447–5451.

28. Ishikawa M., Ouchi Y., Han S. et al. Parathyroid hormone-related protein reduces cytosolic free Ca2+ level and tension in rat aortic smooth muscle. Eur. J. Pharmacol. 1994b; 269: 311–317.

29. Jans D.A., Thomas R.J., Gillespie M.T. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a nucleocytoplasmic shuttling protein with distinct paracrine and intracrine roles. Vitam.Horm.Vitamins&Hormones. 2003; 66: 345–384.

30. Jansen J, Gres P., Umschlag C. et al. Parathyroid hormone-related peptide improves contractile function of stunned myocardium in rats and pigs. Am. J. Physiol. 2003; 284: H49–H55.

31. Jiang B., Morimoto S., Fukuo K. et al. Role of parathyroid hormone-related protein in the proliferation of vascular smooth muscle cells. Miner. Electrolyte Metab. 1995; 21: 157–160.

32. Jiang B., Morimoto S., Yang J. et al. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: S142–S144.

33. Kalantar-Zadeh K., Streja E., Kovesdy C.P. et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. Mayo Clin. Proc. 2010; 85: 991-1001.

34. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Malinski T. Nitric oxide as a second messenger in parathyroid hormone-related protein signaling. J. Endocrinol. 2001; 170: 433–440.

35. Lanske B., Divieti P., Kovacs C.S. et al. The parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor mediates actions of both ligands inmurine bone. Endocrinology. 1998; 139: 5194–5204.

36. Lanske B., Karaplis A., Lee K. et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. Science. 1996; 273: 663–666.

37. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year followup of the Framingham population. Am. Heart J. 1986. 11: 383–390.

38. Luparello C. MidregionPTHrP and human breast cancer cells. Sci. World J. 2010; 10: 1016–1028.

39. Lütteke D., Ross G., Abdallah Y. et al. Parathyroid hormone–related peptide improves contractile responsiveness of adult rat cardiomyocytes with depressed cell function irrespectively of oxidative inhibition. Basic Res. Cardiol. 2005; 100: 320-327.

40. Macgill K., Moseley J.M., Martin T.J. et al. Vascular effects of PTHrP (1-34) and PTH (1-34) in the human fetal-placental circulation. Placenta. 1997; 18: 587–592.

41. Maeda S., Sutliff R.L., Qian J. et al. Targeted overexpression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) to vascular smooth muscle in transgenic mice lowers blood pressure and alters vascular contractility. Endocrinology. 1999; 140: 1815-1825.

42. Mandsager N.T., Brewer A.S., Myatt L. Vasodilator effects of parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, and calcitonin gene-related peptide in the human fetal-placental circulation. J. Soc. Gynecol. Investig. 1994; 1: 19–24.

43. Martin T.J., Moseley J.M., Williams E.D. Parathyroid hormone–related protein: hormone and cytokine. J Endocrinol. 1997; 154: 23–37.

44. Massfelder T., Fiaschi-Taesch N., Stewart A.F., Helwig J.J. Parathyroid hormone-related peptide–a smooth muscle tone and proliferation regulatory protein. CurrOpinNephrolHypertens. 1998; 7: 27–32.

45. Massfelder T., Dann P., Wu T. et al. Opposing mitogenic and anti-mitogenic actions of parathyroid hormone-related protein in vascular smooth muscle cells: a critical role for nuclear targeting. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 13630–13635.

46. Massfelder T., Hewlig J.-J., Stewar A.F. Editorial: parathyroid hormone-related protein as a cardiovascular regulatory peptide. Endocrinology. 1996; Vol. 137, 8: 3151-3153.

47. Massfelder T., Stewart A.F., Endlich K. et al. Parathyroid hormone-related protein detection and interaction with NO and cyclic AMP in the renovascular system. Kidney Int. 1996; 50: 1591–1603.

48. Massfelder T., Taesch N., Endlich N. et al. Paradoxical actions of exogenous and endogenous parathyroid hormone-related protein on renal vascular smooth muscle cell proliferation: reversion in the SHR model of genetic hypertension. FASEB J. 2001; 15: 707–718.

49. Meyer R., Schreckenberg R., Kraus D.F. et al. Cardiac Effects Of Osteostatin In Mice. Journal Of Physiology And Pharmacology. 2012; 63, 1: 17-22

50. Meyer R., Schreckenberg R., Kretschmer F. et al. Parathyroid hormone-relatedprotein (PTHrP) signal cascade modulates myocardial dysfunction in the pressure overloaded heart. European Journal of Heart Failure. 2007; 9: 1156–1162.

