© Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул, 1998
УДК 612.172:616.61-008.64-036.12-092.9

Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул

МИОКАРД, ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

T.A.Barabanova, N.A.Penchul

MYOCARDIUM, PARATHYROID HORMONE AND CHRONIC RENAL FAILURE

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Целью работы явилось сравнение сократительной активности и ритмоинотропных явлений (лестница Боудича, постстимуляционная потенциация, потенциация покоем) в миокарде крыс трех групп: 1) интактные крысы Вистар; 2) крысы с экспериментальным гиперпаратиреозом; 3) крысы с экспериментальной уремией I и II степени. Полученные данные позволяют полагать: 1) ритмоинотропные явления подвергаются существенным и однонаправленным изменениям в миокарде животных с уремией I и II степени и экспериментальным гиперпаратиреозом; 2) изменение сократимости и переходных процессов при исследовании связи частота—сила в миокарде исследованных групп животных свидетельствует об утечке кальция из терминальных цистерн саркоплазматического ретикулума (СР) и развитии энергетического дефицита; 3) ведущим кардиотоксином при развитии хронической почечной недостаточности является паратиреоидный гормон.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, хроническая почечная недостаточность, ритмоинотропные явления, гипертрофия миокарда.

ABSTRACT

The aim of the study was to compare the contractile activity and rhythmoinotropic phenomena (Boudicha's stairs, poststimulation, potency, potency after rest) in the myocardium in three groups of rats: 1) control Wistar rats, 2) rats with experimental hyperparathyroidism, 3) rats with chronic stage I and II renal failure. The data obtained show: 1) the rhythmoinotropic phenomena undergo essential and identical changes in the myocardium of rats with experimental hyperparathyroidism and experimental uremia, 2) in the myocardium of rats with experimental hyperparathyroidism and chronic renal failure changes in the contractile activity and rhythmoinotropic processes in studying the correlation force — frequency give evidence of calcium leakage from the sarcoplasmic reticulum terminal cisterns and development of energy deficiency, 3) in the presence of chronic renal failure the parathyroid hormone is the main cardiotoxin. Its action is due to the influence on mitochondria.

Key words: parathyroid hormone, chronic renal failure, rhythmoinotropic phenomena, hypertrophy.

ВВЕДЕНИЕ

Сердце является органом-мишенью для паратиреоидного гормона (ПТГ) [11, 15, 23]. Гормон повышает уровень внутриклеточного кальция. Выделен участок молекулы ПТГ 25-34, который ответствен за связывание с рецепторами [22]. Открытые рецепторы ПТГ относятся к новому классу G-протеин связанных рецепторов [12, 19, 24]. Установлено, что ПТГ приводит к образованию инозитолфосфатов и диацилглицеролов [3]. Инозитолтрифосфат (ИЗФ) приводит к быстрому увеличению внутриклеточного кальция, обусловленному высвобождением кальция из ИЗФ-чувствительных клеточных запасов [18]. Кроме того, обнаружены рецепторы ПТГ в сердечных фибробластах, определяющих развитие интермиокардиального фиброза при хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Ведущей в регуляции рецептор-опосредованных эффекторных энзимов признана система G-белков. ПТГ после связывания с рецепторами активирует различные G-протеины, которые в дальнейшем стимулируют различные эффекторные белки [7], в частности, протеины L-каналов кальция в кардиомиоцитах [20, 29]. Действие гормона на миокард может быть опосредованно через: 1) активацию потенциалзави-

симых кальциевых каналов; 2) стимуляцию рецептор-опосредованных каналов; 3) каналов, связанных со вторичными мессенджерами [27]. Наряду с увеличением входа кальция в кардиомиоциты, гормон вызывает кальцийактивируемый выход кальция из саркоплазматического ретикулума (СР). Длительное введение ПТГ in vivo приводит к накоплению кальция в клетках миокарда, которое сопровождается повреждением митохондрий [5] и усилением перекисного окисления [28].

