

## НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА PTHR1 И PTHR2

Ледванов М.Ю.<sup>1</sup>, Курзанов А.Н.<sup>2</sup>, Заболотских Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Академия Естествознания;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: kurzanov@mail.ru

В обзоре изложены основные факты о нейротропных эффектах лигандов рецепторов паратиреоидного гормона PTH1R и PTH2R и прежде всего паратгормон-родственного протеина (PTHrP). Проведенный анализ научной литературы позволил констатировать, что белки и пептиды семейства паратгормона в настоящее время рассматриваются как важные регуляторы физиологических и патологических процессов в центральной и периферической нервной системе человека и других биологических видов. Приведены существующие в литературе сведения об экспрессии рецепторов семейства паратгормона и их лигандов в различных клеточных структурах мозга и периферической нервной системы, а также факторах их инициирующих. Представлена информация, свидетельствующая о том, что PTHrP ингибирует пролиферацию поврежденных и дедифференцированных клеток Шванна в периферических нервах, способствуя регенерации нерва, а также проявляет локальную биологическую активность в отношении артериальных сосудов, ограничивающую повреждение ткани мозга при его ишемизации. В обзоре представлена информация об увеличении локальной сосудистой экспрессии гена PTHrP в ишемизированном мозге, а также способности N-домена этого протеина действовать в качестве мощного сосудорасширяющего средства в пинальной микроциркуляции и уменьшать размер кортикального инфаркта. Приведены данные о том, что PTHrP может потенцировать возбуждение сенсорных нейронов посредством регуляции функции канала TRPV1, действуя на периферическую термическую и механическую гиперчувствительность, и тем самым участвуя в механизмах периферической ноцицепции. Значительная часть представленной в обзоре информации о PTHrP была получена в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных подтверждение результатов которых во многих случаях было бы чрезвычайно интересным и важным в наблюдениях на людях. Представляется очень перспективным исследование весьма вероятного влияния на церебральную гемодинамику взаимодействующего с рецептором PTH1R рекомбинантного пептидного аналога человеческого PTHrP-(1-34), разрешенного к клиническому применению в качестве фармпрепарата «Tumlos». В этой связи авторы обзора считают целесообразным проведение исследований возможных нейротропных эффектов этого фармпрепарата, поскольку предполагают, что могут иметь место еще не оцененные нейропротективные эффекты активации PTH1R и PTH2R рецепторов.

Ключевые слова: центральная и периферическая нервная система, рецепторы семейства паратгормона, паратгормон-родственный протеин, нейропротекция, ноцицепция

## NEUROTROPIC EFFECTS OF LIGANDS OF RECEPTORS OF PARATHYROID HORMONE PTHR1 AND PTHR2

Ledvanov M.Yu.<sup>1</sup>, Kurzanov A.N.<sup>2</sup>, Zabolotskikh N.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academy of Natural History;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnodar, e-mail: kurzanov@mail.ru

The overview covers the main facts about neurotropic effects of ligands of receptors of parathyroid hormone PTH1R and PTH2R, and mainly of parathyroid hormone-related protein (PTHrP). The analyzed scientific literature let state that proteins and peptides of parathyroid hormone family are currently considered as important regulators of physiologic and pathologic processes in central and peripheral neural system of humans and other biologic species. The overview refers to the existing published information about the expression of parathyroid hormone receptors and their ligands in different cellular structures of brain and peripheral neural system, as well as about their initiating factors. The authors present information proving that PTHrP inhibits proliferation of damaged and dedifferentiated Schwann cells in peripheral nerves, contributing to nerve regeneration, and also shows local biological activity in respect to arterial vessels, limiting the damage of brain tissue during its ischemia. The overview presents information about increasing local vascular expression of PTHrP gene in ischemic brain, as well as the ability of N-domain of this protein to act as a powerful vasodilator in pial microcirculation and reduce cortical infarction. The overview refers to the facts that PTHrP can potentiate the induction of sensory neurons by regulating the function of TRPV1 channel, affecting the peripheral thermal and mechanical hypersensitivity, and thus participating in mechanisms of peripheral nociception. The majority of the presented

**information about PTHrP was obtained during the experimental studies in laboratory animals. In many cases, it would be extremely interesting and important to proof the mentioned results in observations in humans. The authors believe that it could be a promising research to study a highly possible effect of recombinant peptide analog of human PTHrP-(1-34), approved for clinical use as pharmaceutical preparation «Tymlos», which interacts with receptor PTH1R, on cerebral hemodynamics. In this respect, the authors find it reasonable to study the possible neurotropic effects of this pharmaceutical preparation, as they assume that there might be underestimated neuroprotective effects of activation of PTH1R and PTH2R receptors.**

Keywords: central and peripheral neural system, receptors of parathyroid hormone family , parathyroid hormone-related protein, neuroprotection, nociception

Семейство паратиреоидного гормона, состоит из группы структурно-родственных биологически активных факторов, участвующих в регуляции многих физиологических функций и патофизиологических процессов [1-3]. К этому семейству у млекопитающих относят паратиреоидный гормон (parathyroid hormone -PTH), белок родственный паратиреоидному гормону (parathyroid hormone-related protein -PTHrP), tuberoinfundibular пептид (tuberoinfundibular peptide -TIP39, также известный как PTH2), а также PTH-подобный пептид (PTH-like peptide-PTH-L или TIP38), которые являются природными лигандами семейства рецепторов паратиреоидного гормона, включающего рецептор 1-го типа (parathyroid hormone 1 receptor (PTH1R), рецептор 2-го типа (parathyroid hormone 2 receptor (PTH2R) и рецептор 3-го типа ( parathyroid hormone 3 receptor (PTH3R), Рецептор PTH1R активируется PTH и PTHrP, но не TIP39. PTH1R также называют рецептором PTH / PTHrP (parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor) из-за его равных аффинностей связывания для PTH и PTHrP. Нативным лигандом PTH2R является TIP39. PTHrP, избирательно связывает PTH, но не PTHrP [4,5]. Специфичность лиганда и структура PTH3R напоминают PTH1R. PTH3R проявляет более сильное сродство к PTHrP, чем другие члены семейства рецепторов PTH [6]. Рецептор PTH3R, отсутствует у млекопитающих и в этой связи информация об эффектах, связанных с его активацией не рассматривается в данном обзоре.

В организме человека PTH секретируется паращитовидными железами, но более низкие уровни его экспрессии могут быть также обнаружены в гипоталамусе, гипофизе, и тимусе [7,8]. В отличие от PTH, PTHrP экспрессируется в широком спектре тканей, включая центральную нервную систему [9]. TIP39 в основном синтезируется в гипоталамусе, подпарафакулярной области таламуса и медиальном паралимническом ядре моста [10]. PTH-like пептид обнаружен только у земноводных, костистых рыб и у курицы, но отсутствует у млекопитающих. Обильные транскрипты PTH-L были обнаружены у курицы в хрящевой ткани, а у *Xenopus laevis* (гладкая шпорцевая лягушка) в мозге, легких и кости [11]. Несмотря на различные первичные структуры, вторичные структуры PTH, PTHrP и TIP39 весьма схожи [12].