51. Mok L.L., Nickols G.A., Thompson J.C., Cooper C.W. Parathyroid Hormone As A Smooth Muscle relaxant. Endocrine Rev. 1989; 10: 420–436.

52. Monego G., Arena V., Pasquini S. Ischemic injury activates PTHrP and PTH1 R expression in human ventricular cardiomyocytes. Basic Res Cardiol. 2009; 104 (4): 427–434.

53. Moniz C. Parathyroid hormone related peptide gene expression in human fetal and adult heart. Cardiovasc Res. 1993; 27: 1204-1208.

54. Moseley J.M., Kubota M., Diefenbach-Jagger H. et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. PNAS. 1987; 84: 5048–5052.

55. Musso M.J., Plante M., Judes C. et al. Renal vasodilatation and microvessel adenylate cyclase stimulation by synthetic parathyroid hormone-like protein fragments. Eur. J. Pharmacol. 1989; 174: 139–151.

56. Nabuyoshi M., Sekine M., Yamashita S. Coronary atherosclerotic smooth muscle cells overexpress human parathyroid hormone-related peptides. BiochemBiophys Res Commun. 1994; 200: 1028-1035.

57. Nagao S., Seto S., Kitamura S. et al. Central pressor effect of parathyroid hormone-related protein in conscious rats. Brain Res. 1998; 785: 75-79.

58. Nakayama T., Ohtsuru A., Enomoto H. et al. Coronary atheroslcerotic smooth muscle cells overexpress human parathyroid hormone-related peptides. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 200: 1028–1035.

59. Nickols G.A., Nana A.D., Nickols M.A. et al. Hypotension and cardiac stimulation due to the parathyroid hormone-related protein, humoral hypercalcemia of malignancy factor.Endocrinology. 1989; 125: 834–841.

60. Nickols G.A., Nickols M.A., Helwig J.J. Binding of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein to vascular smooth muscle of rabbit renal microvessels. Endocrinology. 1990; 126: 721–727.

61. Noda M., Katoh T., Kurokawa K., Takuwa Y. Increased expression of parathyroid hormone-related peptide gene in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 1997; 30: 1284–1288.

62. Noda M., Katoh T., Takuwa N. et al. Synergistic stimulation of parathyroid hormone-related peptide gene expression by mechanical stretch and angiotensin II in rat aortic smooth muscle cells. J. Biol. Chem. 1994; 269: 17911–17917.

63. Ogino K., Burkhoff D., Bilezikian J.P. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. Endocrinology. 1995; 136: 3024–3030.

64. Ogino K., Ogura K., Kinugasa Y. et al. Parathyroid hormone-related protein is produced in the myocardium and increased in patients with congestive heart failure. J. ClinEndocrinMetab. 2002; 87: 4722-4727.

65. Okano K., Pirola C.J., Wang H.-M. et al. Involvement of cell cycle and mitogen-activated pathways in induction of parathyroid hormone relayed protein gene expression in rat aortic smooth muscle cells. Endocrinology. 1995; V. 136: 1782-1789.

66. Orloff J.J., Reddy D., de Papp A.E. et al. Parathyroid hormone-related protein as a prohormone: posttranslational processing and receptor interactions. Endocr Rev. 1994; 15: 40–60.

67. Ozeki S., Ohtsuru A., Seto S. et al. Evidence that implicates the parathyroid hormone-related peptide in vascular stenosis. Increased gene expression in the intima of injured carotid arteries and human restenotic coronary lesions. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996; 16: 565–575.

68. Pagliarulo C., Salvatore P., Napoli C. Targeting vascular niche by parathyroid hormone. Curr Med Chem. 2008; 15: 2984–2990.

69. Philbrick W.M., Wysolmersli J.J., Galbraith S. et al. Defining the roles of the parathyroid hormone-related protein in normal physiology. Physiological Reviews. 1996; 76: 127–173.

70. Pirola C.J., Wang H.M., Kamyar A. et al. Angiotensin II regulates parathyroidhormone-related protein expression in cultured rat aortic smooth muscle cells through transcriptional and post-transcriptional mechanisms. J. Biol. Chem. 1993; 268: 1987–1994.

71. Pirola C.J., Wang H.M., Strgacich M.I. et al. Mechanical stimuli induce vascular parathyroid hormone-related protein gene expression in vivo and in vitro. Endocrinology. 1994; 134: 2230–2236.

72. Prosser C.G., Farr V.C., Davis S.R. Increased mammary blood flow in the lactating goat induced by parathyroid hormone-related protein. Exp. Physiol. 1994; 79: 565–570.