Расширяется круг заболеваний, при которых отмечается увеличение концентрации ПТГ в крови. Общеизвестным является факт развития вторичного гиперпаратиреоза при ХПН у людей и экспериментальной уремии у животных. Уже при нормальном содержании кальция, фосфора и кальцитриола появляется нарушение рецепции (патология рецепторов витамина D [16], кальций-чувствительных рецепторов [6], изменяется их плотность в ткани паращитовидной железы [25]), приводящее к увеличению уровня ПТГ в сыворотке. Есть данные, что ранний гиперпаратиреоз может стимулировать синтез кальцитриола, что временно улучшает состояние [17]. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при различных почечных заболеваниях является мультифакторным: 1) задержка фосфора; 2) уменьшение уровня кальцитриола; 3) гипокальциемия; 4) скелетная резистентность к гиперкальциемическому действию ПТГ; 5) патологическая функция паращитовидных желез [21, 26]. Подводя итог сказанному, можно отметить, что ПТГ, наряду с регулирующим влиянием, оказывает повреждающее действие. При этом создается впечатление, что токсическое действие гормона обусловлено избыточным накоплением кальция в цитоплазме и митохондриях. В первую очередь токсическому действию ПТГ подвергаются клетки тканей, которые до настоящего времени не считались классическими органами-мишенями (кость, почка, эпителий кишечника) — в частности, миокард.

В ответ на патологические воздействия насосная функция миокарда нарушается не сразу. В сердце повреждающие воздействия компенсируются специальной группой механизмов, поддерживающих его функцию в патологических условиях [1]. Наиболее полно реализуется феномен Франка-Старлинга, изменение частоты сердцебиений. Длительное действие повреждающих факторов приводит к морфофункциональной реорганизации всех компонентов сердечной мышцы — адаптации миокарда, универсальным механизмом которой является гипертрофия. Длительное сохранение неблагоприятных условий как при первичном, так и при вторичном гиперпаратиреозе, имеющем место, в частности при развитии ХПН, сопровождается развитием декомпенсации, дезадаптации и феномена сердечной недостаточности [1].

При нарушении систем, регулирующих уровень и кинетику внутриклеточного кальция, может возникать как изменение стационарной связи частота—сила в лестнице Боудича, так и нарушение переходных процессов при отмене стимуляции. Миокарду крыс, в отличие от других видов животных, свойственно уменьшение амплитуды сокращений при увеличении частоты стимуляции, т.е. «отрицательная лестница» [4]. Наличие «отрицательной лестницы» связывают с исключительной ролью СР в электромеханическом сопряжении у крыс. Зависимость силы сокращений от частоты стимуляции в стационарном и переходном режимах определяется поступлением кальция извне и его рециркуляцией во внутриклеточных структурах. Во время возбуждения кальций поступает из внеклеточной среды в продольный СР и саркоплазму, затем из продольного ретикулума перетекает в терминальные цистерны СР [14]. В момент возбуждения кальций выделяется из терминальных цистерн и вместе с медленным внутрь направленным током поступает из внеклеточного пространства, активируя сократительные белки. По-видимому, большая часть кальция, активирующая сократительные белки, высвобождается из терминальных цистерн. Существенно, что для описания переходных процессов необходимо учитывать медленную утечку кальция из терминальных цистерн. Было показано, что крутизна переходных процессов, т. е. быстрота, с которой сокращения достигают стационарного уровня после смены частоты стимуляции, зависит от величины утечки кальция. Крутизна переходных процессов тем больше, чем больше величина утечки. Утечка кальция является главным фактором, который определяет величину сокращения покоя. Под ним понимают такие сокращения, которые возникают в миокарде на первый стимул после относительно длительного прекращения стимуляции [4]. Несмотря на сложность внутриклеточных систем, регулирующих уровень и кинетику внутриклеточного кальция в саркоплазме, ключевую роль в ритмоинотропных отношениях приписывают СР [8, 13]. Наиболее ярким признаком поражения миокарда является подавление лестницы Боудича и, как следствие, нарушение связи «интервал—сила» в стационарном режиме. Второй признак дефекта связи «интервал—сила» состоит в существенном росте диастолического тонуса препаратов при укорочении интервала между стимулами. Третий признак нарушения — уменьшение выраженности постстимуляционной потенциации (разность

между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты стимуляции на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте). Снижение (до подавления) постстимуляционной потенциации (ПСП) свойственно препаратам с очень низкой сократительной функцией.