Исследования физиологической роли PTHrP и TIR39 в организме млекопитающих продемонстрировали, что PTHrP представляет собой полипотентный регуляторный фактор [13], влияющий на развитие костных и хрящевых структур организма [14,15], поджелудочной железы [16], зубов [17] и молочной железы [18], а также участвующий в регулировании трансплацентарного транспорта кальция плоду [19].

PTH2R экспрессируется в основном в гипоталамусе, но мало известно о возможных функциях систем PTH-PTH2R или TIR39-PTH2R. Физиологическая роль TIR39 и PTH2R еще не идентифицирована, но их обильная экспрессия в центральной нервной системе предполагает участие нейромодулирующей системы TIR39-PTH2R преимущественно в нейроэндокринной регуляции [20]. TIR39 влияет на нейроны содержащие соматостатин и кортикотропин-релизинг гормон [21]. Предполагается его участие в регуляции секреции гормона роста, высвобождении гипоталамических гормонов, сердечно-сосудистой и почечной гемодинамики [22]. Показано, что TIR39 представляет собой нейроэндокринный пептидный фактор, который модулирует несколько аспектов стресс-реакции, а также контролирует температуру тела и участвует в обработке слуховой информации [21]. С другой стороны, экспрессия PTH2R ограничивается центральной нервной системой, а система TIR39-PTH2R участвует в модуляции аффективного поведения [23]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что TIR39 модулирует ноцицепцию и регуляторную сеть тревоги и депрессии [24].

Обнаружено что, PTHrP и его рецептор широко экспрессируются в центральной нервной системе [9,25] главным образом нейронами и в том числе в теменной коре головного мозга, мозжечке, полосатом теле и гиппокампе [26,27,28]. В ЦНС крысы экспрессия гена PTHrP была наивысшей в супрамамиллярном ядре гипоталамуса и в субпопуляциях клеток неостриатума. Другие сайты экспрессии гена PTHrP включали миндалину, центральные таламические ядра, ядра Варолиевого моста, сосудистое сплетение и переднюю долю гипофиза. Наивысшие уровни мРНК рецептора PTH1R обнаружены в мезенцефалической части ядра тройничного нерва и тройничного ганглия, в ретикулотегментальных ядрах и гипоглоссальном ядре, в боковых ядрах ретикулярной системы. Сайты экспрессии рецептора PTH1R включали также моторное ядро тройничного нерва, базалатеральную миндалину, энторинальную кору, клеточный слой Пуркинью мозжечка, ядра таламуса, вестибулярные ядра, вентральное кохлеарное ядро, клиновидное ядро продолговатого мозга [25].

В мозговых оболочках ЦНС выявлена иммунореактивность для PTHrP, который связывается с высоким сродством с рецептором PTH1R. Соответственно, иммунореактивность обнаружена в культивируемых менингеальных клетках [29]. Экспрессия функционального рецептора PTH1R в обнаружена в человеческих мозжечковых нейронах [30] и в астроцитах

крыс [31]. Астроциты, но не менингеальные клетки синтезируют мРНК рецептора РТНгР. Экспрессия рецептора РТН1R была подтверждена дозозависимой активацией аденилатциклазы в астроцитах и быстрым развитием клеточных процессов после инкубации с РТНгР [29]. Выявлено зависящее от возраста снижение количества нейронов у мышей с гомозиготной делецией гена РТНгР, особенно в коре головного мозга и гиппокампе [32]. РТНгР локализуется в популяции нейронов паравентрикулярных и супраоптических ядер, которые синтезируют аргинин-вазопрессин [25, 33]. Аксональные проекции от паравентрикулярных и супраоптических ядер заканчиваются в заднем гипофизе, где аргинин-вазопрессин высвобождается в ответ на изменения осмоляльности и объема плазмы, что свидетельствует о причастности РТНгР к нейроэндокринной осморегуляции. В ответ на эти изменения аргинин-вазопрессин стимулирует реабсорбцию почками воды и оказывает вазоконстрикторное действие. Центральное введение РТНгР приводит к экспрессии и секреции аргинин-вазопрессина нейронами паравентрикулярных и супраоптических ядер [34].

N-концевой домен РТНгР (1-34), но не РТН (1-34), дозозависимо увеличивал уровни цАМФ в клетках супраоптических ядер [33]. РТНгР стимулирует внутриклеточное накопление цАМФ в нейронах супраоптических ядер и секрецию аргинин-вазопрессина протеинкиназа-А зависимым механизмом. Однако неспособность домена РТН (1-34) оказывать какое-либо влияние на секрецию аргинин-вазопрессина предполагает, что РТНгР действует через другой подтип рецептора аденилатциклазы в нейронных клетках супраоптических ядер. Напротив, РТНгР-индуцированная стимуляция секреции аргинин-вазопрессина является протеинкиназа С-зависимой и опосредуется с помощью рецептора аргинин-вазопрессина 1-го типа [33].

Таким образом, три лиганда и, по меньшей мере, два рецептора семейства паратгормона экспрессируются в ЦНС. РТН и ТР39 экспрессируются в очень дискретных положениях, тогда как РТНгР широко экспрессируется в популяциях нейронов во всем мозге. Установлено, что активные точки экспрессии гена РТНгР представляют собой нейронные популяции, которые имеют ряд общих черт, включая высокую экспрессию возбуждающих аминокислотных рецепторов и восприимчивость к эксцитотоксичности. Широкое распространение РТНгР и рецептора РТН1R в головном мозге предполагает их участие в выполнении определенных функций ЦНС и может иметь разные физиологические роли [25]. Установлено, что РТНгР участвует в регуляции церебрального кровотока и оказывает нейропротективный эффект [35]. РТНгР, взаимодействуя с рецептором, может функционировать аутокринно или паракринно в ЦНС в качестве нейромодулятора, а также может стимулировать пролиферацию нейронных стволовых клеток через интракринный путь. РТНгР участвует в регуляции продукции вазомодуляторов в ЦНС. Продемонстрировано, что РТНгР-(1-34) стимулирует высвобождение аргинин-вазопрессина из изолированного

крысиного супраоптического ядра, что приводит к сужению гладких мышц сосудов. Предполагается, что РТНгР может иметь гомеостатическую роль в регулировании гладкомышечного тонуса кровеносных сосудов в ЦНС [34]. Показано, что РТНгР экспрессируется трансформированными и эмбриональными астроцитами человека и ингибирует пролиферацию клеток [36]. Авторы предположили, что экспрессия РТНгР может быть маркером дедифференцировки и/или злокачественной трансформации в глиальных клетках. Для проверки этой гипотезы, конститутивную и регулируемую экспрессию РТНгР исследовали в культивируемых плодных и трансформированных (U-373 MG) человеческих астроцитах. Эпидермальный фактор роста и фактор некроза опухоли стимулировали экспрессию РТНгР в обоих типах клеток. Обработка клеток U-373 MG или эмбриональных астроцитов с использованием РТНгР-(1-34) ингибировала клеточную пролиферацию, измеренную путем включения [(3) Н]-тимидина. Эти данные свидетельствуют о том, что РТНгР, экспрессия которого индуцируется митогенами как у незрелых, так и трансформированных астроцитов человека, может по принципу обратной связи ингибировать клеточную пролиферацию. Это может иметь важное значение во время злокачественной трансформации, а также развития ЦНС. Кроме того, демонстрация экспрессии РТНгР регулируемой рецептор-положительными астроцитами идентифицирует этот протеин, как потенциальный медиатор перекрестных взаимодействий между глиальными клетками и нейронами. Высокие уровни РТНгР в глиальных опухолях коррелируют с плохим прогнозом [37].

