

Паратиреоидный гормон: его значение для сердечно-сосудистой системы

**С.Г. Адамян, А.Л. Торгомян, К.Р. Арутюнян,
А.С.Тер-Маркосян**

*ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра физиологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, сердце, кальций

Паратиреоидный гормон (ПТГ) – белковый гормон, секретируемый паращитовидными железами в ответ на низкую концентрацию ионизированного кальция в крови и внеклеточной жидкости. Его основным действием является поддержание гомеостаза кальция в организме, что осуществляется через органы-мишени. Содержащийся в крови ПТГ способствует входу кальция во внеклеточную жидкость тремя путями: повышением абсорбции в желудочно-кишечном тракте, повышением почечной реабсорбции, усилением резорбции и деминерализации костей. У большинства людей имеются четыре паращитовидные железы, каждая из которых меньше 5 мм в диаметре и весит 15-75 мг [16]. На клетках паращитовидных желез имеются рецепторы кальция, сопряженные с G-белками [31].

Секреция ПТГ паращитовидными железами активируется в условиях снижения уровня ионизированного кальция в крови по механизму обратной связи. Скорость секреции ПТГ прежде всего зависит от концентрации Ca^{2+} в сыворотке. Даже незначительное снижение концентрации кальция быстро стимулирует секрецию ПТГ. На секрецию влияют также изменения концентрации магния в крови и изменения запасов магния в тканях: повышение концентрации Mg^{2+} подавляет секрецию ПТГ. Другими стимуляторами синтеза ПТГ являются: магний, гистамин, кортизол, дофамин, секретин.

Молекула ПТГ синтезируется как часть большой молекулы-предшественника, состоящей из 115 аминокислот, пре-,пропаратиреоидного гормона, последняя расщепляется с образованием меньшей молекулы – пропаратиреоидного гормона, состоящей из 90 аминокислот. Пропаратиреоидный гормон снова ферментативно расщепляется с образованием активной молекулы ПТГ, состоящей из 84 аминокислот. Циркулирующий в крови ПТГ имеет период полураспада около 10 мин и в периферических

тканях расщепляется на более мелкие фрагменты. Только интактная молекула ПТГ и, возможно, его некоторые фрагменты с концевой аминокислотой являются активными [22]. Эндогенный человеческий ПТГ является пептидом, состоящим из 84 аминокислот (РТН 1-84), который вместе с активным 1-34 фрагментом (терипаратид) обладает рядом эффектов. Основным воздействием ПТГ на костную ткань является активация остеокластов и резорбция ими костного матрикса (остеокластическая костная резорбция), а также стимуляция остеобластов/остеоцитов (остеоцитарный остеолитизис). ПТГ может как стимулировать, так и замедлять синтез коллагена и костного матрикса [28, 39]. При этом повышается реабсорбция кальция в почечных канальцах, что ведет к уменьшению его экскреции с мочой и повышению концентрации кальция в крови. Уменьшается также реабсорбция фосфата в почечных канальцах, что сопровождается повышением его экскреции с мочой и снижением содержания фосфата в плазме. Концентрация внеклеточного кальция при этом возрастает также за счет усиления его всасывания в кишечнике. Абсорбция кальция в желудочно-кишечном тракте опосредуется влиянием активной формы витамина Д, что происходит через стимуляцию 1-гидроксирования 25-гидрокси-витамина Д. Активируются также обменные процессы в костях путем стимуляции остеобластов, функционирующих сопряженно с остеокластами. Повышение активности остеокластов делает кальций костей доступным для обмена с внеклеточным кальцием [17, 21].

Выделение ПТГ парашитовидными железами и его влияние на почечную регуляцию баланса кальция и фосфата и деминерализацию костей сказываются практически немедленно, а эффект ПТГ на метаболизм витамина Д и опосредованные последним влияния на абсорбцию кальция проявляются через больший промежуток времени. Короткий период полураспада ПТГ приводит к тому, что в условиях достигнутой нормокальциемии эффекты гормона, направленные на повышение содержания кальция, быстро устраняются [7].