Целью работы явилось сравнение сократительной активности и ритмоинотропных явлений (лестница Боудича, постстимуляционная потенциация, потенциация покоем) в миокарде крыс трех групп: 1) интактные крысы Вистар; 2) крысы с экспериментальным гиперпаратиреозом; 3) крысы с экспериментальной уремией I и II степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на тонких папиллярных мышцах из правого желудочка сердца крыс. В эксперименте использовались крысы линии Вистар следующих групп: интактные (in vitro); с экспериментальным гиперпаратиреозом, которые получали инъекции ПТГ — 10 ЕД на 200 г массы (in vivo); с билатеральной резекцией $^5/_6$ почечной ткани (хирургическая модель ХПН). Перфузию препарата осуществляли раствором Кребса обычного состава. Одним концом препарат крепили к датчику силы, другим — к задатчику механических деформаций. Стимуляцию осуществляли через широкие платиновые электроды. При изучении связи частота—сила использовали следующий режим стимуляции. Препарат 30 мин «врабатывался» при базовом интервале между стимулами 3 с. После достижения стационарной амплитуды сокращений с базового периода стимуляции переключали стимулятор на новый период стимуляции (1 с) и записывали переходный процесс сокращений, т. е. динамику величин сокращений до достижения нового стационарного уровня. После установления стационарного уровня сокращений при новом периоде стимуляции ступенчато переключали стимулятор на базовый ритм и вновь записывали переходный процесс. Таким образом, осуществляли следующую программу изменения межимпульсного интервала: 3 с—1 с—3 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Действие ПТГ на ритмоинотропные отношения в миокарде интактных крыс. *Действие ПТГ на связь частота—сила.* На рис. 1, а показан переходный процесс в контрольном растворе Кребса. При увеличении частоты стимуляции сила сокращений вначале падает, а потом растет, однако стационарные сокращения при высокой частоте стимуляции не превосходят величину сокращений при базовой частоте. Переходный процесс с хорошо выраженной лестницей Боудича быстрый, его крутизна достаточно велика: требуется всего 8—10 сокращений для достижения стационарного уровня. Не наблюдается рост диастолического напряжения. На рис. 1, б представлен переходный процесс, наблюдаемый на 5-й минуте действия ПТГ (в концентрации 9^{-10} моль/л) в контрольном растворе. При переходе с базового периода стимуляции на период стимуляции с интервалом 1,0 с выраженность лестницы Боудича на фоне ПТГ резко падает: величина стационарной амплитуды сокращений при высокой частоте стимуляции практически

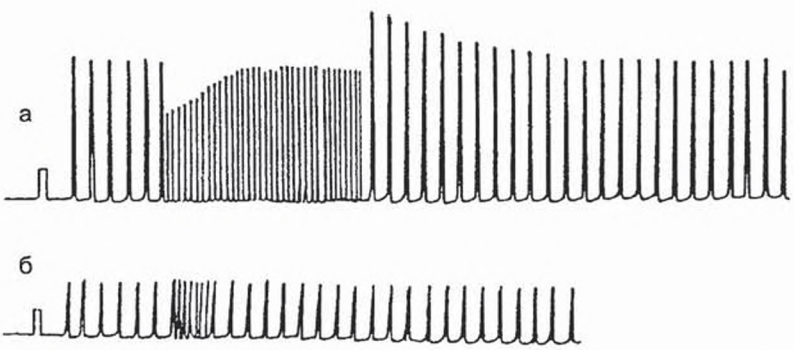

Рис. 1. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции папиллярной мышцы крысы при действии ПТГ.

а — до действия ПТГ; б — 5 мин действия ПТГ.