Была исследована роль РТНгР в урогипофизе [38], который расположен в каудальном отделе спинного мозга костистых рыб (у хрящевых он отсутствует). Каудальная нейросекреторная система рыб состоит из крупных нейронов (клеток Дальгрена), расположенных в спинном мозге, и урогипофиза, который является нейрогемальным органом [39]. Установлено, что каудальная нейросекреторная система рыб может быть вовлечена в контроль ионов кальция через секрецию РТНгР и должна быть включена в ткани ЦНС, продуцирующие кальцитропные факторы [40]. Установлено, что астроциты и глиальные клетки млекопитающих содержащие РТНгР группируются вокруг капилляров и, по-видимому, глиальные клетки участвуют в обмене веществ между капилляром и астроцитом. Эта функция, похоже, подобна функции клеток Дальгрена в каудальной нейросекреторной системе рыб. Астроциты центральной нервной системы млекопитающих считаются поддерживающими клетками и не имеют нейротрансмиттерной функции. Колокализация РТНгР и кальций-чувствительного рецептора предполагает, что синтез и/или секреция РТНгР клетками Дальгрена могут частично контролироваться ионами кальция, как это происходит в астроцитах млекопитающих [41].

Исследование функциональной роли последовательности ядерной локализации (NLS) РТНгР, проводили с использованием мышей, которые экспрессируют РТНгР-(1-84). В этой усеченной форме РТНгР, отсутствуют NLS и С-терминальная области, но сохранена способность взаимодействовать с рецептором клеточной поверхности [42]. Результаты показали, что отсутствие NLS и С-концевого домена РТНгР приводит к аномальному развитию мозга и нарушению его функций. Плотность клеток гиппокампа была значительно снижена у мышей экспрессирующих РТНгР- (1-84) по сравнению с мышами без дефицита NLS и С-терминального домена. Кроме того, у мышей с отсутствием NLS и С-терминального домена были выявлены резко уменьшенная толщина лобной коры головного мозга и атрофия мозжечка, более короткая цельнозернистая ростокаудальная ось, но большая дорзально-вентральная ось, меньшая обонятельная луковица. Отсутствие в структуре РТНгР С-концевого фрагмента и NLS увеличивало апоптоз нервных клеток, повышало уровни экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы CDK1 в гиппокампе, вызывало ингибирование пролиферации нейронных стволовых клеток и их дифференцировки в нейроны, астроциты и олигодендроциты и приводило к нарушению синаптической передачи в гиппокампе и нейрональной пластичности. Это предполагает, что NLS и С-домены РТНгР могут усилить дифференцировку нейронных стволовых клеток в нейроны, астроглиальные клетки и олигодендроциты. Экспериментальные данные *in vivo* демонстрируют, что NLS и С-домен РТНгР имеют важное значение для развития мозга, и для поддержания нормальной нейрональной синаптической передачи и пластичности нейронов [43].

РТНгР защищает нейроны от индуцируемой глутаматом эксцитотоксичности в клетках мозжечковых гранул. Эта форма эксцитотоксичности возникает в результате активации потенциал-управляемых кальциевых каналов (Voltage-gated Ca<sup>2+</sup>-channel; VGCC). Активация этих кальциевых каналов заметно увеличивает экспрессию РТНгР [44], который, в свою очередь, ингибирует проникновение кальция и способствует выживанию нейронов. Показано, что экспрессия гена РТНгР зависит от деполяризации в культивируемых клетках мозжечка и специфически зависит от притока Ca<sup>2+</sup> в потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа (L-VSCC) (нейронный подтип). Было также обнаружено, что РТНгР способен защищать эти нейроны от вызванной каиновой кислотой эксцитотоксичности. Секретия РТНгР нейронами регулируется притоком кальция через активность канала L-типа при деполяризации. В свою очередь, РТНгР может ослабить активность канала L-типа, чтобы защитить нейроны от повреждения в результате длительной или повторной деполяризации уменьшая приток Ca<sup>2+</sup> L-VSCC в культивируемые клетки. Утверждается, что РТНгР функционирует как компонент нейропротективной петли обратной связи, которая структурирована вокруг кальциевого канала L-типа. Этот механизм действует как *in vivo*, так и *in vitro* [45].

Очень мало информации о роли лигандов семейства рецепторов паратгормона в периферической нервной системе, где их функция по сути неизвестна. Наличие мРНК PTHrP было обнаружено в верхнем шейном ганглии. Выявлена экспрессия PTHrP и его рецептора PTH1R в большинстве нейронов и глиальных клеток в верхнем шейном ганглии крыс. Иммунореактивность PTHrP и PTH1R наблюдалась как в цитоплазме, так и в ядрах почти всех нейронов в верхнем шейном ганглии [46]. Недавно было показано, что экспрессия мРНК PTHrP значительно повышается после аксотомии симпатических ганглиев. Роль PTHrP в повреждении периферических нервов была исследована с использованием модели повреждения седалищного нерва и эксплантной модели регенерации нейронов корешков дорсальных ганглиев (dorsal root ganglion (DRG)). Обнаружено, что PTHrP представляет собой конститутивно секретируемый пептид пролиферирующих клеток Шванна и что мРНК рецептора PTH1R экспрессируется в изолированном DRG и в седалищном нерве. Используя модель травмы седалищного нерва, показано, что PTHrP значительно повышается в DRG и в седалищном нерве. К тому же, *in situ*, выявлена значительная локализация мРНК PTHrP в клетках Шванна в пораженном седалищном нерве. Также обнаружено, что PTHrP вызывает резкое увеличение числа клеток Шванна, которые выравнивают и связывают реконструирующие аксоны в эксплантах, характерные для незрелых, дедифференцированных клеток Шванна. Помимо стимулирования миграции клеток Шванна вдоль аксональной мембраны, PTHrP также стимулирует миграцию на коллагеновой матрице 1-го типа. Кроме того, воздействие PTHrP на культивируемые клетки Шванна приводит к быстрому фосфорилированию белкового элемента ответа cAMP, CREB. Предлагается, что PTHrP индуцировал дедифференцировку клеток Шванна, способствуя успешной регенерации нервов и этот эффект соответствует известным функциям PTHrP в других программах клеточной дифференциации. PTHrP ингибирует пролиферацию поврежденных и дедифференцированных клеток Шванна в периферических нервах, способствуя регенерации нерва [27].

Как PTH1, так и PTH2 экспрессируются в нейронах DRG, причем PTH1 экспрессируется на большинстве нейронов DRG, в то время как экспрессия PTH2 во многом ограничена миелинированными нервами среднего и большого диаметра [27,47,48]. Сообщалось, что рецептор PTH2R, экспрессируется в миелинизированных ноцицептивных нейронах DRG у мышей, где его активация специфическим агонистом, tuberoinfundibular пептидом-39, приводит к увеличению продукции цАМФ и активации протеинкиназы А [47]. Поскольку PTHrP не обладает значительной связывающей активностью с PTH2R, скорее он специфически активирует PTH1R [12].

