

УДК: 612.4:612.17

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН-РОДСТВЕННОГО ПРОТЕИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА

Арутюнян К.Р.*, Абрамян Э.Т., Адамян С.Г., Минасян А.В., Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С.
ЕГМУ, Кафедра физиологии

Статья получена: 03.04.2020, рецензирована: 04.05.2020, принята: 11.05.2020

Ключевые слова: паратиреоидный гормон-родственный протеин, сердце, cAMP, кальций, протеинкиназа С.

Паратиреоидный гормон, его родственный протеин, витамин D и кальцитонин являются основными кальций-регулирующими гормонами, поддерживающими кальциевую константу в организме. Нарушение гомеостаза кальция может быть первопричиной развития сердечно-сосудистых патологий или стать фактором, отягощающим анамнез заболевания [4, 11]. О развитии кардио-метаболических заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, сахарный диабет, метаболический синдром) при гипо- и гиперкальцемии указывается в подробном мета-анализе, представленном Чоу и соавт. [8]. Гипокальцемия может быть одной из причин, вызывающих кардиомиопатию и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [3]. Механизмы развития кардиомиопатии у детей и у взрослых неоднозначны [7]. Как правило, гипокальциемическая кардиомиопатия у новорожденных обусловлена дефицитом витамина D₃ у матери, сопровождаемая компенсаторным гиперпаратиреозом. А у взрослых пациентов, напротив, кардиомиопатия является результатом гипопаратиреоза, с сопутствующим дефицитом витамина D₃ или без него.

Паратиреоидный гормон-родственный протеин (ПТГ-рп) выделяется кардиомиоцитами сердца при их ишемизировании, отсутствии перфузии, гипоксии, инфаркте миокарда, кардиомиопатиях и пр. [20, 21]. Предположительно, система ПТГ-рп/ПТГ-рп-рецептор является аутокринной/паракринной системой, активирующей фундаментальные сигналы в кардиомиоцитах и поддерживающей сократительную функцию ишеми-

зированного сердца [18, 22]. Эффект реализуется не только посредством коронарной вазодилатации и последующего увеличения кислородного снабжения миокарда, но и путем прямого воздействия на сократительные элементы клеток сердца.

Увеличение (в пределах физиологической нормы) концентраций ПТГ и ПТГ-рп у лиц, страдающих хронической сердечной недостаточностью было выявлено нашими клиническими исследованиями [1, 2]. На основании полученных нами результатов была выдвинута концепция о протекторном действии физиологических концентраций ПТГ и его родственного протеина на сердце в условиях ХСН. О подобном феномене указывают и другие авторы [5, 9]. Есть мнение, что изменение концентраций ПТГ и ПТГ-рп может быть маркером сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12, 17]. В то же время гипо- или гиперсекреция указанных гормонов сопряжены с развитием патологических процессов в сердце [4, 10]. Так, высокая концентрация ПТГ у лиц пожилого возраста часто ассоциируется с гипертензией, трофическими изменениями миокарда и высокой степенью летальности [16], а низкие концентрации гормона негативно сказываются на функциональной активности сердца, вызывают сердечную аритмию и дилатационную кардиомиопатию [4].

Учитывая важное значение ПТГ-рп в поддержании сердечной деятельности в условиях кардиомиопатии и хронической недостаточности, актуальным является изучение механизма его влияния на функциональные параметры (пейсмейкерная активность, сократительная способность) сердца. С этой целью был проведен фармакологический анализ действия ПТГ-рп на изолированное сердце, результаты которого представлены в настоящей работе.

Материал и методы

Эксперименты проводились на изолированном сердце лягушки (*Rana temporaria*). Выбор методики изолированных органов позволяет изучать механизмы

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

К.Р. Арутюнян

ЕГМУ, Кафедра физиологии

Адрес: ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения

Эл. почта: knarikharutunyan@yahoo.com

Тел.: (+374) 93 79 02 82

непосредственного влияния биологически активных веществ в условиях *in vitro*, без иных опосредованных факторов - нервных, гуморальных и т. д. [19]. Благодаря наличию множества ионных каналов (потенциал- и механо-зависимых, лиганд-чувствительных), сердце лягушки является удобным объектом исследования. В то же время, сердце хладнокровных животных экономно расходует энергию и способно сокращаться в течение многих минут [6].