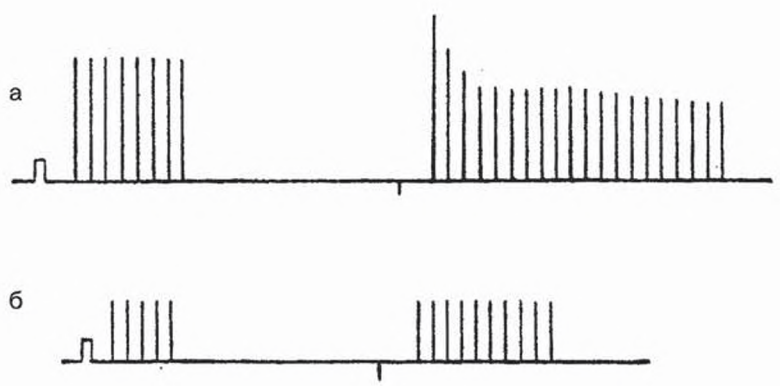

Рис. 2. Действие ПТГ на потенциацию покоем.

а — до действия ПТГ; б — 5 мин действия ПТГ.

равна ее величине на базовой частоте. Рост диастолического тонуса отсутствует.

Действие ПТГ на постстимуляционную потенциацию. В контрольном растворе при переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, наблюдалась ярко выраженная ПСП. На фоне действия ПТГ первое сокращение на базовой частоте после перехода с высокой частоты не изменялось по сравнению с величиной сокращения на базовой частоте до изменения периода стимуляции, т. е. ПСП отсутствует, что указывает на резкое снижение сократительной функции миокарда под влиянием паратиреоидного гормона.

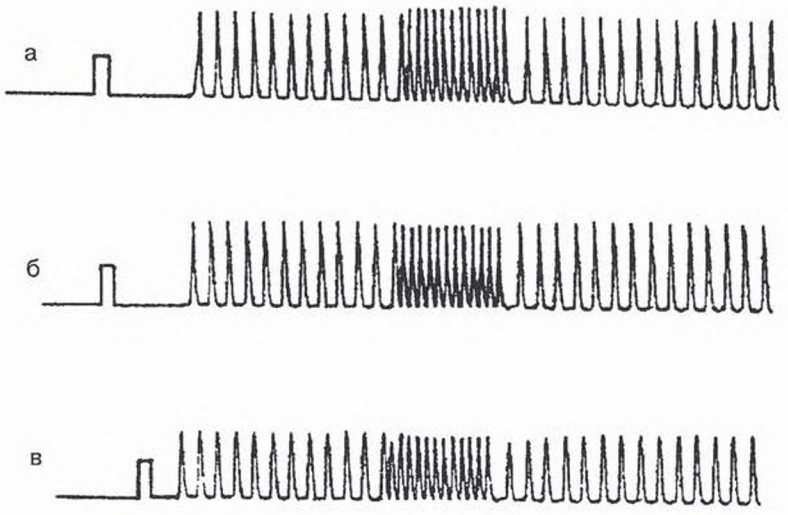

Рис. 3. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции миокарда крыс.

а — 6 дней инъекции ПТГ; б — 7 дней инъекции ПТГ; в — 8 дней инъекции ПТГ.

Действие ПТГ на потенциацию покоем. По методике, описанной ранее, оценивали изменения прироста амплитуды сокращений в лестницах Боудича, получаемых стимуляцией препарата с интервалом между стимулами 3,0 с после 3-минутных интервалов покоя. В контрольном растворе после 3-минутного периода покоя амплитуда первого сокращения составила 136% (рис. 2, а). Добавление ПТГ, вызывая уменьшение силы сокращений, практически подавляло прирост первого после периода покоя сокращения (рис. 2, б). Таким образом, ПТГ снижал или полностью подавлял потенциацию покоем в миокарде крыс.

Ритмоинотропные отношения в миокарде крыс, инъецированных ПТГ. У крыс, инъецированных ПТГ в течение 6 дней, при изменении межимпульсного интервала наблюдался следующий переходный процесс (рис. 3, а). При увеличении частоты стимуляции лестница Боудича не выражена, после каждого сокращения следует небольшое постсокращение, ПСП практически отсутствует. Однако после 3-минутного периода покоя наблюдался прирост первого после периода покоя сокращения по сравнению со стационарной величиной сокращений при базовой частоте 3,0 с до прекращения стимуляции (таблица).