Установлено, что мРНК рецептора PTHrP, PTH1R, экспрессируется в мышечных DRG-нейронах. Это свидетельствует о том, что белок PTH1R ко-экспрессируется в подгруппе нейронов DRG [27]. Первичные соматосенсорные нейроны DRG и тройничного ганглия (trigeminal ganglion (TG)) обеспечивают восприятие температуры, прикосновений, а также болевых стимулов. Специфическое взаимодействие PTHrP с PTH1R сопровождается последующей активацией протеинкиназ C или A, что приводит к ноцицепторной сенсibilизации сенсорных нейронов. Известно, что активация протеинкиназ C или A усиливает возбуждение сенсорных нейронов посредством модуляции ваниллоидного рецептора 1, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), играющего важную роль в ряде патологических состояний: при болях воспалительного характера, раке, нейропатических и висцеральных болях. TRPV1 является катион-селективным ионным каналом, который отвечает на специфические стимулы кратковременным деполяризующим входящим током [49,50].

Современные данные, полученные в *in vivo* и *in vitro* экспериментах, позволяют считать TRPV1 важным полимодальным рецептором, который является одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов объединяющим множественные сигналы о воздействии физических и химических факторов во время воспаления или повреждения тканей в один ноцицептивный ответ [51,52]. TRPV1 преимущественно экспрессируются на периферических ноцицепторах и могут быть активированы посредством воздействия повреждающих факторов, в основном термического ( $> 43^{\circ} \text{C}$ ), кислого pH ( $< \text{pH } 6,0$ ), ряда эндогенных липидных медиаторов, а также экзогенных альгогенов, таких как капсаицин [52-54]. Последующая модификация TRPV1 с помощью протеинкиназ C или A, связанных с микротрубочками и Src-киназ резко усиливает функцию и экспрессию канала [49,55,56].

Подавляющее большинство нейронов DRG экспрессирующих TRPV1 сенсорных нейронов ко-экспрессируют PTH1R. Электрофизиологический анализ зафиксировал устойчивую активацию канала TRPV1 с помощью PTHrP / PTH1 в отсутствие каких-либо экзогенных агонистов каналов в нейронах DRG. Предполагается, что PTHrP может потенцировать возбуждение сенсорного нейрона посредством регуляции функции канала TRPV1, действуя на периферическую термическую и механическую гиперчувствительность, и тем самым обеспечивая механизм периферической ноцицепции. Показано, что активность протеинкиназы C и Src-киназ имеет решающее значение для PTHrP-индуцированной модуляции функции и оборота TRPV1. PTHrP-опосредованная активация протеинкиназы C приводит к сенсibilизации активности канала TRPV1, а последующая протеинкиназы C-опосредованная активация Src-киназ приводит к увеличению числа каналов TRPV1 на плазматической мембране, что приводит к увеличению доли нейронов, которые

экспрессируют функциональный TRPV1 на плазматической мембране и подвергаются сенсibilизации при воздействии PTHrP. Ингибирование Src-киназ ослабляло индуцированную PTHrP тепловую гиперчувствительность, что указывает на критическую роль TRPV1-рецепции при PTHrP-индуцированной периферической ноцицепторной сенсibilизации. Утверждается, что PTHrP может служить в качестве общего модулятора периферического сенсорного афферентного возбуждения и боли [48]. Хотя было установлено, что TRPV1 играет критическую роль в воспалительной тепловой гиперчувствительности, его прямая роль в механической гиперчувствительности остается предметом обсуждений [53,57,58].

В недавнем исследовании [59] была изучена роль ноцицептивных каналов TRP (transient receptor potential) в индуцированной PTHrP механической болевой гиперчувствительности. Обнаружено, что PTHrP приводит к активации TRPV1, которая существенно способствует поддержанию индуцированной PTHrP механической гиперчувствительности. Исследование роли TRPV1 в механической гиперчувствительности, вызванной PTHrP показало, что активация канала TRPV1, а не TRPV4 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4) или TRPA1 требуется для инициирования периферической механической гиперчувствительности, вызванной инъекцией PTHrP у мышей. Активация PTHrP-PTH1R-PKC может приводить к конститутивной и устойчивой активации канала TRPV1 без какого-либо другого физико-химического активатора канала. ПТГрП вызывает тепловую и механическую гиперчувствительность зависящую от экспрессии функциональных каналов TRPV1. Кроме того, как PTHrP-индуцированная тепловая, так и механическая гиперчувствительность не подвержена влиянию генетической делеции TRPV4 или TRPA1, что указывает на то, что развитие тепловой, а также механической гиперчувствительности преимущественно обусловлено активностью TRPV1. Эти наблюдения согласуются с данными которые подтверждают роль PTHrP в прямой активации и модуляции TRPV1 в сенсорных нейронах и исключают участие TRPA1 или TRPV4 в механической гиперчувствительности, вызванной PTHrP.

Зависимый от TRPV1 ток, наблюдаемый в нейронах DRG, вызванный воздействием PTHrP в отсутствие какого-либо экзогенного активатора TRPV1, предполагает, что может быть конститутивная активация TRPV1, индуцированная сигнализацией PTH1R-рецептора. Эти результаты показывают, что оба канала TRPV1 и PTH1R необходимы для этого тока без какого-либо вклада от других сенсорных каналов.

В целом, преобладающее мнение о роли TRPV1 в механической болевой сенсibilизации заключается в том, что нейрогенное воспаление после активной активации этого канала инициирует каскад сигнализации, включающий множественные передающие

боль ионные каналы и рецепторы, кульминацией которых является развитие гиперчувствительности к механической боли [52,58,59].

Понимание чрезвычайно разнообразных функций ионных каналов в сенсорных нейронах, которые обнаруживают и трансформируют болезненные раздражители, продолжает представлять собой серьезную проблему. Лучшее понимание роли биологически активных факторов таких как РТНгР, используемых ими сигнальных механизмов и их физико-химических взаимодействий с сенсорными ионными каналами, увеличит вероятность разработки более эффективных анальгетических подходов для купирования болевых состояний,

РТНгР также может влиять на функцию каналов  $Ca^{2+}$  ( $CaV$ ) и  $K^{+}$  ( $KV$ ) в DRG-нейронах [60,61], тем самым влияя на возбудимость этих нейронов. Протеинкиназа С-опосредованное фосфорилирование  $KV4.2$  снижает регуляцию функции канала в нейронах гиппокампа, что приводит к усилению возбудимости нейронов [62]. Так как канал  $KV4.2$  также экспрессируется в нейронах DRG [61], аналогичный механизм может также способствовать усилению возбудимости нейронов, индуцируемой РТНгР.