Паратиреоидный гормон состоит из группы структурно родственных факторов, которые, регулируя обмен кальция, воздействуют на многочисленные органы-системы, т.е. сердце, молочные железы, иммунную систему и т.д. [25].

У млекопитающих ПТГ включает также ПТГ-родственный пептид (ПТГ-рП) и тубероинфундибулярный пептид 39 (tuberoinfundibular TИP39), также известный как ПТГ 2. Синтез данных пептидов кодируется отдельными генами, а белки отличаются последовательностью N-концевых аминокислот, участвующих в процессах связывания с рецептором и последующей их активации [8]. Вся биологическая активность принадлежит N-концевой трети молекулы ПТГ 1-34 фрагмент полностью активен. Область 25-34 ответственна, в первую очередь, за связывание с рецептором [9].

Гормон разных видов животных незначительно отличается по последовательности аминокислотных остатков. N-концевые фрагменты 1-34 и даже 1-29 обладают значительной биологической активностью нативной молекулы гормона, хотя и несколько менее выраженной. Вместе с тем 2-34 фрагмент уже данной активностью не обладает вообще. По-видимому, N-концевой аланин важен для функции актона, 2-29 последовательность – для адресной функции, а 29-84 фрагмент является вспомогательным [23].

У млекопитающих были выявлены 2 рецептора, связывающихся с различными лигандами ПТГ, которые обозначаются ПТГ1R и ПТГ2R соответственно. Связывание данных рецепторов вызывает активацию различных внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе активацию протеинкиназы A (PKA) и накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [20, 24, 46] и фосфолипазы C, что приводит к активации протеинкиназы C и высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} [19, 21]. Механизм действия ПТГ подобен таковому у многих других пептидных гормонов. Он опосредован активацией аденилатциклазной системы клеточной мембраны, что приводит к образованию внутри клетки цАМФ. Этот вторичный переносчик реализует биологический эффект гормона на клеточном уровне в почках и костях [1, 36].

Нарушения синтеза ПТГ приводят к изменению кальциевого обмена в организме. Ионы кальция важны для многих процессов, в частности для нервно-мышечного возбуждения и мышечного сокращения и, в особенности, для сократимости и возбудимости сердечной мышцы.

Согласно статистике, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения для большинства стран мира, в том числе и для Армении. Экспертами Всемирной Организации Здравоохранения прогнозируется дальнейший рост ССЗ и смертности, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни как в развитых, так и развивающихся странах. Действительно, сегодня ССЗ представляют собой одну из самых серьезных проблем для мировой медицины. Они являются наиболее частой причиной госпитализации и потери трудоспособности населения, при этом около 40% людей умирают в активном трудоспособном возрасте. К сожалению, столь высокая заболеваемость сердечно-сосудистой системы, и, в особенности, ишемической болезнью сердца, наблюдается и в остальных странах [35]. Таким образом, своевременное выявление факторов риска может помочь предотвратить развитие данной патологии и связанных с ней осложнений. Потенциальные модифицируемые факторы риска для ССЗ включают изменения минерального метаболизма [18, 21, 30, 44]. Так, например, гормон паращитовидных желез (ПТГ) непосредственно воздействует на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов [8, 9], стимулируя их гипертрофию [37], или же на увеличение постнагрузки

[6, 27, 40]. Кроме этого, дефицит 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) также может способствовать развитию ССЗ посредством стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [24] по механизму отрицательной обратной связи или же активацией провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса [4], дисфункцией эндотелия [8] и индукцией гипертрофии сердца [17].

Так, Bansal et al. исследовали связь между концентрациями ПТГ и витамином D (25(OH)D) в сыворотке крови и риском развития сердечной недостаточности (СН). Согласно этим исследованиям, при повышении концентрации ПТГ в сыворотке крови имело место увеличение массы левого желудочка с увеличением риска СН. При этом изменение содержания витамина D не ассоциировалось с гипертрофией левого желудочка [5].

