

УДК 612.44.018:616.12_008.46

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

© 2019 г. К. Р. Арутюнян^а, *, Э. Т. Абрамян^а, С. Г. Адамян^а, А. В. Минасян^а,
Д. Н. Худавердян^а, А. С. Тер-Маркосян^а

^аЕреванский Государственный Медицинский Университет им. М. Гераци, кафедра физиологии,
0025, Ереван, Республика Армения

*e-mail: knarikharutunyan@yahoo.com

Поступила в редакцию 04.06.2018 г.

После доработки 11.10.2018 г.

Принята к публикации 20.01.2019 г.

В работе представлен обзор литературных данных, относящихся к влиянию кальций-регулирующей гормональной системы организма (паратиреоидный гормон, паратиреоидный гормон-родственный протеин, тиреокальцитонин, витамин D₃), а также половых гормонов (эстрадиол, тестостерон) на функциональную активность миокарда в норме и в условиях развития различных патологий. Одним из факторов риска, вызывающих дисфункции сердечно-сосудистой системы, является нарушение электролитного, в частности, кальциевого гомеостаза в организме. Дисбаланс кальция (гипокальцемия или гиперкальцемия) сопровождается нарушениями в проводящей системе, уменьшением сократительной способности сердца, гипертрофией миокарда, артериальной и почечной гипертензией, кальцификацией клапанов сердца, ишемией, фатальной аритмией и т.д. В результате развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и хронической сердечной недостаточности, уровень смертности у людей имеет тенденцию роста и, из года в год, претерпевает значительное омоложение, затрагивая лиц не только преклонного, но и трудоспособного возраста. В этом аспекте, необходимость проведения клинических и экспериментальных исследований по данной проблеме является актуальной и первостепенной, а изыскание факторов риска развития указанных заболеваний и новые подходы их лечения могут стать предпосылкой для улучшения исхода терапии у пациентов. Результаты многочисленных экспериментальных исследований и клинических наблюдений, представленные в настоящем обзоре, подтверждают протекторную и/или модуляторную роль кальций-регулирующей гормональной системы и вовлечение женских половых гормонов в процесс поддержания сердечной деятельности в условиях сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, паратиреоидный гормон, паратиреоидный гормон-родственный протеин, витамин D₃, тиреокальцитонин, эстрадиол, тестостерон

DOI: 10.1134/S0301179819030032

ВВЕДЕНИЕ

Содержание кальция (Ca) в крови является одним из жестких констант гомеостаза, от которого зависит нормальное функционирование многих систем организма, в том числе сердечно-сосудистой системы (ССС). Поступление ионов Ca из экстраклеточного пространства в кардиомиоциты является триггером для активации рианодиновых рецепторов и последующего увеличения его концентрации за счет выхода из саркоплазматического ретикулума (кальцием-индуцируемый кальциевый ток) [25, 28]. Кальциевый ток имеет важное значение для формирования пейсмекерного потенциала миоцитов, возбуждения и развития фазы плато потенциала действия кардиомиоцитов, обеспечения электромеханического сопряжения и сокращения сердца, энергоснабжения миокарда и пр.

[22, 51, 99]. В поддержание кальциевого гомеостаза вовлечены паратиреоидный гормон (ПТГ), паратиреоидный гормон-родственный протеин (ПТГ-рП), витамин D₃, тиреокальцитонин (ТКТ) и кальцитонин-ген-родственный протеин (КГ-рП). Однако, в метаболизме кальция не исключается участие и других гормонов (тироксин, минералокортикоиды, половые гормоны) [98]. Например, тироксин предотвращает резорбцию костной ткани [93], а уровень гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы коррелирует с высокой концентрацией ПТГ в крови, что ассоциируется с деструктивными осложнениями в костях [17]. В свою очередь, йодсодержащие гормоны щитовидной железы активируют синтез альдостерона, тем самым способствуя развитию гипертензии, аритмии и хронической сердечной недостаточности

(ХСН) [20]. При уменьшении эстрогенов в крови в период менопаузы часто наблюдается нарушение кальциевого гомеостаза, сопровождающееся остеопорозом [55, 65, 106].

В настоящее время пристальное внимание клиницистов и физиологов направлено на выявление роли кальций-регулирующей гормональной системы (КРГС) в функциональной активности сердца. Исходя из этого, целью настоящего обзора явилось обобщение литературных данных, касающихся участия данной системы в обеспечении активности сердца в условиях хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Наряду с традиционными мишенями КРГС (костная ткань, почки, кишечник), сердечная ткань тоже чутко реагирует на сдвиги кальциевого гомеостаза [103]. Накоплено много данных о нарушениях гормональной регуляции системного и клеточного метаболизма Са, являющихся вескими причинами поражения ССС и приводящих к дисфункции проводящей системы, гипертрофии левого желудочка, артериальной и почечной гипертензии, кальцификации клапанов сердца, ишемии, фатальной аритмии и т.д. [29, 94–96]. Показано, что посредством активации протеинкиназы С, ПТГ участвует в экспрессии структурных белков в кардиомиоцитах, с последующим гипертрофическим исходом и увеличением силы сердечных сокращений [78]. Тенденция роста развития сердечно-сосудистых заболеваний при лечении хронической почечной недостаточности гемодиализом обсуждается в работах некоторых авторов [84]. Показано, что в зависимости от продолжительности самой процедуры диализа, болезнь развивается по следующему каскаду: кальцификация клапанов сердца—гипертрофия левого желудочка—ишемическая болезнь—хроническая недостаточность. Несколько противоположные данные были получены Пальмером и др. [68] в результате мониторинга некоторых показателей крови (уровень кальция, фосфора, ПТГ) у больных, страдающих хронической почечной, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом. Ими выявлено отсутствие корреляции между смертностью пациентов и уровнем кальция и ПТГ в крови. В то же время смертельный исход у них часто ассоциировался с гиперфосфатемией.

Вариабельность концентраций электролитов в крови — кальция, фосфора (Р), натрия (Na), калия (К) — негативно отражается на ритме, сократимости, возбудимости, проводимости и энергоснабжении сердца [54, 99, 102]. Неоднозначная зависимость сократительной активности сердца от концентрации ионов Na в экстраклеточной жидкости была выявлена у разных видов животных [44]. Показано, что при усилении натриевого тока в кардиомиоцитах эффект “лестничного” усиления сердечных сокращений наблюдается у

крыс, но не у свиней. Гаттони и соавт. [34] отмечают зависимость пейсмекерной и сократительной активности сердца у разных млекопитающих от альтераций кальциевого тока. Положительная корреляция между хронотропно-инотропными проявлениями сердца и уровнем кальция в экстраклеточной жидкости наблюдается у большинства млекопитающих, в том числе, у людей. Однако, у крыс и мышей увеличение уровня кальция в экстраклеточной жидкости приводит к формированию двухфазного пика хронотропно-инотропной активности сердца, предположительно, связанного с двухфазным поведением рианодиновых рецепторов, а также с сочетанным действием кальмодулинового буфера и частотно-зависимым увеличением кальция в период диастолы. В литературе имеются данные о развитии желудочковой аритмии при повышении чувствительности миофиламентов к кальцию: увеличение ионов Са в цитозоле приводит к пролонгированию фазы плато кардиомиоцитов и как следствие — к увеличению силы сердечных сокращений [76]. В работах [24, 27, 42, 52] дискутируется значение натрий-кальциевого обменника, как альтернативного триггера пейсмекерного потенциала и регулятора сократительной активности сердца. В условиях гипертрофии кардиомиоцитов, вследствие чрезмерной активации Са-АТФ-азы и уменьшения количества рианодиновых рецепторов, амплитуда кальциевого тока падает, и в этих условиях блокада натрий-кальциевого обменника способствует поддержанию достаточной концентрации кальция в клетке. Рутковским А.В и соавт. [2] высказано предположение об уменьшении зоны некроза у инфаркт-индуцированных мышей при введении блокаторов натрий-кальциевого обменника в пре- и пост-ишемический период.