Сердце лягушки извлекалось хирургическим способом и помещалось в специальную камеру с инкубационной средой для хладнокровных животных фотоэлектрического регистрирующего прибора. Подробное описание прибора и методики регистрации амплитуды (А) и частоты (F) сердечных сокращений в динамике представлены в нашей ранее опубликованной работе [23]. Длительность эксперимента зависела от функциональной активности изолированного сердца в данных условиях (можно условно назвать жизнеспособностью сердца). Результаты экспериментов обрабатывались статистически программным компьютерным пакетом «Origin-8,5» и представлены в виде обобщенных кривых по каждой серии экспериментов (10-15 экспериментов).

Проводимые исследования соответствуют положениям институционального Комитета по этике и принципам Хельсинкской декларации по использованию животных в экспериментах.

Порядок проведения эксперимента. После регистрации исходных данных амплитуды сердечных сокращений и пейсмекерной активности, в инкубационную среду добавляли выявленную нами ранее ПТГ-рп наиболее эффективную дозу (10^{-10} М) 1-34 фрагмента и продолжали регистрацию указанных параметров.

С целью изучения механизма действия данного гормона в последующих сериях экспериментов 1-34 ПТГ-рп вводили вместе с блокаторами ионных каналов или клеточных ферментов.

Использовались следующие блокаторы:

- ◆ 10^{-5} М верапамила - блокатор кальциевого канала;
- ◆ 10^{-4} М теофиллина - блокатор фосфодиэстеразы;
- ◆ 10^{-5} М стауроспорина - блокатор протеинкиназы С;
- ◆ 10^{-3} М аминопиридина - блокатор калиевого канала;
- ◆ 10^{-3} М оуабаина - ингибитор натрий-калиевой помпы.

Результаты и обсуждение

Ранее нами был изучен механизм положительно-хронотропного и инотропно-стабилизирующего действия физиологической концентрации (10^{-10} М) 1-34 фрагмента паратиреоидного гормона [24]. Показано, что эффект ПТГ на пейсмекерную активность сердца обеспечивается кальций-зависимым механизмом, а инотропный – реализуется через сАМР. Исследовано также модулирующее действие ПТГ на сдвиги функциональных параметров (пейсмекерный ритм, сократительная способность) изолированного сердца лягушки, вызванных действием половых гормонов [23].

В отличие от паратиреоидного гормона, физиологическая концентрация 1-34 ПТГ-рп оказывала двухфазное действие на сердце. Инотропный эффект выражался двумя положительными пиками, а хронотропный эффект был отрицательным в первые 20-30 минут, позже сменялся на положительный пик (рис. 1). Аналогичное инотропное действие ПТГ-рп выявлено исследованиями других авторов [13, 14]. Дискутируется непосредственное, независимое от симпатoadреналового компонента, влияние гормона на кардиомиоциты сердца, а также вазодилататорный эффект, облегчающий указанный феномен. Ранее ставилось под сомнение прямое воздействие ПТГ-рп на сократительные элементы сердца и рассматривалось всего лишь усиливающее метаболические реакции (лузитропное) действие гормона [20, 21].

С целью установления степени вовлечения кальциевых каналов в механизме влияния ПТГ-рп на сократительную способность миокарда, введение гормона в инкубационную среду сочеталось с блокатором L-кальциевых каналов верапамиллом. Выявлено, что «ранний» инотропно-потенцирующий эффект ПТГ-рп не претерпевал значимых изменений, но в более поздние сроки действия гормона амплитуда сердечных сокращений достоверно снижалась (рис. 1А). Сдвиги частоты пейсмекерных потенциалов были идентичны таковым при самостоятельном влиянии ПТГ-рп (рис. 1Б). Однако, в отличие от самостоятельного влияния гормона, его сочетание с верапамиллом резко сокращало продолжительность функционирования изолированного сердца.