В экспериментальных исследованиях [63] изучалась возможность индукции РТНгР в реактивных астроцитах воспаленного мозга. Экспрессия была исследована после воспроизведения кортикальной раны у крыс – классической модели реактивного глиоза. Нейроны были основным сайтом иммунореактивной экспрессии РТНгР в поврежденной коре в 1-й день после моделирования раны. В течение последующих 3 дней специфическое иммуноокрашивание для РТНгР проявлялось в реактивных астроцитах на краю раны и в периваскулярных астроцитах, достигая максимального уровня экспрессии в 4-й день. Также в опытах *in vitro*  $TNF-\alpha$  индуцировал экспрессию РТНгР в астроцитах и глиальных клетках мозга, что указывает на то, что этот провоспалительный пептид является возможным медиатором экспрессии РТНгР при воспалении ЦНС. РТНгР-(1-34) действовал аддитивным образом с  $TNF-\alpha$  индуцированной экспрессией астроцитами  $IL-6$ , цитокином с установленными нейропротекторными эффектами. Пролиферацию астроцитов ингибировали РТНгР- (1-34) и РТНгР- (1-141), действуя через сигнальный путь цАМФ РТН1R. Повышенная экспрессия РТНгР в ЦНС была зафиксирована в реактивных астроцитах, сформированных в ответ на экспериментальную травму мозга. Эти исследования показывают, что РТНгР, может быть важным медиатором воспалительной реакции в головном мозге и, возможно, играет в нем защитную роль [63].

В этой связи предполагалась возможность обнаружить повышенную экспрессию РТНгР в реактивных астроцитах в инфарктной полутени в ответ на ишемию ЦНС. Вместо этого было обнаружено, что сосудистая сеть поврежденного полушария, а не реактивные астроциты,

является участком повышенного иммунореактивного РТНгР в течение первых 24 ч после окклюзии средней церебральной артерии. Сосудистые эндотелиальные клетки оказались источником повышенного иммунореактивного РТНгР в сосудистой сети ишемизированного мозга, что свидетельствует об индуцировании экспрессии гена РТНгР в головном мозге в ответ на фокальную ишемию [64]. Экспрессия РТНгР индуцировалась в ишемическом полушарии уже через 4 часа после окклюзии средней церебральной артерии и оставалась повышенной до 24 часов после этого. Повышенный уровень иммунореактивного РТНгР в ишемизированной ткани выявлялся в церебральных микрососудах. Инфузия РТНгР- (1-34) увеличивала диаметр артериальных сосудов на 30 % у нормальных животных. У животных с окклюзией средней церебральной артерии введение пептидного фрагмента РТНгР- (1-34) значительно уменьшало размер кортикального инфаркта (на 47 %). Таким образом, экспрессия РТНгР увеличивается в участках ишемического повреждения головного мозга, что может быть адаптивным ответом, который увеличивает приток крови к ишемизированным тканям мозга, ограничивая повреждение клеток. Это увеличение РТНгР в сосудистом русле может быть результатом локального увеличения экспрессии гена, так как уровни мРНК РТНгР были увеличены в ишемизированном полушарии в течение того же периода времени. Кроме того, данные о положительном артериовенозном градиенте РТНгР через ишемизированный мозг предполагают возможность того, что поглощение этого белка из кровотока может также способствовать увеличению его содержания, продемонстрированного позже в ишемическом мозге [65,66].

Индукции РНК РТНгР в ишемизированном полушарии мозга предшествовала индукция мРНК TNF- $\alpha$  и мРНК IL-1 $\beta$ , двух цитокинов, которые продемонстрировали индукцию экспрессии РТНгР в других моделях воспаления *in vivo* и *in vitro*, включая эндотоксемию и стимуляцию цитокинами эндотелиальных клеток и астроцитов [36,67,68]. Таким образом, эти данные согласуются с постулатом, согласно которому TNF- $\alpha$  и/или IL-1 $\beta$  могут также опосредовать экспрессию РТНгР, вызванную ишемией, в головном мозге. Аналогичным образом, поскольку РТНгР может индуцировать экспрессию IL-6 во многих типах клеток, включая глиальные [63,69], замедленная экспрессия IL-6, обнаруженная в ишемическом мозге, также может быть связана с локальным увеличением РТНгР. Во все исследованные моменты времени мРНК РТН1R экспрессировалась в ишемическом полушарии, хотя во время максимальной индукции РТНгР уровни экспрессии РТН1R были уменьшены. Эта регуляторная взаимосвязь РТНгР и РТН1R согласуется с хорошо описанной способностью РТНгР подавлять экспрессию своего рецептора [70]. Это дает дополнительное доказательство биологического эффекта локально усиленной экспрессии РТНгР в ишемизированном мозге.

Выявление повышенной иммунореактивности РТНгР в микроциркуляторном русле ишемизированного мозга, позволило предположить, что одним из возможных защитных эффектов этого вазоактивного пептида во время инсульта может быть усиление мозгового кровотока. Установлено, что суперфузия микроциркуляторных пиальных сосудов с РТНгР-(1-34) сопровождалась увеличением диаметра артериол на 30 % [64]. Согласно уравнению Пуазейля это 30 % увеличение диаметра артериол может привести к тройному увеличению кровотока в условиях постоянного давления. Поскольку более мелкие терминальные артерии сильно влияют на цереброваскулярную резистентность и кровоток [71], РТНгР может поэтому играть критическую роль в поддержании мозгового кровотока. Более того, поскольку сосудистые реакции пиальных артериол сходны с церебральным кровообращением в целом и из-за параллельного изменения диаметра сосудов артерии в региональном кровотоке, эти данные свидетельствуют о том, что индуцированный ишемией РТНгР в микрососудах мозга может служить для усиления мозгового кровотока в поврежденной мозговой ткани [64]. Было показано, что РТН-(1-34) увеличивал образование цАМФ в церебральных микрососудах *ex vivo* [72]. Предполагается, что сосудорасширяющие эффекты РТНгР-(1-34) могут быть опосредованы при участии аденилатициклазного сигнального пути [64]. В соответствии с этой гипотезой и с доказанной ролью цАМФ в опосредовании индуцированной РТНгР-(1-34) вазодилатации в сосудах, не относящихся к ЦНС [73], суперфузия пиальных артериол пептидом РТН (3-34), который связывается с РТН1R, но не стимулирует образование цАМФ, не влияла на диаметр артериол.

Поскольку паренхиматозные и пиальные артериолы аналогично реагируют на вазоактивные стимулы, эти данные свидетельствуют о том, что устойчивое увеличение РТНгР в церебральной микроциркуляции, такое как при ишемии, может быть связано с устойчивым увеличением диаметра тех микрососудов, которые регулируют местный кровоток. Обнаружение защитного эффекта введения РТНгР-(1-34) при ограничении размера кортикального инфаркта согласуется с гипотезой о том, что эндогенно продуцируемый РТНгР также обладает защитным действием в ишемизированном мозге. Защитный эффект введения РТНгР-(1-34), уменьшающий размер инфаркта предполагает, что этот сосудорасширяющий эффект пептида является нейропротективным в тех областях головного мозга, повреждение которых может быть легко устранимым за счет увеличения кровотока [64]. Эти данные свидетельствуют об увеличении локальной сосудистой экспрессии гена РТНгР в ишемизированном мозге, а также способности NH<sub>2</sub>-домена РТНгР действовать в качестве мощного сосудорасширяющего средства в пиальной микроциркуляции и уменьшать размер кортикального инфаркта почти на 50 % [64].