У крыс, инъецированных ПТГ в течение 7 дней, наблюдается переходный процесс, когда при увеличении частоты стимуляции не наблюдается выраженной лестницы Боудича (рис. 3, б), после каждого сокращения наблюдается небольшое постсокращение. Незначительно выражен рост диастолического тонуса. ПСП значительно подавлена, потенциация покоем хорошо выражена. Так, величина первого после 3-минутного периода покоя сокращения на 57% превышает величину стационарного сокращения при базовой частоте до прекращения стимуляции (см. таблицу).

У крыс, инъецированных ПТГ в течение 8 дней, наблюдается переходный процесс, когда при увеличении частоты стимуляции сила сокращений не меняется, т. е. лестница Боудича не выражена (рис. 3, в). Рост диастолического тонуса не наблюдается, ПСП отсутствует. Видно, что после каждого сокращения следует небольшое постсокращение. Потенциация покоем выражена хорошо (см. таблицу).

Полученные результаты показывают, что ритмоинотропные явления (связь частота—сила, ПСП, потенциация покоем) подвергаются существенным однонаправленным изменениям в миокарде крыс при действии паратиреоидного гормона как в опытах in vitro, так и в опытах in vivo.

Ритмоинотропные отношения в миокарде крыс с экспериментальной уремией. Через 7 нед

Потенциация покоем после трех минут паузы ($\bar{X}$±m)

Группы крыс	Амплитуда первого сокращения после паузы, %
Контрольные, n=10	138,0±8,5
Крысы, инъецированные ПТГ:	
в течение 6 дней, n=8	110,0±2,0
в течение 7 дней, n=8	157,9±10,0
в течение 8 дней, n=8	128,0±8,0
ХПН:	
I степени, n=9	136,0±6,0
II степени, n=5	100,0±0

после удаления $^5/_6$ почечной паренхимы, когда уровень мочевины крови крыс колебался в пределах 9,5±0,94—10,7±0,92 ммоль/л и отчетливо выражена гипертрофия миокарда (прирост массы сердца составлял, в среднем, 43%), регистрировалась высокая амплитуда изометрических сокращений — 553±130,4 мг. У контрольных крыс амплитуда изометрических сокращений колебалась в пределах 230±60,3 мг (рис. 4, а). При переходе с базовой частоты стимуляции с межимпульсным интервалом 3,0 с на более высокую — с интервалом 1,0 с у крыс с уремией I степени наблюдается следующий переходный процесс: лестница Боудича выражена недостаточно ярко, сила сокращений монотонно снижается, не достигая стационарного уровня даже на 20-м сокращении. При высокой частоте стимуляции отмечается также наличие диастолического тонуса — отчетливо видна контрактура (рис. 4, б). При переходе с высокой частоты стимуляции на базовую в 60% случаев наблюдается кратковременная ПСП, количественная выраженность которой составляла 135,9±12,4%. После периода покоя во всех опытах наблюдалась потенциация покоем, которая составляла, в среднем, 136,03% (см. таблицу).

По мере роста мочевины крови гипертрофированный миокард характеризовался некоторым снижением амплитуды изометрических сокращений и еще более выраженным нарушением ритмоинотропных отношений. На рис. 4, в видно, что при переходе с базовой частоты стимуляции на более высокую лестница Боудича имеет противоположную направленность: постепенное снижение амплитуды, без выхода на новый стационарный уровень. Переходный период характеризуется постепенным возвращением амплитуды сокращений к исходному — до перехода на высокий ритм сокращений, ПСП отсутствует, потенциация покоем выражена хорошо (см. таблицу).

Развитие уремии II степени (мочевина 12,9±0,9 ммоль/л) характеризуется резким снижением амплитуды изометрических сокращений (117±34,9 мг). При переходе на высокий ритм сокращений регистрируется или еще большее снижение амплитуды сокращений (рис. 4, г), или отсутствие изменения амплитуды сокращений (рис. 4, д). Постстимуляционная потенциация и потенциация покоем не выражены (см. таблицу).

Полученные данные свидетельствуют, что при экспериментальной уремии весь комплекс ритмоинотропных отношений подвергается существенным изменениям, свидетельствующим о повреждении миокарда.