Одними из важных составных КРГС являются паратиреоидный гормон и его родственный аналог — паратиреоидный гормон-родственный протеин. В литературе накоплено много данных о зависимости между уровнем ПТГ, ПТГ-рП и их отдельных фрагментов в крови и степенью нарушения деятельности ССС [15, 47, 77, 78]. Некоторые исследователи отмечают, что уровень этих гормонов в крови может быть биомаркером коронарного нарушения функциональной активности сердца [9, 31, 104]. Выявлена положительная корреляция между уровнем ПТГ (>65 пг/мл) и развитием хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, коронарных нарушений, ишемической атаки сердца и пр. Однако, особого внимания заслуживают хронотропно- и инотропно-потенцирующие эффекты ПТГ, поддерживающие функциональную активность миокарда при ишемии [23, 66, 72]. Согласно ряду данных, ПТГ, с одной стороны, способствует снижению периферического сопротивления сосудов и понижению артериального давления, тогда как с другой, увеличивает внутриклеточный уровень кальция в сердце, потенци-

руя его работу [10, 81]. Кардиотропный эффект ПТГ в условиях хронической сердечной недостаточности рассматривается в работе Грусона и соавт. [40]. По их мнению, тестирование уровня ПТГ в крови имеет важное значение для дифференциальной диагностики и лечения пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, у которых диагностируется гиперкальциемия, а также у пациентов с ХСН, с подтвержденным вторичным гиперпаратиреозом. Активация кальциевого тока, усиление сократительной способности и улучшение энергоснабжения миокарда крыс при системном введении ПТГ обсуждается в работе Аргстрома и соавт. [43]. Установлен феномен активации паратиреоидным гормоном репаративных и ремоделирующих свойств поврежденных клеток сердца в постинфарктный период [101]. Проведенный авторами иммуногистохимический анализ позволил выявить облегчение мобилизации стволовых клеток у мышей, с индуцированным инфарктом миокарда и получающих ПТГ, по сравнению с контрольной группой, получающих плацебо. В работе Золоева и соавт. [1] показано, что гипосекреция ПТГ является неблагоприятным прогностическим признаком при острой ишемии миокарда, а системное введение ПТГ снижает летальность экспериментальных животных в 1.8 раз. Анти-экссудативное, противовоспалительное и анти-апоптотное действие 1-34 ПТГ подтверждено на экспериментальных моделях животных, при развитии воспалительных процессов [19]. Ингибируя выделение гистамина, брадикинина и серотонина указанный фрагмент ПТГ уменьшает воспалительную реакцию при перитонитах, вызванных некоторыми бактериями.

Многочисленные исследования, проведенные нами в последние две декады, были посвящены влиянию паратиреоидного гормона и его отдельных фрагментов на функциональную активность сердца. Эксперименты проводились *in vitro* на изолированном сердце животных (лягушки), помещенном в инкубационную среду с раствором Рингера для хладнокровных животных. Подобная методика позволяет изучать действие исследуемых веществ без опосредованного влияния тех или иных гуморальных или нервных факторов. Регистрация сократительной активности сердца проводилась фотоэлектрическим прибором по принципу рассеивания светового потока. Сокращение сердца меняло угловое распределение светового луча и приводило к соответствующему изменению показаний фотоприемника. В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазер (MOD HLDPM10-650-3), а для оценки интенсивности света — кремниевый фотодиод ФД-256. После усиления сигналы фотоприемника подвергались аналого-цифровому преобразованию и поступали в компьютер (ЭВМ). Время дискретизации составляло 10 мс. Согласно разработанному

пакету программ в среде LabView, зарегистрированные сигналы визуализировались на экране дисплея, запоминались в ЭВМ и, в последующем, подвергались анализу для оценки амплитудных и частотных характеристик сократительной активности сердца.

Результаты экспериментов выявили неоднозначность влияния ПТГ и его отдельных фрагментов на деятельность изолированного сердца. Например, цельная паратиреоидная субстанция оказывала положительное инотропное и отрицательное хронотропное действие [61], тогда как 1-34 активный фрагмент ПТГ обладал дозозависимым кардиопотенцирующим влиянием [87–89]. При этом, концентрации 1-34 ПТГ, близкие (10^{-10} М) или равные физиологической (10^{-9} М), вызывали хронотропно-потенцирующий и инотропно-стабилизирующий эффекты, а высокие (10^{-7} , 10^{-8} М) и низкие (10^{-11} М) концентрации аритмично усиливали ритм и силу сердечных сокращений. На 10-й и 20-й минутах после аппликации 10^{-10} М гормона, частота сокращений изолированного сердца увеличилась, соответственно, на 15 и 20 ударов в минуту, а амплитуда сокращений увеличивалась на 20%, по сравнению с исходным уровнем. Необходимо отметить, что функционирование изолированного сердца продолжалось в течение 40–60 минут, в то время, как в контрольной серии экспериментов (под действием физиологического раствора) уже после 10-й минуты частота и амплитуда сердечных сокращений резко падали, и сердце функционировало не более 30 минут. Влияние 39-68 фрагмента ПТГ на функциональные характеристики изолированного сердца лягушки проявлялось в виде аритмичных и нестабильных сдвигов указанных параметров, больше схожих с эффектами высоких концентраций 1-34 фрагмента [7]. На основании полученных результатов, нами было допущено предположение о большей вовлеченности 1-34, но не 39-68 фрагмента ПТГ, в регуляцию сердечной деятельности. Подобное предположение подтверждается результатами других исследователей [78], согласно которым 39-68 фрагмент ПТГ не является сколь-нибудь активным и, в отличие от 1-34 и 28-48 фрагментов, кардиотропным влиянием не обладает.

С целью изучения механизма действия 1-34 ПТГ на пейсмекерную и сократительную функции изолированного сердца, нами был проведен фармакологический анализ с использованием специфических блокаторов ионных каналов и клеточных структур — верапамила (кальциевые каналы), аминопиридина (калиевые каналы), теофиллина (фосфодиэстераза), оубаина (натрий-калиевая помпа) [87, 88]. При введении в инкубационную среду 10^{-5} М верапамила, потенцирующий эффект 1-34 ПТГ на пейсмекерную активность сердца нивелировался, что позволило констатировать роль кальциевых каналов в реали-

зации хронотропного эффекта ПТГ. В инотропно-стабилизирующем влиянии гормона более задействован с-АМР-зависимый механизм: на фоне введения 10^{-3} М теофиллина амплитуда сердечных сокращений оставалась такой же высокой, как и в случае собственного влияния ПТГ. В реализации кардиотропного эффекта ПТГ не исключается также участие натриевых, калиевых каналов и натрий-калиевой помпы.