Необходимо выявление всех возможных мишеней PTHrP в ЦНС во время ишемии, так как этот протеин в дополнение к сосудорасширяющим эффектам также оказывает прямое защитное воздействие на нейроны и индуцирует глиальную экспрессию нейропротекторных цитокинов [32,63,74]. Положительный эффект PTHrP на развитие кортикального инфаркта согласуется с гипотезой о том, что эндогенное увеличение церебрального ПТГрП могут служить для защиты мозга при ишемии, сохраняя мозговой кровоток. Более того, защитный эффект экзогенно вводимого PTHrP-(1-34), продемонстрированный в клинических испытаниях для лечения остеопороза [75] позволил предположить [64], что этот пептид также может быть полезен при острых терапевтических вмешательствах, направленных на улучшение клинических результатов у пациентов, страдающих от инсульта. Это предположение тем более актуально в настоящее время в связи с тем что в последние годы биофармацевтическая компания «Radius Health» разработала фармпрепарат абалопаратид (Abalaparitid), являющийся рекомбинантным пептидным аналогом человеческого PTHrP-(1-34), взаимодействующий с рецептором PTH1R. Структурные особенности абалопаратида определили его, как мощный селективный активатор сигнального пути PTHrP- PTH1R [76,77], который позиционируется как средство для лечения остеопороза и снижения риска переломов в критических анатомических участках скелета [78]. Абалопаратид был выбран для такой терапии на основе доклинических испытаний, которые продемонстрировали способность этого пептида стимулировать образование костной ткани [79]. Абалопаратид был утвержден Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в апреле 2017 года FDA под брендом «Tymlos» для лечения женщин с остеопорозом в постменопаузе. С учетом существующих представлений о роли лигандов рецепторов паратиреоидного гормона и в том числе PTHrP и его биологически активных пептидных доменов в регуляции сосудистой системы [80], включая утверждения о гомеостатической роли ПТГрП в регулировании гладкомышечного тонуса кровеносных сосудов в ЦНС [34], представляется интересным и перспективным исследование весьма вероятного влияния абалопаратида на церебральную гемодинамику и его возможных нейропротективных эффектов. Утверждается, что дальнейшее исследование других аналогов PTHrP является перспективным и целесообразным, поскольку у них есть потенциал, чтобы выступать в качестве эффективных биологически активных факторов, которые могли бы быть полезными для решения некоторых проблем современной медицины [81,82]. Это утверждение, по-видимому, может быть распространено и на иные лиганды рецепторов паратиреоидного гормона PTH1R и PTH2R.

#### **Список литературы**

1. Martin T.J., Moseley J.M., Williams E.D. Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine. *J. Endocrinol.* 1997. V.154. P. 23–37.
2. Guerreiro P.M., Renfro J.L., Power D.M. et al: The parathyroid hormone family of peptides: structure, tissue distribution, regulation, and potential functional roles in calcium and phosphate balance in fish. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. V.292 (2). P/ 679-696.
3. Wysolmerski J.J. Parathyroid hormone-related protein: An update. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97. P. 2947–2956.
4. Usdin T.B., Hoare S.R., Wang T., et al. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. *Nat Neurosci.* 1999. V. 2(11). P. 941-943.
5. Damian G. DSouza. The Parathyroid Hormone Family of Ligands and Receptors. *AIMS Medical Science.* 2015. V. 2(3). P. 118-130. DOI: 10.3934/medsci.2015.3.118.
6. Rubin D.A., Juppner H. Zebrafish express the common parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor (PTH1R) and a novel receptor (PTH3R) that is preferentially activated by mammalian and fugu fish parathyroid hormone-related peptide. *J. Biol. Chem.* 1999. V. 74. P. 28185–28190. DOI: 10.1074/jbc.274.40.28185.
7. Tucci J., Russell A., Senior P.V., Fernley R., Ferraro T., Beck F. The expression of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein in developing rat parathyroid glands. *J. Mol. Endocrinol.* 1996. V. 17. P. 149–157. DOI: 10.1677/jme.0.0170149.
8. Harvey S., Hayer S., Sloley B.D. Parathyroid hormone-induced dopamine turnover in the rat medial basal hypothalamus. *Peptides.* 1993. V.14. P.269–274. DOI: 10.1016/0196-9781(93)90041-E.
9. Weir E.C., Brines M.L., Ikeda K. et al. Parathyroid hormone-related peptide gene is expressed in mammalian central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. P. 108–112.
10. Dobolyi A., Palkovits M., Usdin T.B. Expression and distribution of tuberoinfundibular peptide of 39 residues in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 455. P. 47–66. DOI: 10.1002/cne.10515.
11. Pinheiro P.L., Cardoso J.C., Gomes A.S., Fuentes J., Power D.M., Canario A.V. Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMC Evol. Biol.* 2010. V. 10. P.373. DOI: 10.1186/1471-2148-10-373.
12. Hoare S. R.J., Usdin T.B. Molecular Mechanisms of Ligand Recognition by Parathyroid Hormone 1 (PTH1) and PTH2 Receptors. *Current Pharmaceutical Design.* 2001. V 7. Issue 8. P. 689-713.
13. McCauley L.K., Martin T.J. Twenty-five years of PTHrP progress: from cancer hormone to multifunctional cytokine. *J. Bone Miner. Res.* 2012. V. 27. P. 1231–1239. DOI: 10.1002/jbmr.1617.

14. .Lanske B., Karaplis A.C., Lee K., Luz A., Vortkamp A., Pirro A., et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science*. 1996. V.273. P. 663–666. DOI: 10.1126/science.273.5275.663.
15. Karaplis A.C., Luz A., Glowacki J., Bronson R.T., Tybulewicz V.L., Kronenberg H.M., et al. Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev*. 1994. V. 8. P. 277–289. DOI: 10.1101/gad.8.3.277.
16. Cebrian A., Garcia-Ocana A., Takane K.K., Sipula D., Stewart A.F., Vasavada R.C. Overexpression of parathyroid hormone-related protein inhibits pancreatic beta-cell death in vivo and in vitro. *Diabetes*. 2002. V. 51. P. 3003–3013. DOI: 10.2337/diabetes.51.10.3003.
17. Philbrick W.M., Dreyer B.E., Nakchbandi I.A., Karaplis A.C. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 11846–11851. DOI: 10.1073/pnas.95.20.11846.
18. Wysolmerski J.J., McCaughern-Carucci J.F., Daifotis A.G., Broadus A.E., Philbrick W.M. Overexpression of parathyroid hormone-related protein or parathyroid hormone in transgenic mice impairs branching morphogenesis during mammary gland development. *Development*. 1995. V.121. P.3539–3547.
19. Care A.D., Abbas S.K., Pickard D.W., Barri M., Drinkhill M., Findlay J.B., et al. Stimulation of ovine placental transport of calcium and magnesium by mid-molecule fragments of human parathyroid hormone-related protein. *Exp. Physiol*. 1990. V. 75. P. 605–608. DOI: 10.1113/expphysiol.
20. Usdin T.B. The PTH2 receptor and TIP39: a new peptide-receptor system. *Trends Pharmacol Sci*. 2000. V. 21. P. 128–130.
21. Dobolyi A., Dimitrov E., Palkovits M., Usdin T.B. The neuroendocrine functions of the parathyroid hormone 2 receptor. *Front Endocrinol*. 2012. V. 3. P.121. DOI: 10.3389/fendo.2012.00121.
22. Papasani M.R., Gensure R.C., Yan Y.L., Gunes Y., Postlethwait J.H., Ponugoti B., John M.R., Juppner H., Rubin D.A. Identification and characterization of the zebrafish and fugu genes encoding tuberoinfundibular peptide 39. *Endocrinology*. 2004. V. 145. P. 5294–5304.
23. Dobolyi A., Palkovits M., Usdin T.B. The TIP39-PTH2 receptor system: unique peptidergic cell groups in the brainstem and their interactions with central regulatory mechanisms. *Prog. Neurobiol*. 2010. V. 90. P.29–59. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.017.
24. Usdin T.B., Wang T., Hoare S.R., Mezey E., Palkovits M. New members of the parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor family: the parathyroid hormone 2 receptor and tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Front Neuroendocrinol*. 2000. V. 21. P. 349-383.