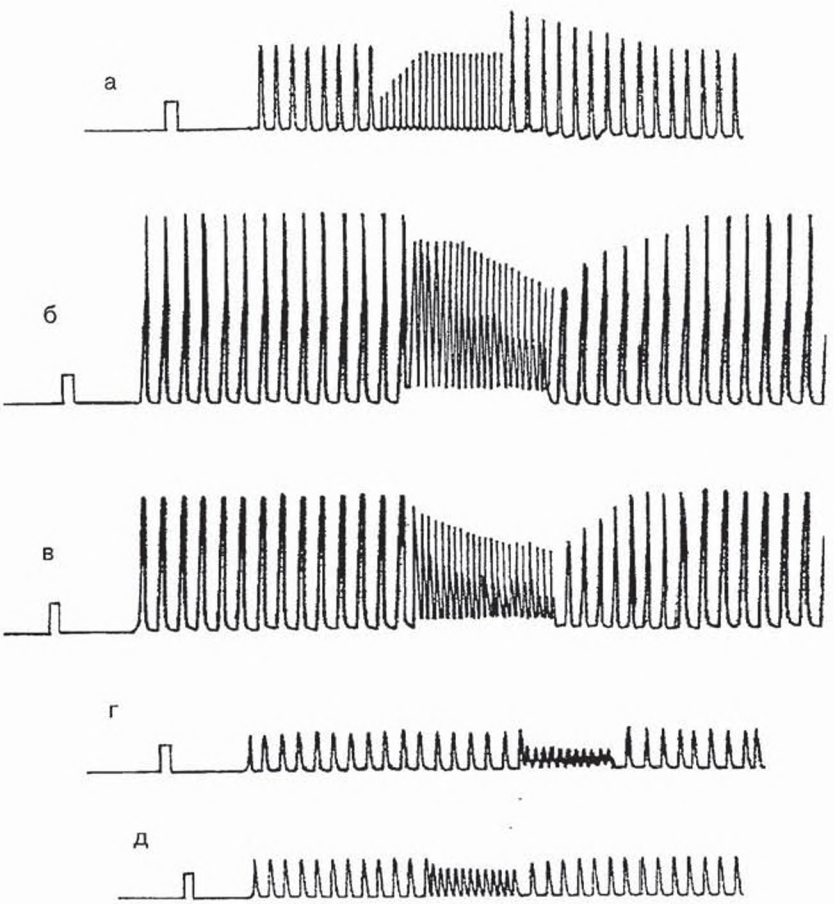

Рис. 4. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции миокарда крыс.

а — контроль; б — ХПН I степени; в — ХПН I степени; г — ХПН II степени; д — ХПН II степени. Объяснение в тексте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Центральным звеном гомеостатической системы регуляции кальция являются паращитовидные железы. Активация паратиреоцитов осуществляется через поверхностные кальцийчувствительные рецепторы. Повреждение этих рецепторов способствует развитию первичного и вторичного (в частности, уремического) гиперпаратиреоза [6]. Обнаруженные нами ритмоинотропные отношения в миокарде контрольных крыс при действии ПТГ (опыты in vitro), крыс с экспериментальным гиперпаратиреозом (in vivo) и крыс с ХПН показали однонаправ-

ленность изменений, свидетельствующих о повреждении миокарда паратиреоидным гормоном. Учитывая, что ключевую роль в ритмоинотропии миокарда выполняет СР [8, 13], можно дать интерпретацию полученных нами данных. Подавление ПСП и ПП свидетельствует о перераспределении кальция между ретикулумом и митохондриями, сопровождающимися утечкой кальция из терминальных цистерн в интервалах между сокращениями. Ярко выраженная потенциация покоем у крыс, инъецированных ПТГ и на I стадии экспериментальной уремии, является следствием усиленного поступления ионов кальция в цитоплазму и к сократительным белкам в период покоя через клеточную мембрану, проницаемость которой значительно увеличена в результате ее деполяризации [1]. Изменение лестницы Боудича при укорочении интервала между стимулами можно связать с повреждением кальцийвысвобождающей функции ретикулума и с уменьшением поглощения кальция ретикулумом при каждом цикле возбуждения. Рост диастолического тонуса обусловлен увеличением частоты стимуляции: кальций, попадающий в саркоплазму, не успевает полностью поглощаться ретикулумом и остается связанным с тропонином. Мы полагаем, что влияние ПТГ как при развитии первичного, так и вторичного гиперпаратиреоза при экспериментальной уремии на ритмоинотропные отношения в миокарде крыс осуществляется через повреждение митохондрий, вызванное избытком поступившего кальция [9]. При гипертрофии миокарда значительно уменьшается скорость и способность СР поглощать и связывать кальций [1]. Этому соответствует замедление АТФазной активности миозина, СР [1].