В условиях сердечной недостаточности кардиотропным действием обладает не только ПТГ, но и синтезирующийся в малигнизирующих тканях, в головном мозге, в эндотелиальных клетках коронарных сосудов, в миокарде паратиреоидный гормон-родственный протеин [23, 73]. По данным некоторых авторов [77], ПТГ-рП оказывает положительное инотропное влияние на изолированное сердце крыс, предположительно опосредованное активацией аденилатциклазы в кардиомиоцитах. Об участии ПТГ-рП в модуляции деятельности сердца при повышенном артериальном давлении указывается в работах Мейера и др. [58]. Мониторинг показателей крови выявил высокую концентрацию ПТГ-рП у пациентов, страдающих ХСН [66]. В этих условиях, ПТГ-рП и ПТГ усиливают кальциевый ток в кардиомиоцитах, тем самым способствуя усилению сокращений ослабленного миокарда, а вазодилаторный эффект облегчает их кардиотропное действие. Однако, дискутируются и альтернативные результаты, свидетельствующие об уменьшении уровня ПТГ-рП в крови людей, страдающих некоторыми формами ХСН [36]. Имеются сведения о разнонаправленности влияний ПТГ и ПТГ-рП на деятельность сердца, несмотря на идентичность их основного состава молекулы [77, 79]. Так, например, в отличие от 7-34 ПТГ-рП, 28-34 фрагмент ПТГ усиливает активность креатинкиназы в кардиомиоцитах, вызывая их гипертрофию. Известно, что ПТГ и ПТГ-рП имеют одинаковую последовательность первых шести аминокислот и 28-34 активного домена, за исключением 29-ой аминокислоты, которая представлена глутамином в ПТГ и аланином – в ПТГ-рП. По данным других авторов [70], идентичным в этих гормонах является 1-14 фрагмент.

Многочисленные клинические наблюдения позволяют рассматривать дефицит витамина D_3 в организме как фактор риска развития различных патологий ССС [10, 59, 63, 74]. Получены убедительные результаты, свидетельствующие о предотвращении развития атеросклероза, гипертрофии сердечной мышцы и фиброза клапанов сердца витамином D_3 [30, 33, 41]. Показано, что при хроническом дефиците витамина D_3 риск смертности в результате гипертензии, коронарных нарушений сердца, кардиомиопатии и диабета резко увеличивается [39, 40, 92]. Выявлен системный и местный антагонистический эффект витамина D_3 по

отношению к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [6, 80]. В работах других авторов [8, 16] обсуждаются антиканцерогенный и кардиопротекторный эффекты витамина D_3 . Есть данные о противовоспалительном, анти-апоптозном и кардиопротекторном действии витамина D_3 у инфаркт-индуцированных мышей [13]. Однако, Миросейни и соавт. [60] высказывают предположение о повышении уровня смертности в результате ССЗ как при низких (<20 нг/мл), так и при высоких (>50 нг/мл) концентрациях 25(ОН) D в крови. Дискутируется участие ПТГ и витамина D_3 в регуляции артериального давления [94, 105]. По мнению авторов, данный феномен связан с вазодилаторным эффектом ПТГ и антагонизмом витамина D_3 по отношению к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и направлен на протекцию сердца в условиях чрезмерной пост-нагрузки. Однако, спекулируется и альтернативное предположение, что скорее высокий уровень ПТГ в крови, а не дефицит витамина D_3 , может стать причиной развития гипертензии у пожилых людей [57]. Высокая летальность вследствие инфаркта миокарда при выраженном дефиците витамина D_3 в организме и повышение концентрации ПТГ при хронической сердечной недостаточности выявлены в ходе скрининга показателей крови пожилых людей, страдающих ССЗ [48, 75]. Эффект усиления кальциевого тока в изолированных кардиомиоцитах мышей посредством активации L-кальциевых каналов протеинкиназой А при действии витамина D_3 был установлен Тамайо и соавт. [85]. Указанный эффект не проявлялся при предварительном введении блокатора протеинкиназы А, а не β -адренергических структур. Другие авторы [56] полагают, что кардиотропное действие витамина D_3 скорее реализуется через активацию потенциал-управляемых Са-каналов сАМР-зависимой протеинкиназой, блокирование которой полностью нивелировало эффект витамина. Авторы приводят, на первый взгляд, парадоксальные данные об участии протеинкиназы С в процессе активации работы сердца. На культуре кардиомиоцитов куриного эмбриона ими был установлен быстрый двухфазный эффект формирования диацилглицерола – естественного активатора протеинкиназы С, усиливающего кальциевый ток в кардиомиоцитах. Однако, при ее активации специфическими соединениями (12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate или 1,2-dioctanoyl-gac-glycerol) уровень кальция в цитозоле клеток уменьшался на 37%, а ее блокирование стауропорином или веществом Н7, наоборот, приводило к увеличению этих ионов на 51 и 54% соответственно. С другой стороны, стимуляция поглощения ионов Са, вызванная соединением Н7, а также витамином D_3 , полностью нивелировалась специфическим ингибитором протеинкиназы А. Известно также, что Н7 увеличивает

уровень сАМР и повышает активность протеинкиназы А. Полученные результаты позволили им предположить одновременное участие протеинкиназ А и С в регуляции кальциевого тока в сократительных элементах сердца. О вовлечении протеинкиназы С в действие витамина D₃ на сократительную активность изолированных кардиомиоцитов обсуждается также в работе Грина [37]. По мнению авторов, витамин D₃ активирует фосфорилирование Са-регулирующих белков – фосфоламбана и тропонина, коррелирующее с ускорением фазы укорочения и облегчением фазы релаксации кардиомиоцитов.

Мониторинг некоторых показателей крови (концентрации ПТГ, ПТГ-рП, натрия, калия, кальция и фосфора) был проведен нами у лиц, страдающих хронической сердечной недостаточностью I–IV групп по функциональной классификации NYHA (New York Heart Association) [11]. Исследования соответствовали принципам Хельсинкской декларации и, согласно положению институционального Комитета по Этике, все индивиды (пациенты и волонтеры) заранее предупредились о проведении указанных исследований и дали свое письменное согласие. Концентрации 1-34 фрагментов ПТГ и ПТГ-рП определялись иммуноферментным анализом, с использованием специфических кит-наборов, соответственно DRG-International (Германия) и Phoenix Pharmaceuticals (США). Концентрации ионизированного натрия, калия, кальция определялись с помощью ионоселективного электролитного анализатора (KONE, Finland), а общее содержание кальция и неорганического фосфата – спектрофотометрическим методом, с использованием кит-набора LaChema (Чехия).