Несмотря на блокаду L-кальциевых каналов мембраны кардиомиоцитов верапамиллом, ПТГ-рп в ранние сроки действия (0-10 мин.) потенцирует работу сердца, предположительно, вовлекая иной механизм. А в более поздние сроки, вследствие подавления верапамиллом кальциевого тока, амплитуда инотропной и хронотроп-

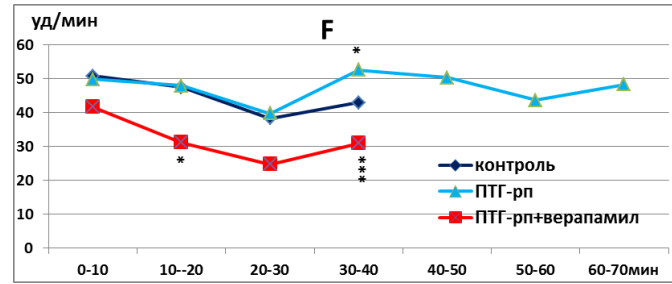
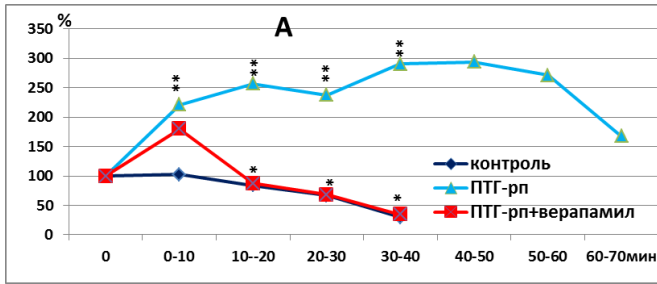


Рис. 1. Действие 1-34 ПТГ-рп (10^{-10} М) на амплитуду и частоту сокращений сердца на фоне блокады кальциевых каналов верапамилом (10^{-5} М). Кривая действия ПТГ-рп на сердце сравнивалась с контрольной кривой, а кривая действия ПТГ-рп+верапамил – с кривой действия ПТГ-рп

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

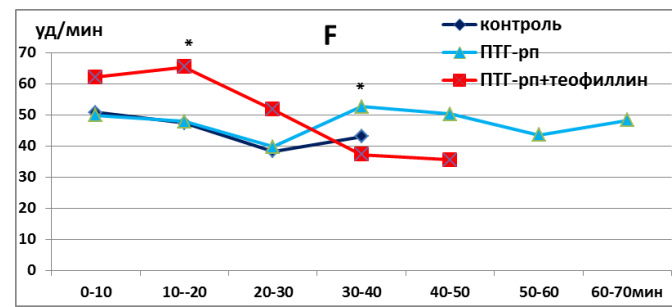
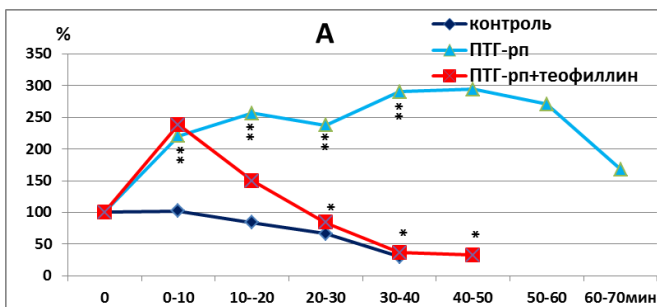


Рис. 2. Действие ПТГ-рп (10^{-10} М) на амплитуду и частоту сокращений сердца на фоне блокады фосфодиэстеразы теофиллином (10^{-4} М). Кривая действия ПТГ-рп на сердце сравнивалась с контрольной кривой, а кривая действия ПТГ-рп+теофиллин – с кривой действия ПТГ-рп

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

ной активности все же падает. Исходя из полученных результатов, можно с большой вероятностью утверждать, что хронотропное и позднее инотропное влияние 1-34 ПТГ-рп реализуются кальций-зависимым механизмом.

В следующей серии экспериментов исследовалось действие ПТГ-рп на фоне блокады фосфодиэстеразы теофиллином (рис. 2), увеличивающим, как известно, концентрацию cAMP в клетках. Отсутствие дополнительного эффекта ПТГ-рп на амплитуду сокращений сердца в первые 20 мин. предполагает, что «ранний» подъем инотропного показателя опосредован cAMP-зависимым механизмом (рис. 2А). Однако, «поздний» эффект гормона в этих условиях не проявлялся вовсе. Что касается хронотропного действия, то после кратковременного достоверного увеличения пейсмекерной активности, далее показатель плавно снижался (рис. 2F). Результаты этой серии еще раз подтверждают вовлечение альтернативного механизма в «позднем» эффекте гормона, тем более, что «жизнеспособность» сердца сокращалась во времени.