Следует считать хорошо обоснованным положение о нарушении функции СР при различных формах сердечной недостаточности [1]. В нормальном миокарде переходный процесс составляет, как правило, 20—50 циклов, причем более устойчивым является стационарный уровень при переходе к низкой частоте стимуляции. Новый стационарный уровень устанавливается за меньшее число циклов, чем при переходе к высокой частоте стимуляции. При патологии переходный процесс бывает как очень короткий (2—3 цикла), так и очень длинный. У ряда крыс с ХПН I степени встречается значительное удлинение переходного процесса (см. рис. 4, б, в). У крыс с ХПН II степени переходный процесс практически отсутствует. Известно, что у животных с врожденной кардиомиопатией не обнаружен феномен Боудича (рост силы сокращений с ростом частоты стимуляции), уменьшается или чрезмерно увеличивается устойчивость переходных процессов, скорость изометрического сокращения снижается настолько, что возникает рост диастолического тонуса. При этих перестройках в препаратах с крайне низкой сократимостью при переходе на более высокую частоту стимуляции лестница Боудича оказывается вырожденной, постстимуляционная потенциация практически отсутствует (см. рис. 4, г, д).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ритмоинотропные явления (связь частота—сила) подвергаются существенным и однонаправленным изменениям в миокарде животных с ХПН I и II степени и экспериментальным гиперпаратиреозом.

2. Изменение лестницы Боудича при укорочении интервала между стимулами обусловлено повреждением кальцийвысвобождающей и кальцийпоглощающей функций саркоплазматического ретикулума.

3. Изменение сократимости и переходных процессов при исследовании связи частота—сила в миокарде исследованных групп животных свидетельствует об утечке кальция из терминальных цистерн СР и развитии энергетического дефицита.

4. Все изложенное выше позволяет предположить, что ведущим кардиотоксином при развитии хронической почечной недостаточности является ПТГ (токсическое действие на митохондрии).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мархасин В.С., Изаков В.Я., Шумаков В.И. Электромеханическое сопряжение в клетках миокарда. Сердечная недостаточность как адаптивно-патологическое явление // Физиологические основы нарушения сократительной функции миокарда.—СПб., 1994.—С. 114—223.

2. Amann K., Ritz E., Wiest G. A role of PTH for the activation of cardiac fibroblast in uremia // J. Amer. Soc. Nephrol.—1994.—Vol. 4, № 10.—P. 1814—1819.

3. Berridge M.J. Inositoltriphosphate and diacylglycerol: two interacting second messengers // Ann. Rew. Biochem.—1987.—Vol. 56.—P. 159—193.

4. Bers D.M., Shattock M.J. Cellular calcium extrusion associated with contraction may underlie the negative force frequency relationship in isolated rat ventricular muscle // J. Physiol.—1988.—Vol. 407, № 2.—P. 132.

5. Borgers M., Liuc S. Changes in ultrastructure and calcium distribution in the isolated working heart after ischemia // Amer. J. Pathol.—1987.—Vol. 26, № 1.—P. 92—102.

6. Brown E., Pollak M., Riccardi D. Cloning and chracterisation of an extracellular Ca-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insight into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—№ 9.—P. 1703—1706.