У пациентов с ХСН наблюдалось увеличение концентраций ПТГ, ПТГ-рП, фосфора и уменьшение кальция и натрия в крови. При этом, гендерный анализ выявил большую выраженность указанных сдвигов в женских группах, с постепенным нарастанием достоверности с I по IV группу, а у мужчин – достоверность сдвигов проявлялась только в III и в IV группах по классификации NYHA. На основании полученных результатов нами была выдвинута гипотеза о кардиопротекторной роли ПТГ, ПТГ-рП и женских половых гормонов в условиях развития ХСН. Подобный эффект указанных гормонов обсуждается и в работах других авторов [12, 40, 43, 90]. В последующем, мы дополнительно исследовали статус остальных составляющих кальций-регулирующей гормональной системы, а именно витамина D₃, тиреокальцитонина, а также половых гормонов (эстрадиол, тестостерон) в крови лиц, страдающих ХСН II и III групп по классификации NYHA [3]. Концентрации ионизированного кальция, неорганического фосфата и 1-34 ПТГ определялись вышеука-

занным методом, а витамина D₃, ТКТ и половых гормонов – иммуноферментным анализом (кит-наборы фирмы Roche, Франция). Как и в предыдущих экспериментах, по сравнению с контрольной группой, у женщин с ХСН наблюдался достоверный положительный сдвиг 1-34 ПТГ, сопровождаемый низким уровнем кальция, витамина D₃ и ТКТ в сыворотке крови. Общая тенденция сдвигов параметров в мужских группах была аналогичной, но не достоверной. Уровень эстрадиола у женщин был многократно ниже нормы, а уровень тестостерона у мужчин – близок к нижней границе нормы. Компенсаторное увеличение концентрации 1-34 ПТГ в ответ на гипокальциемию, по-видимому, имеет протекторное значение для поддержания функциональной активности миокарда. А дефицит витамина D₃ и многократное уменьшение уровня эстрадиола у женщин, на наш взгляд, может стать причиной дальнейшей эскалации заболевания. Аналогичное предположение подтверждается исследованиями других авторов [64, 107]. Мирда и соавторы [64] наблюдали положительный исход в терапии пациентов с ХСН, которые получали витамин D₃ в сочетании с экспозицией ультрафиолетовых лучей. Особо значимыми оказались результаты в III и IV группах по классификации NYHA: у них стабилизация положения наблюдалась на 54.8 и 82.9% соответственно. Несмотря на положительное мнение клиницистов и исследователей относительно благотворного влияния ПТГ и витамина D₃ на функциональную активность сердца, несколько противоположные результаты приводятся другими исследователями [32]. Авторы указывают на положительную корреляцию между уменьшением левожелудочковой фракции крови и повышением уровня ПТГ в крови (>65 нг/л) у пациентов с ХСН I-III групп и на отсутствие корреляции между левожелудочковой фракцией и сдвигами в содержании кальция, фосфатов, креатинина или витамина D₃.

Выше отмечалось [3, 11, 64], что в условиях ХСН в поддержании функциональной активности сердца могут быть вовлечены не только кальций-регулирующие, но и женские половые гормоны. Положительное кардиотропное влияние эстрадиола обсуждается в разных ссылках [26, 45, 62, 97]. Есть сведения [12, 90], что сдвиги кальциевого гомеостаза в крови и, как следствие, развитие сердечно-сосудистых патологий у женщин менопаузного возраста встречаются реже, чем у мужчин того же возраста. В то же время, в период менопаузы у женщин не только возрастает частота развития ССЗ, но и ухудшается их прогноз [14]. Рассматривается также предположение о положительной роли эстрогенов в ремоделировании кардиомиоцитов после их ишемического повреждения. Подобная гипотеза подтверждается результатами гендерного анализа, проведенного

Аустином и др. [12]. Из 674 пациентов с диагнозом сердечно-легочная гипертензия, 18.3% были женщины до-менопаузного возраста и 63.7% — постменопаузного. Клинические и экспериментальные подтверждения кардиопротекторной роли женских половых гормонов при развитии ХСН получены и другими авторами [18, 82].

Механизм кардиотропного влияния эстрогенов мало изучен, в литературе практически нет данных о непосредственном их действии на пейсмекерную и сократительную функции сердца. Известно, что эстрадиол уменьшает риск развития остеопороза в костном матриксе через ПТГ/ПТГр-П-зависимый механизм [65, 71, 106]. А Гринберг и соавт. [38] полагают, что эстрогенная терапия у женщин после менопаузы приводит к дозозависимому увеличению уровня иммунореактивного ПТГ в плазме крови, что может стать предпосылкой для гипертрофии левого желудочка с последующим усилением силы сердечных сокращений.

Исходя из вышеуказанных ссылок, не исключается возможное вовлечение ПТГ или его родственного протеина в реализацию кардиотропного эффекта эстрадиола. В подтверждение подобной гипотезы, нами была проведена серия экспериментов на изолированном сердце лягушки (метод описан выше), с целью изучения влияния эстрадиола и тестостерона на функциональные характеристики сердца (пейсмекерный ритм, частота, амплитуда сердечных сокращений) [86]. Исследовалось как самостоятельное влияние физиологических концентраций эстрадиола (10^{-6} М)/тестостерона (10^{-8} М) на функциональную активность сердца, так и их сочетанное с 1-34 ПТГ, действие. При введении эстрадиола в инкубационную среду, пейсмекерная активность сердца увеличивалась до 90 уд/мин, против контроля — 43 уд/мин, а амплитуда сердечных сокращений составляла 220% по сравнению с контролем, принимаемым за 100%. Указанные параметры оставались на высоком уровне в течение 50–60 мин и более. Кардиотропный эффект тестостерона значительно уступал таковому эстрадиола. Амплитуда сокращений сердца составляла 160%, а частота — 50 уд/мин. Функционирование сердца продолжалось 20–25 минут, поскольку тестостерон вызывал быструю и внезапную его остановку. Более интересными и значимыми оказались результаты следующей серии экспериментов по исследованию сочетанного с 1-34 фрагментом ПТГ, действия половых гормонов. В ходе этой серии экспериментов был выявлен феномен сглаживания резко выраженного кардиотропного эффекта эстрадиола 1-34 фрагментом ПТГ, который мы назвали феноменом “усмирения разбушевавшегося сердца”. При сочетанной аппликации тестостерона и 1-34 ПТГ на сердце, его функционирование значительно удлинялось, а наблюдаемые сдвиги пей-

смекерной и сократительной активности были схожи с таковыми, как и в случае сочетания эстрадиола с ПТГ. На основании полученных результатов, мы допускаем, что ПТГ обладает не только кардиопротекторным, но и модуляторным влиянием на сердце. Ранее, подобный модуляторный эффект 1-34 ПТГ был выявлен на нейронах и синаптических Тер-Маркосян и соавт. [4, 5, 50].