В качестве альтернативного механизма в следующей серии исследовалось участие протеинкиназы С в

механизме влияния ПТГ-рп. Эксперименты проводились с использованием блокатора протеинкиназы С стауроспорина. Хронотропный эффект ПТГ-рп (поздний срок) нивелировался блокадой протеинкиназы С (рис. 3F), а характерные сдвиги амплитуды сердечных сокращений были аналогичны кривой действия ПТГ-рп в первые 20 минут. Из полученных результатов следует, что протеинкиназа С задействована скорее в «позднем» эффекте гормона на амплитуду и частоту сердечных сокращений. Аналогичный механизм был описан нами и при влиянии ПТГ на нейрон [15].

Для более полного представления механизма действия ПТГ-рп было исследовано также его влияние в условиях блокады калиевых каналов аминопиридином и натрий-калиевой помпы оубаином. На фоне аминопиридина инотропно-потенцирующее влияние ПТГ-рп и его «позднее» положительное хронотропное действие резко подавлялись (рис. 4А и F). А блокада натрий-калиевой помпы полностью нивелировала влияние ПТГ-рп на сердце (сердце останавливалось на 10-20 минуте эксперимента) (рис. 5). Данные позволяют предположить, что в механизме действия ПТГ-рп в определенной степени вовлечены также ионы калия и натрия.

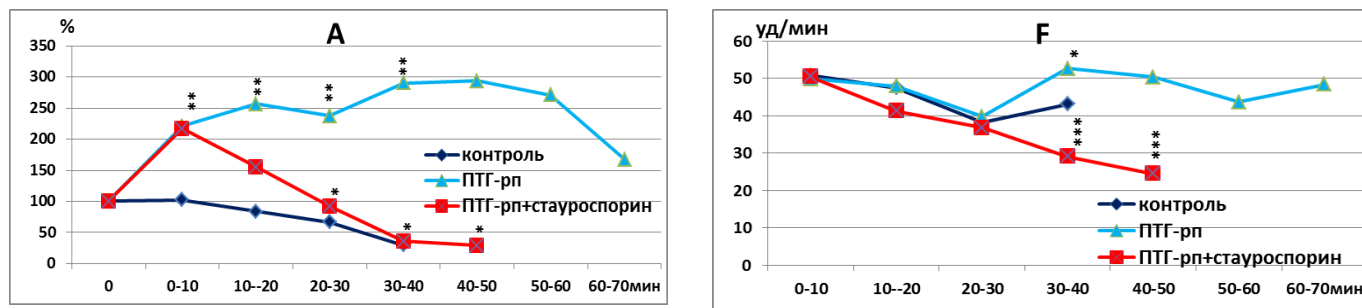


Рис. 3. Действие ПТГ-рп (10^{-10} М) на амплитуду и частоту сокращений сердца на фоне блокады протеинкиназы С стауро스포рином (10^{-5} М). Кривая действия ПТГ-рп на сердце сравнивалась с контрольной кривой, а кривая действия ПТГ-рп+стауроспорин – с кривой действия ПТГ-рп

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

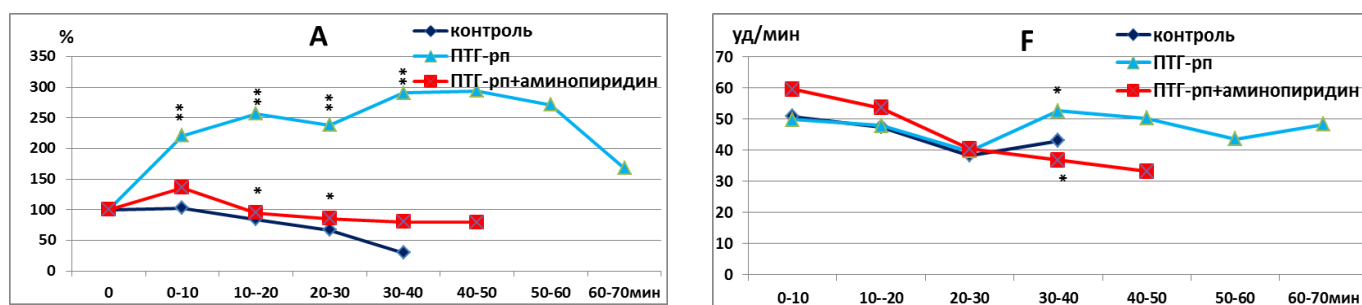


Рис. 4. Действие ПТГ-рп (10^{-10} М) на амплитуду и частоту сокращений сердца на фоне блокады калиевых каналов аминопиридином (10^{-3} М). Кривая действия ПТГ-рп на сердце сравнивалась с контрольной кривой, а кривая действия ПТГ-рп+амидопиридин – с кривой действия ПТГ-рп