Исследования корреляции между уровнем ПТГ и уровнем натрий-уретического пептида у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), проведенные Zhang et al. в 2014г., позволили выявить, что у 36% исследуемых пациентов уровень ПТГ был повышен в сыворотке крови. Это позволяет рассматривать ПТГ как новый биомаркер, который может предоставить дополнительную информацию для своевременной диагностики и прогноза ХСН [43]. Gruson et al. также отмечают важность своевременного выявления повышенного уровня ПТГ, как с целью предупреждения развития сердечной патологии, так и для подбора более целесообразного лечения, поскольку у больных с СН часто отмечается вторичный гиперпаратиреоз [15]. В исследованиях Potthoff et al. с использованием агонистов и антагонистов ПТГ рецепторов, были выявлены принципиальные различия между ПТГ1 и ПТГ2 рецепторами. Так, активация ПТГ1-рецепторов приводит к увеличению выброса норадреналина в предсердиях и корковом веществе почек, что способствует повышению активности симпатической нервной системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и смерти в результате поражения сердечно-сосудистой системы [33].

Согласно исследованиям прогностического значения уровня ПТГ в сыворотке крови при декомпенсированной СН, низкий уровень гормона сочетается с высокой смертностью вне зависимости от состояния почек [30]. Изучения связи уровня ПТГ с коронарной болезнью сердца с учетом других факторов риска (возраст, пол, уровень холестерина, гликозилированного гемоглобина, артериального давления, с учетом наличия диабета, курения и индекса массы тела), были проведены Zhao F.L. et al. При этом было выявлено, что уровень ПТГ в плазме крови имеет важное значение в патогенезе ХСН [44, 45]. Однако аналогичные исследования уровня ПТГ с учетом содержания витамина D не подтвердили вышеуказанную гипотезу [13]. Согласно проведенному мета-анализу, выявленная связь была статистически достоверной, однако весьма слабой [12]. Исследования уровня

ПТГ у пожилых мужчин, его связь с риском развития СН при нормальном уровне витамина D позволили выявить, что повышенный уровень ПТГ при отсутствии увеличения 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) сочетается с повышением риска развития СН [42]. Кроме того, повышенный уровень ПТГ также сочетается с увеличением риска гипертензии при атеросклерозе [6]. Были также выделены и исследованы ПТГ рецепторы: ПТГ 1Р и ПТГ 3Р при эмбриональном развитии и в сформированных тканях [14, 26]. Отчетливое выявление данных рецепторов с соответствующими лигандами позволяет предположить, что они приобретают присущую им специфическую функцию уже при эмбриональном развитии, т.е. информация заложена в геноме. ПТГ 2Р и активирующий их лиганд ТР39 отсутствуют в геноме птиц, однако выявляются у млекопитающих [31, 32].

Был проведен ряд исследований, посвященных изучению регуляции ПТГ РААС, благодаря которым было выявлено, что ангиотензин II непосредственно стимулирует секрецию ПТГ в течение короткого времени, в то время как альдостерон обладает более длительным стимулирующим воздействием. Повышение ПТГ в сочетании с недостаточностью витамина D ассоциируется с поражениями сердечно-сосудистой системы, что объясняется также активацией РААС [25].

Fischer E et al. с помощью ANOVA теста выявили прямую зависимость между уровнем альдостерона, ренина и ПТГ в плазме крови [11]. Накопленные данные свидетельствуют о непосредственной связи содержания ПТГ и альдостерона с повышением риска ССЗ, а также с метаболическими нарушениями и костными патологиями. ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, повышая концентрацию кальция в клетках клубочковой зоны надпочечников в результате непосредственной активации соответствующих ПТГ/ПТГ-рП рецепторов, а также опосредованно, посредством стимуляции ангиотензина II. Это объясняет тот факт, что после паратиреоидэктомии наблюдается снижение уровня альдостерона в крови, сочетающееся с улучшением сердечно-сосудистых показателей [38]. Эффекты альдостерона надлежащим образом проявляются при таких состояниях, как ХСН, избыток диетического потребления соли и первичный гиперальдостеронизм. Повышение уровня ПТГ является результатом активации минералокортикоидных рецепторов, что приводит к кальциурии и магниурии, в результате чего развивается гипокальциемия и гипомagneмия. Исходом является вторичный гиперпаратиреоз, который вызывает фиброз миокарда и нарушение метаболизма костной ткани. Кроме того, альдостерон обладает непосредственным воздействием на парациитовидные клетки, посредством связывания с минералокортикоидными рецепторами. Данное патологическое кольцо прерывается блокадой минералокортикоидных рецепторов или адреналэктомией [38].