Кальций-фосфорный гомеостаз поддерживается не только ПТГ, его родственным протеином и витамином D₃, но и тиреокальцитонином, проявляющим антагонистичность к указанным гормонам в основных мишенях КРГС. Исходя из этого, было бы неверно игнорировать его влияние на сердечную ткань. Однако, проведенный нами анализ литературы выявил некоторый пробел относительно действия ТКТ на функционирование миокарда. Единичные ссылки указывают на дозозависимое подавление инотропно-хронотропной активности изолированных кардиомиоцитов крыс тиреокальцитонином [21]. При этом отрицательный инотропно-хронотропный эффект ТКТ был более выражен в срезах предсердий, чем желудочков. В тоже время, некоторое увеличение среднего артериального давления при системном введении животным ТКТ отмечается в работах Пегуеро-Ривера [69]. Исследовательские работы больше касаются кальцитонин-ген-родственного протеина (КГ-рП), который является вазодилататором и усиливает кровоток в сердечной мышце при его ишемии [91, 100], а также улучшает коллатеральную циркуляцию крови в постинфарктный период [49]. Об увеличении концентрации КГ-рП в крови при хронической сердечной недостаточности указано в ссылках [46], а его положительный хронотропно-инотропный эффект, реализуемый посредством активации кальциевых каналов, дискутируется в работе [67]. Высказано предположение о кардиопротекторном воздействии КГ-рП при гипертензии и сердечной недостаточности, вызванной повышенной пост-нагрузкой сердца [53, 83]. Положительный хронотропный (увеличение сердечных сокращений на 41 уд/мин) и отрицательный инотропный (понижение систолического и диастолического давлений, соответственно, на 26 и 20 мм рт. ст.) эффекты КГ-рП обсуждаются в работе Генарри и соавт. [35]. В тоже время, эквивалентное введение тиреокальцитонина не оказывало значимого воздействия на функциональные параметры сердечной деятельности. Авторы полагают, что эффект КГ-рП связан с повышением концентраций норадреналина и, особенно, адреналина в плазме крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор представленной литературы позволяет постулировать, что сердце, как один из жизненно важных органов, имеет мощ-

ную регуляторную и протекторную систему, направленную на предотвращение развития различных патологий или поддержание его функционирования при их развитии, например, при хронической сердечной недостаточности. В кардиопротекторную систему, в основном, вовлечены кальций-регулирующие гормоны — паратиреоидный гормон, паратиреоидный гормон-родственный протеин, их отдельные фрагменты, витамин D₃, тиреокальцитонин и кальцитонин-ген-родственный протеин. Несмотря на то, что отдельные составляющие кальций-регулирующей гормональной системы могут проявлять антагонистическое действие в отношении основных мишеней (костная ткань, почки, кишечник), тем не менее, в сердце могут являться функциональными синергистами и оказывать протекторное и/или модулирующее влияние. Механизмы реализации их эффектов могут быть разными — с вовлечением потенциал-зависимых кальциевых каналов, протеинкиназ А и С, циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) и пр. Выявление механизма действия каждого гормона предполагает проведение тщательных экспериментальных исследований и может стать предпосылкой для изыскания новых подходов профилактики развития или лечения различных дисфункций сердечно-сосудистой системы.

Кардиотропным эффектом обладают и половые гормоны. Эстрадиол оказывает выраженное кардио-потенцирующее действие, которое может быть как непосредственным, так и опосредованным через ПТГ-зависимый механизм. При воздействии на сердце половых гормонов в сочетании с ПТГ, последний проявляет не только протекторные, но и модуляторные свойства, регулируя степень сдвигов пейсмекерного ритма и амплитуды сердечных сокращений, вызываемых половыми гормонами.

Собственные исследования, приведенные в данном обзоре, выполнялись совместно с Каролинским медицинским университетом (Швеция) в рамках грантов SIDA (Swedish Research Links) и при поддержке Государственного тематического финансирования Республики Армения (коды 13-D045, 15T-3A074).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Золоев Г.К., Слепушкин В.Д., Васильцев Я.С. Роль паразитовидных желез в генезе гипокальциемии при остром инфаркте миокарда // Журн. Кардиология. 1983. Т. 23. № 1. С. 65–68.
2. Рутковский А.В., Кальюсто М.Л., Стенслоккен К.О. и др. Роль натрий-кальциевого обменника в механизме защитного эффекта ишемического посткондиционирования // Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2007. Т. 6. № 3(23). С. 78–85.
3. Тер-Маркосян А.С., Арутюнян К.Р., Адамян С.Г. и др. Кальций-фосфор-регулирующая гормональная система у лиц, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Медицина, наука, образование. 2017. Т. 23. С. 13–18.
4. Тер-Маркосян А.С., Худавердян Д.Н. Влияние паратиреоидного гормона на содержание циклических нуклеотидов в нервной ткани // Нейрохимия. 1992. Т. 11. № 2. С. 218–221.
5. Тер-Маркосян А.С., Худавердян Д.Н. Влияние паратиреоидного гормона на содержание АТФ и активность АТФ-азы в нервной ткани // Нейрохимия. 1996. Т. 13. № 1. С. 357–361.
6. Abdi-Ali A., Nicholl D.D., Hemmelgarn B.R. et al. 25-Hydroxyvitamin D status, arterial stiffness and the renin-angiotensin system in healthy humans // Clin. Exp. Hypertens. 2014. V. 36. № 6. P. 386–391. <https://doi.org/10.3109/106413.2013.827705>
7. Adamyan S.G., Harutunyan K.R., Ter-Markosyan A.S. Comparative characteristics of parathyroid hormone 1-34 and 39-68 fragments influence on the functional activity of the heart // 7 International Scientific Conference “Psychophysiological and visceral functions in norm and pathology”. Kiev, 2014. P. 21.
8. AlMatar M., AlMandae H., Makky E.A. et al. The physiological/pathophysiological significance of vitamin D in cancer, cardiovascular disorders and beyond // Science Gov. 2016. V. 31. № 6. P. 1018–1029.
9. Altay H., Zorlu A., Binici S. et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure // Am. J. Cardiol. 2012. V. 109. № 2. P. 252–256.
10. Anderson J.L., Vanwoerkoma R.C., Horne B.D. Parathyroid hormone, vitamin D3, renal dysfunction and cardio-vascular disease: Dependent or independent risk factors? // Am. Heart J. 2011. V. 162. № 20. P. 331–333.
11. Arakelyan K.P., Sahakyan Y.S., Hayrapetyan L.R. et al. Calcium regulating peptide hormones and blood electrolytic balance in chronic heart failure // J. Regul. Peptides. 2007. V. 142. P. 95–100.
12. Austin E.D., Lahm I., West J. et al. Gender, sex hormones and pulmonary hypertension // Pulm. Circ. 2013. V. 3. № 2. P. 294–314.
13. Bae S., Singh S.S., Yu H. et al. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction // J. Appl. Physiol. 2013. V. 114. № 8. P. 979–87. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01506.2012>
14. Baldi A., Biasucci L.M., Abbate A. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: Are women protected from increased cardiomyocytes apoptosis? // Ital. Heart J. 2004. V. 5. P. 498–504.
15. Barleta G., De Reo M.L., Del Bene R. et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: A study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. P. 1815–1821.
16. Camici M., Galetta F., Franzoni F. et al. Vitamin D and heart // Intern. Emerg. Med. 2013. V. 8. Suppl 1. P. 5–9. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0926-x>
17. Campbell J. Thyroid and parathyroid hormones and calcium homeostasis // Anesthesia and Intensive Care Medicine. 2005. V. 6. № 10(1). P. 333–336.
18. Cao X., Zhou J., Yuan H. et al. Cumulative effect of reproductive factors on ideal cardiovascular health in postmenopausal women: cross-sectional study in cen-