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

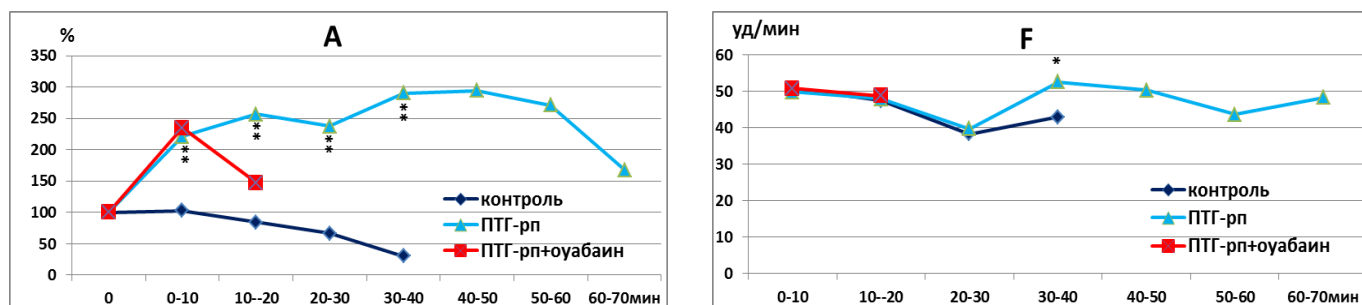


Рис. 5. Действие ПТГ-рп (10^{-10} М) на амплитуду и частоту сокращений сердца на фоне блокады натрий-калиевой помпы оубаином (10^{-3} М). Кривая действия ПТГ-рп на сердце сравнивалась с контрольной кривой, а кривая действия ПТГ-рп+оубаин – с кривой действия ПТГ-рп

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

В целом, представленные результаты свидетельствуют об участии Са-зависимого механизма в реализации хронотропного действия ПТГ-рп с вовлечением ионов натрия и калия в данный процесс. Ранний пик инотропного эффекта ПТГ-рп обеспечивается сАМР-зависимым механизмом, что нельзя сказать о более позднем эффекте, который, по-видимому, не исключает и участие кальций-, калий- и натрий-зависимых