Вторичный гиперпаратиреоз также ассоциируется с прогрессирующей СН: сердечная мышца теряет специфичную нагнетательную

функцию, а в организме задерживаются излишки воды и солей, что в свою очередь связано с активацией РААС. Вследствие этого в тканях развивается оксидативный стресс, приводящий к поражению мягких тканей и костей. При этом вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся при сердечно-сосудистой недостаточности, может быть как результатом активации РААС, гиперальдостеронизма, так и назначения данным больным петлевых диуретиков и снижения уровня кальцитриола. Все вместе в итоге приводит к выведению кальция из организма [2].

ПТГ-рП синтезируется в сосудистых гладкомышечных клетках и, как доказано, обладает сосудорасширяющим эффектом посредством активации ПТГ/ПТГ-рП рецепторов I типа. Исследования местного воздействия ПТГ-рП были осуществлены на генетически модифицированных мышцах с избыточным содержанием ПТГ/ПТГ-рП рецепторов в гладких мышцах. При этом введение ПТГ-рП-(1-34)NH₂ экспериментальным животным приводило к значительному снижению кровяного давления и общей сосудистой резистентности, по сравнению с контрольными животными. Дважды генетически модифицированные мыши, обладающие высокой экспрессией как ПТГ-рП, так и рецепторов, погибали к 9-му дню внутриутробного развития, с дефектами развивающегося сердца. Данный факт позволяет заключить, что ПТГ-рП играет важную роль при развитии сердечно-сосудистой системы, а понижение кровяного давления является результатом активации рецептора через эндогенный лиганд [34].

ПТГ-рП был идентифицирован так же, как фактор, ответственный за гиперкальциемию, развивающуюся при злокачественных новообразованиях. С того момента, как клонирование ДНК стало практически осуществимым, было выявлено, что ПТГ-рП является прогормоном, который посттрансляционно расщепляется с образованием целого семейства пептидов. Благодаря гомологичному строению аминотерминальной части белка ПТГ родственного пептида с нативной молекулой ПТГ, они способны связываться и активировать общие ПТГ/ПТГ-рП рецепторы. Так было показано, что ПТГ-рП является обычным продуктом многих фетальных и взрослых тканей, где он образуется с последующей аутокринной/паракринной регуляцией органогенеза [23]. ПТГ-рП и ПТГ/ПТГ-рП рецепторы, по-видимому, экспрессированы одновременно во многих тканях, однако их роль в различных системах еще недостаточно изучена. Анализ проведенных данных литературы, на первый взгляд, указывает на ПТГ как непосредственного фактора, инициирующего процессы развития ССЗ. Однако, учитывая их определенную противоречивость, можно предположить, что повышение в крови ПТГ при СН может быть результатом компенсаторно-адаптационной реакции, поддерживающей функцию сердца.

Нашими предыдущими исследованиями, проведенными совместно с сотрудниками Каролинского института [3], было показано, что у

пациентов, страдающих СН, уровень ПТГ и ПТГ-рП в крови повышен. Была выявлена зависимость повышения уровня кальцийрегулирующих факторов от степени тяжести СН. На основании анализа полученных результатов и при сопоставлении их с литературными [10, 29] было сделано предположение о ПТГ и ПТГ-рП как факторах, поддерживающих функцию сердца при СН.

Таким образом, несмотря на наличие большого числа научных работ, посвященных изучению взаимодействия альдостерона и паратгормона, повреждение потенциальных органов-мишеней еще недостаточно исследовано. Дальнейшие работы необходимы с целью обнаружения новых диагностических и терапевтических подходов к решению данной патофизиологической проблемы.