25. Weaver D.R., Deeds J.D., Lee K., Segre G.V. Localization of PTHrP and PTH/ PTHrP receptor mRNAs in rat brain. *Mol. Brain Res.* 1995. V. 28. P. 296-310.
26. Fukayama S., Tashjian A.H. Jr., Davis J.N., Chisholm J.C. Signaling by N- and Cterminal sequences of parathyroid hormone-related protein in hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. P. 10182–10186.
27. Macica C.M., Liang G., Lankford K.L., Broadus A.E. Induction of parathyroid hormone-related peptide following peripheral nerve injury: role as a modulator of Schwann cell phenotype. *Glia.* 2006. V. 53. P. 637-648.
28. Urena P., Kong X.F., Abou-Samra A.B. et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTHrelated peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology.* 1993. V. 133. P. 617-623.
29. Struckhoff G., Turzynski A. Demonstration of parathyroid hormone-related protein in meninges and its receptor in astrocytes: evidence for a paracrine meningo-astrocytic loop. *Brain Res.* 1995. V. 676. P. 1-9.
30. Eggenberger M., Fluhmann B., Muff R. et al. Structure of a parathyroid hormone/ parathyroid hormone-related peptide receptor of the human cerebellum and functional expression in human neuroblastoma SK-N- MC cells. *Mol Brain Res.* 1996. V. 36. P. 127-136.
31. Hashimoto H., Aino H., Ogawa N. et al. Identification and characterization of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor in cultured astrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 200. P. 1042–1048.
32. Brines M.L., Ling Z., Broadus A.E. PTHrP protects against kainic acid excitotoxicity in rat cerebellar granule cells by regulating L-type channel calcium flux. *Neurosci Lett.* 1999. V. 274. P. 13–16.
33. Yamamoto S., Morimoto I., Tanaka Y. et al. The mutual regulation of argininevasopressin and PTHrP secretion in dissociated supraoptic neurons. *Endocrinology.* 2002. V. 143. P. 1521–1529.
34. Yamamoto S., Morimoto I., Yanagihara N., Kazuya Zeki, Takashi Fujihira, Futoshi Izumi, Hiroshi Yamashita, and Sumiya Eto Parathyroid Hormone-Related Peptide-(1–34) [PTHrP- (1–34)] Induces Vasopressin Release from the Rat Supraoptic Nucleus in Vitro through a Novel Receptor Distinct from a Type I or Type II PTH/PTHrP Receptor. *Endocrinology.* 1997. V.138(5). P. 2066–2072.
35. Macica C.M., Broadus A.E. PTHrP regulates cerebral blood flow and is neuroprotective. *Am J. PhysiolRegul Integr. Comp. Physiol.* 2003. V. 284(4). P. 1019-1020.
36. Shankar P.S., Wei H., Davee S.M., Funk J.L. PTHrP is expressed by transformed and fetal human astrocytes and inhibits cell proliferation. *Brain Res.* 2000. V. 868. P. 230–240.

37. Pardo F.S., Lien W.W., Fox H.S., Jimmy T., Joseph A., et al. Parathyroid hormone-related expression is correlated with clinical course in patients with glial tumors. *Cancer*. 2004. V.101(11). P. 2622-2628.
38. Ingleton P.M., Bendell L.A., Flanagan J.A. et al. Calcium-sensing receptors and parathyroid hormone-related protein in the caudal neurosecretory system of the flounder (*Platichthys flesus*). *J. Anat.* 2002. V. 200(5). P. 487-497.
39. Arnold-Reed D.E., Balment R.J., McCrohan C.R., Hackney C.M. The caudal neurosecretory system of *Platichthys flesus*: general morphology and responses to altered salinity. *Comparative Biochem. Physiol.* 1991. V. 99A. P. 137–143.
40. Hull K.L., Fathimani K., Sharma P., Harvey S. Calcitropic peptides: neural aspects. *Comparative Biochem. Physiol.* 1998. V. 119. P. 389–410.
41. Chattopadhyay N., Evliyaoglu C., Heese O. et al. Regulation of secretion of PTHrP by Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in human astrocytes, astrocytomas, and meningiomas. *Am J. Physiol. Cell Physiol.* 2000. V. 279. P. 691–699.
42. Miao D., Su H., He B. et al. Severe growth retardation and early lethality in mice lacking the nuclear localization sequence and C-terminus of PTH-related protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. V. 105. P. 20309–20314.
43. Gu Z., Liu Y., Zhang Y. et al. Absence of PTHrP Nuclear Localization and Carboxyl Terminus Sequences Leads to Abnormal Brain Development and Function. *PLOS ONE*. 2012. V. 7(7). P. e41542.
44. Holt E.H., Broadus A.E., Brines M.L. Parathyroid hormone-related peptide is produced by cultured cerebellar granule cells in response to L-type voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel flux via a Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 28105-28111.
45. Chatterjee O, Nakchbandi IA, Philbrick WM, Dreyer BE, Zhang JP, et al. Endogenous parathyroid hormone-related protein functions as a neuroprotective agent. *Brain Res.* 2002. V. 930(1-2). P. 58-66.
46. Filipović N., Vrdoljak M., Vuica A., M. Jerić, A. Jeličić Kadić, T Utrobičić, T. Mašek and I Grković Expression of PTHrP and PTH/PTHrP receptor 1 in the superior cervical ganglia of rats. *Neuropeptides* | 4 Oct 2014. URL: <http://www.scicombinator.com/articles/1377289>.
47. Matsumoto M., Kondo S., Usdin T.B., Ueda H. Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. *Journal of neurochemistry*. 2010. V.112(2). P. 521–530.
48. Mickle A.D., Andrew J. Shepherd, Lipin Loo, Durga P. Mohapatra Induction of Thermal and Mechanical Hypersensitivity by Parathyroid Hormone-related Peptide (PTHrP) Through