механизмов. В поздние сроки действия гормон активирует также протеинкиназу С, которая способствует дальнейшему проявлению сдвигов в функциональной активности сердца под влиянием ПТГ-рп.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОНКС РА в рамках научного проекта 13-3D045.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тер-Маркосян А.С., Арутюнян К.Р., Адамян С.Г., Абрамян Э.Т., Минасян А.В., Худавердян Д.Н. Кальций-фосфор-регулирующая гормональная система у лиц, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Медицина, наука, образование. 2017, 23: 13-18
2. Arakelyan K.P., Sahakyan Y.S., Hayrapetyan L.R., Khudaverdyan D.N. Ingelman-Sundberd M., Mkrtychyan S., Ter-Markosyan A.S. Calcium regulating peptide hormones and blood electrolytic balance in chronic heart failure. Regulatory Peptides, 2007, 142: 95-100
3. Bansal B., Bansal M., Bajpai P., Garewal H.K. Hypocalcemic cardiomyopathy-different mechanisms in adult and pediatric cases. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2014, 99(8): 2627-2632. doi: 10.1210/jc.2013-3352
4. Brown S.J., Ruppe M.D., Tabatabai L.S. The parathyroid gland and heart disease. Methodist Deakey Cardiovascular Journal, 2017, 13: 49-54
5. Brunner S., Weinberger T., Huber B.C., Segeth A., Zaruba M.M., Theiss H.D. et al. The cardioprotective effects of parathyroid hormone are independent of endogenous granulocyte-colony stimulating factor release. Cardiovascular Research, 2012; 93 (2): 330-339
6. Burggren W.W., Warburton S. Amphibians as Animal Models for Laboratory Research in Physiology. ILAR Journal, 2007; 48, Issue 3: 260-269. https://doi.org/10.1093/ilar.48.3.260
7. Camici M., Galetta F., Franzoni F., Carpi A., Zangeneh F. Vitamin D and heart. Internal and Emergency Medicine, 2013; 8: 5-9. doi: 10.1007/s11739-013-0926-x.
8. Chou C.W., Fang W.-H., Chen Y.Y., Wang C.C., Kao T.W., Wu Ch.J., Chen W.L.. Association between Serum Calcium and Risk of Cardiometabolic Disease among Community-dwelling Adults in Taiwan. Scientific Reports, 2020; 10: N3192. doi: 10.1038/s41598-020-60209-w.
9. Datta T., Przyklenk K., Datta N. Parathyroid Hormone-Related Peptide: A Novel Endocrine Cardioprotective "Conditioning Mimetic", 2017; 22(6): 529-537. doi :org/10.1177/1074248417702976.
10. Fitzpatrick L.A., Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. Current Osteoporosis Reports, 2008; 6: 77-83
11. Gandhi S., Myers R.B. Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure? Heart Fail Rev., 2013; 18(4): 465-73. doi: 10.1007/s10741-012-9336-9
12. Gruson D., Buglioni A., Burnet J.C. PTH: potential role in management of heart failure. Clin. Chim. Acta, 2014, 10 (433): 290-296
13. Jansen J., Gres P., Umschlag C., Heinzl F.R. et al. Parathyroid hormone-related peptide improves contractile function of stunned myocardium in rats and pigs. Am. J. Physiol., Heart and Circulatory Physiology, 2003; 284, 49-55. https://doi.org/10.1152/ajpheart.01037.2001
14. Kazuhide O., Kazuyoshi O., Yoshiharu K., Yoshiyuki F., Kazuhiko U., Masaki Sh., Toru K., Shuichi O., Masahiko K. Parathyroid hormone-related protein is produced in the myocardium and increased in patients with congestive heart failure. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002; 87(10): 4722-4727. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020314
15. Kostyuk P.G., Lukyanetz E.N., Ter-Markosyan A.S. Parathyroid hormone enhances calcium current in snail neurones stimulation of the effect by phorbol esters. Pfluger's Arch., 7, 1992, v. 420, p. 146-152
16. Loncar G., Bozic B., Cvetinovic N., Dungen H., Lainscak M., von Haehling S. et al. Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure. Journal of Endocrinological Investigation, 2017; 40 (3): 297-304
17. Meng F., Wang W., Ma J., Lin B. Parathyroid hormone and risk of heart failure in the general population. A meta-analysis of prospective studies Medicine (Baltimore). 2016, 95(40): e4810. doi: 10.1097/MD.0000000000004810
18. Monego G., Arena V., Pasquini S., Stigliano E., Fiaccavento R., Leone O. et al. Ischemic injury activates PTHrP and PTH1R expression in human ventricular cardiomyocytes. Basic Research in Cardiology, 2009; 104 (4): 427-434. doi: 10.1007/s00395-008-0774-4
19. Olejnickova V., Novakova M., Provaznik I. Isolated heart models: cardiovascular system studies and technological advances. Medical and Biological Engineering and Computing, 2015; 53(7): 669-678. doi: 10.1007/s11517-015-1270-2
20. Ross B.G., Schlutter K.T. Cardiac-specific effects of parathyroid hormone-related peptide: Modification by aging and hypertension. Cardiovascular Research, 2005; 66: 334 - 344
21. Schluter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Cardiovascular Research, 1998; 37: 3734-3741. doi:10.1016/S0008-6363(97)00194-6
22. Smogorzewski M., Zayed M., Zhang Y.B., Roe J., Massry S.G. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. American Journal of Physiology, 1993; 264: 1998-2006
23. Ter-Markosyan A.S., Harutyunyan 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 isolated frog heart. The New Armenian Medical Journal, 2018; 12 (1): 55-64
24. Ter-Markosyan A.S., Harutyunyan K.R., Adamyan S.H., Khudaverdyan D.N. The role of ion channels and second messengers in the 1-34 parathyroid hormone fragment cardiac effects. The FEBS Journal, 2017; 284, suppl. 1 September: 153-154