7. Cohen P. Protein phosphorylation and hormone action // J. Proc. Physiol.—1989.—Vol. 25.—P. 1120—1130.

8. Gainullin R.,Saxon M. The content of Ca in the sarcoplasmic reticulum determinates the positive or negative inotropic

effects of ryanodine in rabbit ventricular myocardium // J. mol. cell. Cardiol.—1990.—Vol. 22, № 1.—P. 28—36.

9. Denton R.M., McCormack J.C. Calcium as a second messenger within mitochondria of the heart and other tissues // Ann. Rev. Physiol.—1990.—Vol. 52.—P. 451—466.

10. Dubell W.H., Spurgeon H.A., Lakatta E.G. Sarcoplasmic reticulum calcium can be repleted by electrical stimulation following depletion by ryanodine (abstract) // J. Biophys.—1989.—Vol. 55.—P. 481.

11. Jordan L.R., Dallemagne C.R., Cross R.B. Cardiovascular effects of parathyroid hormone in conscious sheep // J. exp. Physiol.—1991.—Vol. 76.—P. 251—257.

12. Juppner H., Abou Samra A., Freeman M. A G-protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide // Science—1991.—Vol. 254.—P. 1024—1026.

13. Hansford R.G., La, atta E.G. Ryanodine release calcium from sarcoplasmic reticulum in calcium tolerant rat cardiac myocytes // J. Physiol. (Lond.) —1987.—Vol. 390.—P. 453—467.

14. Hiyoamoto H., Racke E. Calcium-induced calcium release at terminal cisternal of skeletal sarcoplasmic reticulum // FEBS Let.—1981—P.235—238.

15. Kishimoto H., Tsumura K., Fujioka S. Effects of PTH-rp on systemic and regional haemodynamics in conscious rats. A comparison with human PTH // Contrib. Nephrol.—1991.—Vol. 90.—P. 72—78.

16. Kumar R. Abnormalities of the vitamin D receptor in uraemia // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11 , Suppl. 3.—P. 6—10.

17. Martinez I., Saracho R., Montenegro J. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, Suppl. 3.—P. 22—28.

18. Monaco M.F., Gershengorn M.C. Subcellular organisation of receptor-mediated phosphoinositide turnover // Endocr. Rev.—1992.—Vol. 13.—P. 707—718.

19. Orloff J.J., Viena P., Schipani E. Human carcinoma cells and normal human keratinocytes express mRNA related to but distinct from human PTH receptor mRNA // J. Bone Mineral Res.—1992.—Vol. 7.—P. 5230a.

20. Rampe O., Lacerda A., Page R. Parathyroid hormone : an endogenous modulator of cardiac calcium channels // Amer. J. Physiol.—1991.—Vol. 261, № 6, Pt.2.—P. 1746—1755.

21. Ritz E., Stefanski A., Rambausek M. The role of the parathyroid glands in the uraemic syndrome // Amer. J. Kidn. Dis.—1995.—Vol. 26, № 5.—P. 808—813.

22. Rizzoli R.E., Somerman M., Murray T.M. Binding of radiodinated parathyroid hormone to cloned bone cells // Endocrin.—1983.—Vol. 113.—P. 1832—1838.

23. Roca Cusachs A., Di Pette D.J., Nickols G.A. Regional and systemic haemodynamic effects of PTH-rp : preservation of cardiac and coronary and renal flow with reduced blood pressure // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1991.—Vol. 90.—P. 72—78.

24. Serge G.V., Drueke T.B., Urena P. Parathyroid hormone receptor // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 6.—P. 593—595.

25. Silver J., MoalemE., Kilav D. New insight into the regulation of PTH synthesis and secretion in cronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, Suppl. 3 —P. 2—5.

26. Slatopolsky E., Delmes J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, Suppl. 3.—P. 130—135.

27. Smogorzewski M. PTH, cronic renal failure and myocardium // Miner. Electrol. Metab.—1995.—Vol. 21.—P. 55—62.

28. Smogorzewski M., Koureta P., Fadda G. et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure // J. Amer. Soc. Nephrol.—1991.—Vol. 1—P. 1162—1168.

29. Smogorzewski M., Zayed M., Zhang Y. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes // Amer. J. Physiol.—1993.—Vol. 264.—P. 2006—2012.