- tral south China // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. V. 15. № 1. P. 176. doi: 10.1186/s12872-015-0172-4
19. *Caruso A., Amico-Roxas M., Cutuli V. et al.* Parathyroid hormone fragment 11-34 inhibits drug-induced inflammation in various experimental models // *Europ. J. Pharmac.* 1991. V. 198. № 1991. P. 85–88.
 20. *Catena C., Colussi G.L., Brosolo G. et al.* Salt, aldosterone, and parathyroid hormone: What is the relevance for organ damage? // See comment in PubMed Commons below *Int. J. Endocrinol.* 2017. V. 2. P. 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/4397028>
 21. *Chiba S., Himori N.* Effects of salmon calcitonin on SA nodal pacemaker activity and contractility in isolated, blood-perfused atrial and papillary muscle preparations of dogs // *Jpn. Heart J.* 1977. V. 18. № 2. P. 214–220.
 22. *Cleemann L., Morad M.* Role of Ca²⁺ channel in cardiac excitation-contraction coupling in the rat: evidence from Ca²⁺ transients and contraction // *J. Physiol.* 1991. V. 432. P. 283–312.
 23. *Deftos L.J., Burton D.W., Brandt D.W.* Parathyroid hormone-like protein is a secretory product of atrial myocytes // *J. Clin. Invest.* 1993. V. 92. P. 727–735.
 24. *Diedrichs H., Frank K., Schneider C.A. et al.* Increased functional importance of the Na, Ca-exchanger in contracting failing human myocardium but unchanged activity in isolated vesicles // *Int. Heart J.* 2007. V. 48. № 6. P. 755–766. <https://doi.org/10.1111/apha.12556>
 25. *Eisner D., Caldwell J., Kistamás K. et al.* Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart // *Circ. Res.* 2017. V. 121. P. 181–195. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310230>
 26. *English K.M., Jones R.D., Jones T.J., et al.* Gender differences in the vasomotor effect of different steroid hormones in rat pulmonary and coronary arteries // *Horm. Metab. Res.* 2001. V. 33. P. 645–652.
 27. *Faber G.M., Rudy Y.* Action potential and contractility changes in [Na⁺]_o overloaded cardiac myocytes: a simulation study // *Biophys. J.* 2000. V. 78. P. 2392–2404.
 28. *Fabiato A.* Calcium-induced calcium release from the cardiac sarcoplasmic reticulum // *Am. J. Physiology.* 1983. V. 245. № 1. P. 1–14.
 29. *Fischer E., Alonso A., Misialek J.R. et al.* A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentration in the general population // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 99. № 3. P. 5–971.
 30. *Franczy A., Stolarz-Skrzypek K., Wesolowska A. et al.* Vitamin D and vitamin D receptor activators in treatment of hypertension and cardiovascular disease // *Cardiovasc. and Hematol. Disorders-drug Targets.* 2014. V. 14. P. 34–44.
 31. *Gandy S., Myers R.* Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure? // *Heart Failure Rev.* 2013. V. 18. № 4. P. 465–473.
 32. *Garakyaraghi M., Kerdegari M., Siavash M.* Calcium and vitamin D status in heart failure patients in Isfahan // *Iran. Biol. Trace Elem. Res.* 2010. V. 135. № 1–3. P. 67–73.
 33. *Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J.* Vitamin D and the heart // *Soci. For Endocrin.* 2013. V. 305. № 9. P. 9–77. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00322.2013>
 34. *Gattoni S., Roe A.T., Frisk M. et al.* The calcium-frequency response in the rat ventricular myocyte: An experimental and modeling study // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 15. P. 4193–4224. <https://doi.org/10.1113/JP272011>
 35. *Gennari C., Fischer J.* Cardiovascular action of calcitonin gene-related peptide in humans // *Calcified Tissue International.* 1985. V. № 37(6). P. 581–584.
 36. *Giannakoulas G., Karvounis H., Koliakos G. et al.* Parathyroid hormone-related protein is reduced in severe chronic heart failure // *J. Peptides.* 2006. V. 7. P. 1894–1897.
 37. *Green J., Robinson D., Wilson G.E. et al.* Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C // *J. Molec. and Cellular Cardiology.* 2006. V. 41. № 2. P. 350–359.
 38. *Greenberg C., Kukreja S.C., Bowser E.N., Hargis G.K. et al.* Parathyroid hormone secretion: effect of estradiol and progesterone // *Metabolism.* 1987. 36(2). 151–154.
 39. *Gruson D., Ahn S.A., Rousseau M.F.* Multiple-biomarker strategy based on parathyroid hormone and natriuretic peptides testing for improved prognosis of chronic heart failure // *Peptides.* 2015. V. 64. P. 24–28.
 40. *Gruson D., Buglioni A., Burnet J.C.* PTH: potential role in management of heart failure // *Clin. Chim. Acta.* 2014. V. 10. № 433. P. 290–2.
 41. *Gubta G.K., Agrawal T., DelCore M.G. et al.* Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesteremic swine // *Exp. Mol. Pathol.* 2012. V. 93. P. 82–90.
 42. *Han C., Tavi P., Weckstrom M.* Role of the Na⁺–Ca²⁺ exchanger as an alternative trigger of CICR in mammalian cardiac myocytes // *Biophys. J.* 2002. V. 82. P. 1483–14.
 43. *Hargstrom E., Hellman P., Larson T.E. et al.* Plasma parathyroid hormone and risk of cardiovascular mortality in the community // *Circulation.* 2009. V. 119. P. 2765–2771.
 44. *Harrison S.M., McCall E., Boyett M.R.* The relationship between contraction and intracellular sodium in rat and guinea-pig ventricular myocytes // *J. Physiol.* 1992. V. 449. P. 517–550.
 45. *Hirokawa M., Daimon M., Lee S.L. et al.* Early menopause does not influence left ventricular diastolic dysfunction: A clinical observational study in healthy subjects // *J. Cardiol.* 2016. V. 68. № 6. P. 548–553. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2015.11.014>
 46. *Hsu J.H., Yeh J.L., Dai Z.K. et al.* Increased circulating calcitonin gene-related peptide in congestive heart failure caused by congenital heart disease // *Inter. Heart. J.* 2005. V. 46. № 5. P. 867–875. <https://doi.org/10.1536/ihj.46.867>
 47. *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. Heart and Circ. Physiol.* 2003. V. 284. P. 49–58.
 48. *Kestenbaum B., Katz R., de Boer I. et al.* Vitamin D, Parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 58. № 14. P. 1433–1441. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.069>
 49. *Kezeli T., Rukhadze T., Gondagze N. et al.* Effect of calcitonin gene-related peptide antagonist on the cardiovascular events, mortality, and prostaglandin E2 pro-