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՄԵԿՈՒՍԱԳՅՎԱԾ ՍՐՏԻ ՖՈՒԼԿՑԻՈՆԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԿՐԱ ՊԱՐԱԹԻՐԵՆՈՒԴ ԶՈՐՄՈՆ-ԱԶԳԱԿԻՑ ՊՐՈՏԵԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵՆԱԼԻԻՄՍԸ

Հարությունյան Զ.Ռ., Աբրահամյան Յ.Տ., Ադամյան Ա.Մ., Մինասյան Ա.Վ., Խուդավերդյան Դ.Ն., Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս. ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ պարաթիրեոիդ հորմոն-ազգակից պրոտեին, սիրտ, ցԱՄՖ, կալցիում, պրոտեինկինազ C:

Պարաթիրեոիդ հորմոն-ազգակից պրոտեինը (ՊԹՀ-ապ) արտադրվում է կարդիոմիոցիտներով դրանց իշեմիայի, պերֆուզիայի բացակայության, հիպոթիայի, ինչպես նաև սրտամկանի ինֆարկտի և կարդիոմիոպաթիաների դեպքում: Պարաթիրեոիդ հորմոն-ազգակից պրոտեինի ազդեցությունն ուղղված է կարդիոմիոցիտներում հիմնական ազդակների ակտիվացմանը և իշեմիայի ենթարկված սրտի կծկողական գործառույթի պահպանմանը: Մեր կողմից ուսումնասիրվել է մեկուսացված սրտի կծկումների հաճախության և տատանասահմանի փոփոխությունների դինամիկան 10⁻¹⁰ Ս կոնցենտրացիայով ՊԹՀ-աՊ-ի ազդեցությամբ:

Հայտնաբերվել է սրտի վրա երկփուլ դրական ինտորոպ

ազդեցությունը: ՊԹՀ-աՊ-ի ազդեցության բջջային մեխանիզմն ուսումնասիրվել է իոնային անցուղիների և ֆոսֆոդիէսթերազի ու պրոտեինկինազ C-ի շրջափակիչների կիրառմամբ: Հայտնաբերվել է Ca-կախյալ մեխանիզմի մասնակցությունը ՊԹՀ-աՊ-ի թրոստորոպ ազդեցության ընթացքում, որն իրականանում է նատրիում և կալիում իոնների ներգրավմամբ: ՊԹՀ-աՊ-ի «վաղ» դրական ինտորոպ ազդեցությունն ապահովվում է ցԱՄՖ-կախյալ մեխանիզմով, սակայն ոչ ավելի «ուշ» ազդեցության դեպքում, երբ հավանաբար ներգրավված են նաև կալցիում, կալիում և նատրիում-կախյալ մեխանիզմները: Հորմոնի ազդեցության «ուշ» շրջանում ակտիվանում է նաև պրոտեինկինազ C-ն, որը հետագայում հանգեցնում է սրտի ֆունկցիոնալ ակտիվության փոփոխության դրսևորմանը:

SUMMARY

MECHANISM OF ACTION OF PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN ON THE ISOLATED HEART FUNCTIONAL ACTIVITY

Harutunyan K.R., Abrahamyan H.T., Adamyan S.H., Minasyan A.V., Khudaverdyan D.N., Ter-Markosyan A.S.
YSMU, Department of Physiology

Keywords: *parathyroid hormone-related protein, heart, cAMP, calcium, proteinkinase C.*

Parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) is secreted by cardiomyocytes during their ischemia, lack of perfusion, hypoxia, myocardial infarction and cardiomyopathies. Its action is aimed at fundamental signals activation in cardiomyocytes and maintenance of the heart contractile function during ischemia. We studied the dynamics of changes in the amplitude and frequency of the isolated frog heart contractions under the influence of 10^{-10} M PTH-rP. A two-phase positive inotropic effect on the heart was revealed. The cellular mechanism of PTH-rP action was studied

using blockers of ion channels and phosphodiesterase. The participation of the Ca-dependent mechanism in the implementation of the chronotropic action of PTH-rP with the involvement of sodium and potassium ions in this process was revealed. The “early” positive inotropic effect of PTH-rP is provided by cAMP-dependent mechanism, but the later effect of hormone on the heart contraction amplitude does not exclude the participation of calcium-, potassium-, and sodium-dependent mechanisms. Proteinkinase C is also activated in the later stages of the hormone’s action, thus contributing to further effects on the cardiac functional activity.