73. Qian J., Lorenz J.N., Maeda S. et al. Reduced blood pressure and increased sensitivity of the vasculature to parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in transgenic mice overexpressing the PTH/PTHrP receptor in vascular smooth muscle. Endocrinology. 1999; 140: 1826–1833.

74. Quant M. Effects of age on cardiovascular responses to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. URL: http://hdl.handle.net/2346/61076.

75. Rian E., Jemtland R., Olstad O. et al., Parathyroid hormone-related protein is produced by cultured endothelial cells: a possible role in angiogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 198: 740–747.

76. Roca-Cusache A., Dipette D.J., Nickols G.A. Regional and systemic hemodynamic effects of parathyroid hormone-related protein: preservation of cardiac function and coronary and renal flowwith reduced blood pressure. J. PharmacolExpTher. 1991; 256: 110–118.

77. Ross G., Schlüter K.-D. Cardiac-specific effects of parathyroid hormone-related peptide: Modification by aging and hypertension. Cardiovascular Research. 2005; 66: 334–344.

78. Schlüter K., Katzer C., Frischkopf K. et al. Expression, release, and biological activity of parathyroid hormone-related peptide from coronary endothelial cells. Circ. Res. 2000; 86: 946–951.

79. Schlüter K.-D., Weber M., Piper H.M. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesteras activity. Biochem J. 1995; 310: 439-444.

80. Schlüter K.-D. PTH and PTHrP: similar structures but different functions. Physiology. 1999; Vol. 14. 6: 243-249.

81. Schlüter K.-D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Cardiovasc. Res. 1998; 37: 34–41.

82. Schlüter K.-D., Weber M., Piper H.M. Effects of PTH-rP(107-111) and PTH-rP(7-34) on adult cardiomyocytes. J. Mol. Cell. Cardiol. 1997; Nov; 29 (11): 3057-65.

83. Schlüter K.-D., Wingender E., Tegge W., Piper H.M. Parathyroid hormone-related protein antagonizes the action of parathyroid hormone on adult cardiomyocytes. J. Biol. Chem. 1996; 271: 3074–3078.

84. Schreckenberg R., Wenzel S., da Costa Rebelo R.M. et al. Cell-Specific Effects of Nitric Oxide Deficiency on Parathyroid Hormone-Related Peptide (PTHrP) Responsiveness and PTH1 Receptor Expression in Cardiovascular Cells. Endocrinology. 2009; 150 (8): 3735-3741.

85. Schulz R. Parathyroid hormone-related peptide improves contractile function of stunned myocardium in rats and pigs. Am. J. Physiol. 2003; 284: H49–H55.

86. Shan J.1., Pang P.K., Lin H.C., Yang M.C. Cardiovascular effects of human parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 23 Suppl 2: S38-41.

87. Sicari B.M., Troxell R., Salim F. et al. C-myc and skp2 coordinate p27 degradation, vascular smooth muscle proliferation, and neointima formation induced by the parathyroid hormone-related protein. Endocrinology. 2012; 153: 861–872.

88. Strewler G.J. The physiology of parathyroid hormone-related protein. New Eng. J. Med. 2000; 342: 177-185.

89. Strewler G.J., Stem P.H., Jacobs J.W. et al. Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells structural and functional homology with parathyroid hormone. J. Clin. Invest. 1987; 80: 1803–1807.

90. Stuart W.D., Maeda S., Khera P. et al. Parathyroid hormone-related protein induces G1phase growth arrest of vascular smooth muscle cells. Am J PhysiolEndocrinolMetab. 2000; 279 (1): 60-67.

91. Sutliff R.L., Weber C.S., Qian J. et al. Vasorelaxant properties of parathyroid hormone-related protein in the mouse: Evidence for endothelium involvement independent of nitric oxide formation. Endocrinology. 1999; Vol. 140, 5: 2077-2083.

92. Uretsky S., Messerli F.H., Bangalore S. et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. Am. J. Med. 2007; 120: 863-870.

93. Wu S., Pirola C., Green J. et al. Effects of N-terminal, midregion, and C-terminal parathyroid hormone-related peptides on adenosine 3′,5′-monophosphate and cytoplasmic free calcium in rat aortic smooth muscle cells and UMR-106 osteoblast-like cells. Endocrinology. 1993; 133: 2437–2444.

94. Wysolmerski J.J. Parathyroid hormone-related protein: An update. Clin.Endocrinol. Metab. 2012; 97: 2947–2956.

95. Yamamoto M., Harm S.C., Grasser W.A., Thiede M.A. Parathyroid hormone-related protein in the rat urinary bladder: a smooth muscle relaxant produced locally in response to mechanical stretch. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1992; 89: 5326-5330.