- Upregulation of TRPV1 Function and Trafficking. *Pain*. 2015. V. 156(9). P. 1620–1636. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000224.
49. Bhawe G., Hu H.J., Glauner K.S., Zhu W., Wang H., Brasier D.J., Oxford G.S., Gereau R.W., IV Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. V. 100(21). P.12480–12485.
50. Mohapatra D.P., Nau C. Desensitization of capsaicin-activated currents in the vanilloid receptor TRPV1 is decreased by the cyclic AMP-dependent protein kinase pathway. *The Journal of biological chemistry*. 2003. V. 278(50). P. 50080–50090.
51. Gold M.S., Gebhart G.F. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature medicine*. 2010. V. 16(11). P. 1248–1257.
52. Julius D. TRP channels and pain. *Annual review of cell and developmental biology*. 2013. V.29. P. 355–384.
53. Caterina M. J., Leffler A., Malmberg A. B., Martin W. J., Trafton J., Petersen-Zeitz K. R., et al. . Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000. V. 288. P. 306–313. DOI: 10.1126/science.288.5464.
54. Mickle A.D., Shepherd A.J., Mohapatra D.P. Sensory TRP channels: the key transducers of nociception and pain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015. V.131. P. 73–118. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.01.002.
55. Jin X., Morsy N., Winston J., Pasricha P.J., Garrett K., Akbarali H.I. Modulation of TRPV1 by nonreceptor tyrosine kinase, c-Src kinase. *American journal of physiology Cell physiology*. 2004. V.287(2). P.558–563.
56. Zhu W, Oxford GS. Phosphoinositide-3-kinase and mitogen activated protein kinase signaling pathways mediate acute NGF sensitization of TRPV1. *Molecular and cellular neurosciences*. 2007. V.34(4). P.689–700.
57. Patapoutian A., Tate S., Woolf C. J. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2009. V.8. P. 55–68. DOI: 10.1038/nrd2757.
58. Mickle A.D., Shepherd A.J., Mohapatra D.P. Nociceptive TRP channels: sensory detectors and transducers in multiple pain pathologies. *Pharmaceuticals*. 2016. V. 9 E72. DOI: 10.3390/ph9040072.
59. Shepherd A.J., Mickle A.D., Kadunganattil S., Hu H., Mohapatra D.P. Parathyroid Hormone-Related Peptide Elicits Peripheral TRPV1-dependent Mechanical Hypersensitivity. *Front. Cell. Neurosci*. 2018. V.12. P.38. DOI: 10.3389/fncel.2018.00038.
60. Bourinet E., Altier C., Hildebrand M.E., Trang T., Salter M.W., Zamponi G.W. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiological reviews*. 2014. V. 94(1). P.81–140.

61. Yunoki T., Takimoto K., Kita K., Funahashi Y., Takahashi R., Matsuyoshi H., Naito S., Yoshimura N. Differential contribution of Kv4-containing channels to A-type, voltage-gated potassium currents in somatic and visceral dorsal root ganglion neurons. *Journal of neurophysiology*. 2014. V. 112(10). P.2492-2504.
62. Hoffman D.A., Johnston D. Downregulation of transient K<sup>+</sup> channels in dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons by activation of PKA and PKC. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998. V.18(10). P.3521–3528.
63. Funk J.L., Trout C.R., Wei H. et al. PTHrP induction in reactive astrocytes following brain injury: a possible mediator of CNS inflammation. *Brain Res*. 2001. V. 915. P. 195–209.
64. Funk J.L., Migliati E., Chen G. et al. Parathyroid hormone-related protein induction in focal stroke: a neuroprotective vascular peptide. *American Journal of Physiology –Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003. V. 284(4). R1021-R1030.
65. Reichlin S., Chen G., Nicolson M. Blood to Brain Transfer of Leptin in Normal and IL-1 $\beta$ -Treated Male Rats. *Endocrinology*. 2000. V. 141. Issue 6. P. 1951–1954.
66. Somogyvari-Vigh A., Pan W., Reglodi D. et al. Effect of MCAO on the passage of PCAP across the blood-brain barrier in the rat. *Regul. Pept*. 2000. V. 91. P. 89-95.
67. Eto M., Akishita M., Ishikawa M. et al. Cytokine-induced expression of PTHrP in cultured human vasculare endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998. V.249. P. 339–343.
68. Funk J.L., Krul E.J.T, Moser A.H. et al. Endotoxin increases parathyroid hormonerelated protein mRNA levels in mouse spleen: mediation by tumor necrosis factor. *J. Clin. Invest*. 1993. V. 92. P. 2546–2552.
69. Funk J.L., Cordaro L.A., Wei H. et al. Synovium as a source of increased amino-terminal PTHrP expression in rheumatoid arthritis. *J.Clin. Invest*. 1998. V. 101. P. 1362–1371.
70. Soifer N.E., VanWhy S.K., Ganz M.B. et al. Expression of PTHrP in the rat glomerulus and tubule during recovery from renal ischemia. *J. Clin. Invest*. 1993. V. 92. P. 2850–2857.
71. Harper S.L., Bohlen H.G., Rubin M.J. Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 1984. V. 246. P. H17–H24.
72. Huang M., Hanley D.A., Rorstad O.P. PTH stimulates adenylate cyclase in rat cerebral microvessels. *Life Sci*. 1983. V. 32. P. 1009–1014.
73. Massfelder T., Stewart A.F., Endlich K. et al. PTHrP detection and interaction with NO and cAMP in the renovascular system. *Kidney Int*. 1995. V 50. P. 1591–1603.
74. Ono T., Inokuchi K., Ogura A. et al. Activity-dependent expression of PTHrP in rat cerebellar granule neurons. *J. Biol. Chem*. 1997. V. 272. P. 14404–14411.

75. Horowitz M.J., Tedeso M.B., Garcia-Ocana A.G., Stewart A.F. PTHrP increases bone mass in postmenopausal women on estrogen (Abstract). Endocrine Society Annual Meeting. 2002. V. 33. S19–3.
76. Hattersley G., Dean T., Corbin B.A. et al. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology*. 2016. V. 157(1). P. 141–149.
77. Varela A., Chouinard L., Lesage E. et al. One Year of Abaloparatide, a Selective Activator of the PTH1 Receptor, Increased Bone Formation and Bone Mass in Osteopenic Ovariectomized Rats Without Increasing Bone Resorption. *J. Bone Miner Res.* 2017. V. 32. P. 24–33.
78. Leder B.Z., O'Dea L.S., Zanchetta J.R. et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. V. 100. P. 697–706.
79. Doyle N., Varela A., Smith S. et al. Long term effect of BA058, a novel human PTHrP analog, restores bone mass in the aged osteopenic ovariectomized cynomolgus monkey. *J. Bone Miner Res.* 2013. V. 28(Suppl 1). SA0409.
80. Бизенкова М.Н., Ледванов М.Ю., Курзанов А.Н. Кардиоваскулярные эффекты паратгормон-родственного белка // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26520> (дата обращения: 24.11.2018).
81. Augustine M., Horwitz M.J. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related Protein Analogs as Therapies for Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2013. V. 11(4). P. 400–406. DOI: 10.1007/s11914-013-0171-2.
82. Martin T.J. Parathyroid Hormone-Related Protein, Its Regulation of Cartilage and Bone Development, and Role in Treating Bone Diseases. *Physiological Reviews*. 2016. V. 96(3). P. 831–871.