- duction by nitrate-induced tolerant rats with acute myocardial infarction // *EPMAJ*. 2016. V. 7. P. 6–16. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0055-5>
50. *Khudaverdyan D.N., Ter-Markosyan A.S.* Parathyroid hormone as a modulator of the functional activity of neuron // *Biochemistry*. 2000. V. 65. № 2. P. 171–175.
 51. *Levi A.J., Brooksby P., Hancox J.C.* One hump or two? The triggering of calcium release from the sarcoplasmic reticulum and the voltage dependence of contraction in mammalian cardiac muscle // *Cardiovasc. Res*. 1993. V. 27. P. 1743–1757.
 52. *Levi A.J., Spitzer K.W., Kohmoto O. et al.* Depolarization-induced Ca entry via Na-Ca exchange triggers SR release in guinea pig cardiac myocytes // *Am. J. Physiol*. 1994. V. 266. P. 1422–1433.
 53. *Li J., Levick S.P., Dipette D.J.* α -Calcitonin gene-related peptide is protective against pressure overload-induced heart failure // *Regul. Peptides*. 2013. V. 10. № 185. P. 20–28.
 54. *Liebau S., Louch W.E.* Calcium-activated potassium current: parallels in cardiac development and disease // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2016. V. 216. № 1. P. 7–9.
 55. *Manson J.J., Matthew A.A., Jacques E.R., Jeffrey C. et al.* Estrogen therapy and coronary-artery calcification // *N. Engl. J. Med*. 2007. V. 356. P. 2591–2602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071513>
 56. *Marinissen M.J., Selles J., Boland R.* Involvement of protein kinase C in 1,25(OH)₂-vitamin D₃ regulation of calcium uptake by cultured myocytes // *Cell Signal*. 1994. V. 6. № 5. P. 531–538.
 57. *Mateus-Hamdan L., Beautchet O., Bouvard B. et al.* High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly patients to hypertension // *Geriatr. Gerontol. Int*. 2013. V. 13. P. 783–791.
 58. *Meyer R., Schreckenber R., Kretschmer F. et al.* Parathyroid hormone-related protein signal cascade modulates myocardial dysfunction in the pressure overloaded heart // *Heart Failure*. 2007. V. 9. № 12. P. 1156–1162.
 59. *Michos E.D., Melamed M.L.* Vitamin D₃ and cardiovascular disease risk // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*, 2008. V. 11. № 1. P. 7–12.
 60. *Mirhosseini N.Z., Knaus S.J., Bohaychuk K. et al.* Both high and low plasma levels of 25-hydroxy vitamin D increase blood pressure in a normal rat model // *Br. J. Nutrition*. 2016. V. 116. № 11. P. 1889–1900. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004098>
 61. *Mkrtchyan O.V.* Characteristics and the influence mechanism of the parathyroid hormone on the contractile activity of animal's heart from the point of evolution // Thesis for PhD of medical sciences. Yerevan, 2004. 131 p.
 62. *Morris P.D., Channer K.S.* Testosterone and cardiovascular disease in men // *Asian J. Androl*. 2012. V. 14. № 2. P. 428–435.
 63. *Muscogiuri G., Annweiler C., Duval G.* Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke // *Intern. J. Cardiol*. 2017. V. 230. P. 577–584. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.053>
 64. *Myrda K., Rozentryt P., Niedziela J. et al.* Clinical and laboratory determinants of low serum level of 25-hydroxyvitamin D during escalation of pharmacotherapy in heart failure patients. *Heart and lung failure // Transplant*. 2015. V. 12. № 3. P. 216–227. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.54457>
 65. *Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R.* Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med*. 2001. V. 344. P. 1434–1441.
 66. *Ogino K., Ogura K., Kunigasa Y. et al.* Parathyroid hormone-related protein is produced in the myocardium and increased in patients with congestive heart failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. V. 87. P. 4722–4727.
 67. *Ono K., Delay M., Nakajima T. et al.* Calcitonin gene-related peptide regulates calcium current in heart muscle // *Nature*. 1989. V. 31. № 340(6236). P. 721–724.
 68. *Palmer S.C., Hayen A., Macaskil 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 systemic review and meta-analysis // *JAMA*. 2011. V. 305. P. 1119–1127. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.308>
 69. *Peguero-Rivera A., Clinton M.* Hemodynamic effects of calcitonin in the normal rat // *Peptides*. 1992. V. 13. № 3. P. 571–575.
 70. *Pioszak A., Parker H., Gardella T. et al.* Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides // *J. Biol. Chem*. 2009. V. 284. № 41. P. 28382–28391.
 71. *Qing M., Jing-Ge L., Shan M. et al.* The bone-protective effect of genistein in the animal model of bilateral ovariectomy: role of phytoestrogens and PTH/PTHrP against post-menopausal osteoporosis // *Int. J. Mol. Sci*. 2012. V. 13. P. 56–70.
 72. *Rienstra M., Lubitz S., Zhang M. et al.* Elevation of parathyroid hormone levels in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. of Cardiol*. 2011. V. 57. № 25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.041>
 73. *Ross G., Schluter K.D.* Cardiac specific effects of parathyroid hormone-related peptide: modification by aging and hypertension // *Cardiovasc. Res*. 2005. V. 1. № 66(2). P. 334–344.
 74. *Saponaro F., Marcocci C., Zucchi R. et al.* Hypovitaminosis D in patients with heart failure: effects on functional capacity and patients' survival // *Endocrine*. 2017. V. 58. № 3. P. 574–581. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1282-9>
 75. *Schierbeck L.L., Jensen T.S., Bang U. et al.* Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all-cause mortality in heart failure // *Eur. J. Heart Failure*. 2011. V. 13. № 6. P. 626–632.
 76. *Schober T., Huke S., Venkataraman R. et al.* Myofilament Ca sensitization increases cytosolic Ca binding affinity, alters intracellular Ca homeostasis, and causes pause-dependent Ca-triggered arrhythmia // *Circ Res*. 2012. V. 111. P. 170–179. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.270041>
 77. *Schulter K.D., Katzer C., Frischkorf K. et al.* Expression, release and biological activity of parathyroid hormone-related peptide from coronary endothelial cells // *Am. Heart Assoc. Circ. Res*. 2000. V. 86. P. 946–951.
 78. *Schulter K.D., Piper H.M.* Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide // *Cardiovasc. Res*. 1998. V. 37. P. 34–41.