Поступила 24.02.15

Պարաթիրոիդ հորմոն. նրա նշանակությունը սիրտանոթային համակարգի համար

**Ս.Հ. Ադամյան, Ա.Լ. Թորգոմյան, Բ.Ռ. Հարությունյան,
Ա.Ս.Տեր-Մարկոսյան**

Համաձայն վերջին հետազոտությունների՝ պարաթիրոիդ հորմոնի ավելցուկը զուգակցվում է սիրտանոթային հիվանդությունների ռիսկի աճի հետ, սակայն գոյություն ունեցող ուսումնասիրությունները սահմանափակ են: Տվյալ աշխատանքում քննարկվում են պարաթիրոիդ հորմոնի ազդեցության մեխանիզմները, ինչպես նաև այն տվյալները, որոնք վկայում են պարաթիրոիդ հորմոնի քանակի բարձրացման մասին սրտային անբավարարության դեպքում:

Parathyroid hormone: its significance for cardiovascular system

S.H. Adamyan, A.L. Torgomyan, K.R. Harutunyan, A.S.Ter-Markosyan

According to the recent researches the parathyroid hormone excess is associated with increased cardiovascular disease risk, though the number of existed studies is limited. In this review we discuss the parathyroid hormone mechanisms of action and the evidence that high level of parathyroid hormone is associated with advanced heart failure.

Литература

1. *Abou-Samra A.B., Jueppner H., Westerberg D., Potts J.T. Jr., Segre G.V.* Parathyroid hormone causes translocation of protein kinase-C from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology*, 1989; 124(3):1107–1113.
2. *Altay H., Colkesen Y.* Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2013; 13(1):100–4.
3. *Arakelyan K.P., Sahakyan Y.A., Hayrapetyan L.R., Khudaverdyan D.N., Mkrtchyan S., Engelman-Sundberg M., Ter-Markosyan A.S.* Calcium-regulating peptide hormones and blood electrolytic balance in chronic heart failure. *J.Regulatory peptides*, 2007;142 (3): 95-100
4. *Assalin H.B., Rafacho B.P., dos Santos P.P. et al.* Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ. Heart Fail.*, 2013; 6:809–816.
5. *Bansal N., Zelnick L., Robinson-Cohen C. et al.* Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin d concentrations and risk of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014;3(6).
6. *Bosworth C., Sachs M.C., Duprez D. et al.* Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2013;79:429–436.
7. *Brown J.M., Vaidya A.* Interactions between adrenal-regulatory and calcium-regulatory hormones in human health. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2014;21(3):193-201.
8. *Caprio M., Mammi C., Rosano G.M.* Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch. Med. Sci.*, 2012;8:4–5.
9. *Clark M.S., Thorne M.A., Vieira F.A. et al.* Insights into shell deposition in the Antarctic bivalve *Laternula elliptica*: gene discovery in the mantle transcriptome using 454 pyrosequencing. *BMC Genomics*, 2010, 11:362.
10. *Feola M., Crass III M.F.* Parathyroid hormone reduces acute ischemic injury of the myocardium. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 1986: 163: 523-530.
11. *Fischer E., Hannemann A., Rettig R. et al.* A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99(3):965-71.
12. *Folsom A.R., Alonso A., Misialek J.R. et al.* Parathyroid hormone concentration and risk of cardiovascular diseases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. Heart J.*, 2014;168(3):296-302.
13. *Gardella T.J., Jüppner H.* Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2001, 12(5):210–217.
14. *Gensure R.C., Ponugoti B., Gunes Y et al.* Identification and characterization of two parathyroid hormone-like molecules in zebrafish. *Endocrinology*, 2004, 145(4):1634–1639.
15. *Gruson D., Buglioni A., Burnett J.C. Jr.* PTH: Potential role in management of heart failure. *Clin. Chim. Acta.*, 2014, 10;433:290-6.
16. *Guerreiro P.M., Renfro J.L., Power D.M., Canario A.V.M.* 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, 292(2):R679–R696.
17. *Gupta G.K., Agrawal T., DelCore M.G., Mohiuddin S.M., Agrawal D.K.* Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp. Mol. Pathol.*, 2012;93:82–90.
18. *Hagstrom E., Hellman P., Larsson T.E. et al.* Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009;119:2765–2771.
19. *Harmar A.J.* Family-B G-protein-coupled receptors. *Genome Biol.*, 2001, 2(12). REVIEWS3013.
20. *Jüppner H., Abou-Samra A.B., Freeman M. et al.* A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*, 1991, 254(5034):1024–1026.

21. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I. et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011;58:1433–1441.
22. Keutmann H.T., Sauer M.M., Hendy G.N., O'Riordan L.H., Potts J.T. Jr. Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. *Biochemistry*, 1978, 17(26):5723–5729.
23. Lanske B., Kronenberg H.M. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor. *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.*, 1998;8(3-4):297–320.
24. Li T.F., Dong Y., Ionescu A.M. et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) inhibits Runx2 expression through the PKA signaling pathway. *Exp. Cell Res.*, 2004, 299(1):128–136.
25. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M. et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004;89–90:387–392.
26. Liu Y., Ibrahim A.S., Tay B.H. et al. Parathyroid hormone gene family in a cartilaginous fish, the elephant shark (*Callorhynchus milii*). *J. Bone Miner. Res.*, 2010, 25(12):2613–2623.
27. Mateus-Hamdan L., Beauchet O., Bouvard B. et al. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly patients to hypertension. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 2013;13:783–791.
28. Moseley J.M., Kubota M., Diefenbach-Jagger H. et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84(14):5048–5052.
29. Ogino K., Ogura K., Kinugasa Y., Furuse Y., Uchida K. et al. Parathyroid hormone-related protein is produced in myocardium and increased I patients with congestive heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, p.4722–4727.
30. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305:1119–1127.
31. Pinheiro P.L., Cardoso J.C., Gomes A.S. et al. Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMC Evol. Biol.*, 2010, 10(1):373.
32. Pinheiro P.L., Cardoso J.C., Power D.M., Canário A.V. Functional characterization and evolution of PTH/PTHrP receptors: insights from the chicken. *BMC Evol. Biol.*, 2012, 110, p. 1–15.
33. Potthoff S.A., Janus A., Hoch H. et al. PTH-receptors regulate norepinephrine release in human heart and kidney. *Regul. Pept.*, 2011; 171:35–42.
34. Qian J., Lorenz J.N., Maeda S., Sutliff R.L. 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(4):1826–33.
35. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012; 125: e2–e220.
36. Rubin D.A., Jüppner 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, 274(40), p. 28185–90.
37. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.*, 2003;24:2054–2060.
38. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B. et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*, 2014; 63(1):20–31.
39. 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, 21(4):349–383.

40. *van Ballegooijen A.J., Kestenbaum B. et al.* Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63:1214–1222.
41. *van Ballegooijen A.J., Reinders I., Visser M., Brouwer I.A.* Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am. Heart. J.*, 2013;165:655–664.
42. *Wannamethee S.G., Welsh P., Papacosta O. et al.* Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ. Heart Fail.*, 2014; 7(5):732-9.
43. *Zhang S., Hu Y., Zhou L., Chen X. et al.* Correlations between serum intact parathyroid hormone (PTH) and N-terminal-probrain natriuretic peptide levels in elderly patients with chronic heart failure (CHF). *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2014 274(40):28185–28190.
44. *Zhao F.L., Zhang Y.Z., Tai G.X. et al.* Serum parathyroid hormone as a potential novel biomarker of coronary heart disease. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2014;18(10):670-4.
45. *Zhao G., Ford E.S., Li C., Croft J.B.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and allcause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J. Hypertens.*, 2012; 30:284–289.
46. *Zuscik M.J., O'Keefe R.J., Gunter T.E. et al.* Parathyroid hormone-related peptide regulation of chick tibial growth plate chondrocyte maturation requires protein kinase A. *J. Orthop. Res.*, 2002, 20(5):1079–1090.