79. *Schulter K.D., Wingender E., Tegge W. et al.* Parathyroid hormone-related protein antagonizes the action of parathyroid hormone on adult cardiomyocytes // *Biol. Chem.* 19. V. 9. № 271(6). P. 3074–3078.
80. *Shoji T., Nishizawa Y.* Effects of vitamin D on the cardiovascular system // *J. Physiol.* 2006. V. 16. № 7. P. 1107–1114.
81. *Simonetti G., Mohaupt M.* Calcium and blood pressure // *Ther. Umsch.* 2007. V. 64. № 5. P. 249–252.
82. *Sivasinprasasn A., Shinlapawittayatorn K., Chattipakorn S.C. et al.* Estrogenic impact on cardiac ischemic/reperfusion injury // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2016. V. 19. № 1. P. 23–39.
83. *Smillie S.J., Brain S.D.* Calcitonin gene-related peptide and its role in hypertension // *Neuropeptides.* 2011. V. 45. P. 93–104.
84. *Suscik S., Suscik A., Maksimovich S.* Cardiovascular diseases in chronic dialysis treatment // *Diagnostic and Therapeutic Study.* 2013. V. 2. № 4. P. 93–97.
85. *Tamayo M., Manzanares E., Bas M. et al.* Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) increases L-type calcium current via protein kinase A signaling and modulates calcium cycling and contractility in isolated mouse ventricular myocytes. // *Heart Rhythm.* 2017. V. 14. № 3. P. 432–439.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.013>
86. *Ter-Markosyan A.S., Harutyanyan K.R., Abrahamyan H.T., Melkumyan K.V., Adamyan S.H., Sargsyan R.Sh., Khudaverdyan D.N.* The influence of parathyroid and sex hormones on the pacemaker and contractile activity of the frog isolated heart // *The New Armenian Medical Journal.* 2018. V. 12. № 1. P. 55–63.
87. *Ter-Markosyan A.S., Harutyanyan K.R., Adamyan S.H. et al.* Analysis of parathyroid hormone 1–34 active fragment action mechanism on the heart contractile and rhythmogenic functions // *Oxford J. Sci. Res., University Press.* 2015. V. 1. № 9. P. 879–889.
88. *Ter-Markosyan A.S., Harutyanyan K.R., Adamyan S.H. et al.* The role of ion channels and second messengers in the 1–34 parathyroid hormone fragment cardiac effects // *The FEBS J.* 2017. V. 284, suppl. 1. P. 153–154.
89. *Ter-Markosyan A.S., Harutyanyan K.R., Sargsyan R.Sh. et al.* Dose-dependent effect of parathyroid hormone 1–34 fragment and its influence mechanism on the functional activity of isolated heart // *Open J. Molec. and Integr. Physiol.* 2012. V. 2. P. 44–49.
<https://doi.org/10.4236/ojmip.2012.22007>
90. *Tofovic S.P.* Estrogens and development of pulmonary hypertension – interaction of estradiol metabolism and pulmonary-vascular disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010. V. 56. № 6. P. 6–708.
91. *Umoh N.A., Waker R.K., Millis R.M.* Calcitonin gene-related peptide regulates cardiomyocytes survival through regulation of oxidative stress by PI3K/akt and MAPK signaling pathways // *Ann. Clin. Exp. Hypertension.* 2014. V. 2. № 1. P. 1007–1017.
92. *Vacek J.L., Vanda S.R., Good M. et al.* Vitamin D₃ deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health // *Am. J. Cardiol.* 2012. V. 109. № 3. P. 359–363.
93. *Vaidya A., Brown J.M., Williams J.S.* The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones // *J. Human Hypertens.* 2015. V. 29. № 9. P. 515–521.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2014.125>
94. *Van Ballegooijen A.J.* A potential role for parathyroid hormone in cardiovascular disease // *Epidemiology.* 2014. V. 18. № 2(1). P. 8–13.
95. *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. V. 63. P. 1214–1222.
96. *Van Ballegooijen A.J., Reinders I., Visser M. et al.* Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Am. Heart J.* 2013. V. 165. P. 655–664.
97. *Vitale C., Mendelsohn M.E., Rosano G.M.* Gender differences in the cardio-vascular effect of sex hormones // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009. V. 6. № 8. P. 532–542.
<https://doi.org/10.1038/ncardio.2009.105>
98. *Vlachopoulos C.* Thyroid, aldosterone, and cardiovascular disease // *Heart Metab.* 2015. V. 66. P. 3–6.
99. *Wang S.Q., Song L.S., Lakatta E.G. et al.* Ca²⁺ signaling between single L-type Ca²⁺ channels and ryanodine receptors in heart cells // *Nature.* 2001. V. 410. P. 592–5.
100. *Wang Y., Zhang L., Jia L. et al.* Calcitonin gene-related peptide in aerobic exercise induces collateral circulation development in rat ischemia myocardium // *Biomed. Pharmacother.* 2016. V. 82. P. 561–567.
101. *Zaruba M.M., Huber B.C., Brunner S. et al.* Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival // *Cardiovasc. Res.* 2008. V. 77. № 4. P. 722–731.
102. *Zeng J., Laurita K.R., Rosenbaum D.S. et al.* Two components of the delayed rectifier K⁺ current in ventricular myocytes of the guinea-pig type. Theoretical formulation and their role in repolarization // *Circ. Res.* 1995. V. 77. P. 140–152.
103. *Zhang L., Yang S., Chen J. et al.* Associations of parathyroid hormone levels and mineral parameters with heart rate variability in patients with end-stage renal disease // *Int. Urol. Nephrol.* 2017. V. 49. № 6. P. 1079–1085.
<https://doi.org/10.1007/s11255-017-1513-2>
104. *Zhao F.L., Zhang Y.Z., Tai G.X.* Serum parathyroid hormone as a potential novel biomarker of coronary heart disease // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2014. V. 18. № 10. P. 670–674.
105. *Zhao G., Ford E.S., Li C. et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study // *Hypertens.* 2012. V. 30. P. 284–289.
106. *Zhou H., Shen V., Dempster D.W. et al.* Continuous parathyroid hormone and estrogen administration increases vertebral cancellous bone volume and cortical width in the estrogen-deficient rat // *J. Bone Miner. Res.* 2001. V. 16. P. 1300–1307.
107. *Zittermann A., Schleithoff S.S., Tenderich G. et al.* Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? // *Am. J. Coll. Cardiol.* 2003. V. 41. P. 105–112.

Cardioprotective Role Of Calcium-Regulating Hormonal System

K. R. Harutyunyan^{a, #}, H. T. Abrahamyan^a, S. H. Adamyan^a, A. V. Minasyan^a,
D. N. Khudaverdyan^a, and A. S. Ter-Markosyan^a

^a*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Physiology,
0025, Yerevan, Republic of Armenia*

[#]*e-mail: knarikharutunyan@yahoo.com*

Received June 4, 2018; revised October 11, 2018; accepted January 20, 2019

The paper presents literature data review relating to the effect of the calcium-regulating hormonal system of the organism (parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, thyrocalcitonin, vitamin D₃) as well as sex hormones (estradiol, testosterone) on myocardium functional activity in norm and under conditions of various pathologies development. One of the risk factors, causing cardio-vascular system dysfunction is the disturbance of electrolyte homeostasis, particularly that of calcium, in the organism. Calcium disbalance (hypocalcemia or hypercalcemia) is accompanied by the infringement in the heart conductive system, contractile activity decrease, myocardium hypertrophy, arterial and renal hypertension, calcification of the heart valves, ischemia, fatal arrhythmia, etc. As a consequence, the human mortality rate due to the development of cardio-vascular diseases, including chronic heart failure has an increasing tendency and from year to year a significant rejuvenation is noticed, involving not only elderly people, but those at able-bodied age. Considering this, the necessity to conduct clinical and experimental researches is of utmost importance and extremely topical, and the search of risk factors of the mentioned pathologies development and new approaches to their treatment can be a prerequisite for the improvement of therapeutic issue in such patients. The results of numerous experimental researches and clinical observations, presented in this review, confirm cardioprotective and/or modulating role of the calcium-regulating hormonal system and female sex hormones involvement in the process of maintaining cardiac activity under conditions of cardiac failure.

Keywords: chronic heart failure, parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, vitamin D₃, thyrocalcitonin, estradiol, testosterone