

**ТРУХИН Андрей Николаевич**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и методики обучения биологии Вятского государственного университета (г. Киров). Автор 87 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

**КУНШИН Алексей Александрович**, кандидат биологических наук, главный специалист центра публикационной активности Вятского государственного университета (г. Киров). Автор 32 научных публикаций, в т. ч. одного патента на изобретение

## **АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПО ЭНДОГЕННЫМ МОДУЛЯТОРАМ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТОВ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (часть 1)**

Обобщены данные литературы (главным образом полученные в лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ Вятского государственного гуманитарного университета), указывающие на наличие в сыворотке крови человека и моче эндогенного блокатора и эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов (ЭБМХР и ЭСМХР), влияющих в условиях *in vitro* на эффективность активации М-холинорецепторов (М-ХР) гладких мышц матки, сосудов, трахеи и миокарда. В части 1 обзора основное внимание уделено истории открытия М-холинолитической активности сыворотки крови животных и появлению термина «ЭБМХР», феноменологии ЭБМХР, проявляемой в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс, которые богаты М-холинорецепторами. Сообщается, что проявление ЭБМХР-активности сыворотки крови зависит от кратности ее разведения (она лучше выявляется при разведениях 1:10, 1:50 и 1:100), а относительное содержание ЭБМХР в крови человека зависит от возраста (выше на начальных этапах онтогенеза) и наличия соматической патологии (повышено при ишемической болезни сердца, у части больных – при бронхиальной астме, но снижено при гипертонии III степени). Содержание ЭБМХР не зависит от пола, а у женщин – от этапа репродуктивного процесса и наличия таких акушерских осложнений, как слабость родовой деятельности, угроза преждевременных родов, преэклампсия. Сообщается о поисках аналогов ЭБМХР, среди которых заслуживает внимания лизофосфатидилхолин. Его предложено рассматривать в качестве компонента ЭБМХР. С учетом фактов, представленных в обеих частях обзора, делается вывод о том, что ЭБМХР играет важную роль в организме человека и животных в норме, а его дефицит или избыток может иметь прямое отношение к формированию ряда соматических болезней. Очевидно, что вместе с другими компонентами гуморального звена автономной нервной системы ЭБМХР определяет выраженность парасимпатических влияний на деятельность висцеральных органов.

**Ключевые слова:** ацетилхолин, М-холинорецепторы, эндогенные модуляторы М-холинорецепторов, эндогенные модуляторы альфа- и бета-адренорецепторов, гладкие мышцы, коронарные сосуды, миокард, беременность.

### **1. Введение.**

1.1. История открытия. В 1970 году в статье «Холинолитические свойства сыворотки крови» Н.Д. Звезда и Т.М. Турпаев [1] впер-

вые сообщили о том, что сыворотка крови лягушки проявляет М-холинолитический эффект в опытах с изолированным сердцем лягушки, т. е. блокирует проявление отрицательного

инотропного эффекта ацетилхолина (АХ). В последующем было показано, что в сыворотке крови кролика содержится аналогичный фактор, который по своей природе близок к лизофосфатидилхолину (ЛФХ) [2–4]. Исследования, проводимые в лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ Вятского государственного гуманитарного университета (ВятГГУ), по сути, являются продолжением изучения этого фактора, названного в первой публикации лаборатории по этой проблеме, т. е. в 1996 году, эндогенным блокатором М-холинорецепторов (ЭБМХР) [5].

1.2. Феноменология ЭБМХР. В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс (ПП РМНК) было показано [5–11], что 10-, 50-, 100-, 500-, а в отдельных случаях и  $10^3$ -кратные разведения сыворотки крови человека снижают стимулирующее действие АХ ( $10^{-6}$  г/мл), т. е. снижают М-холинореактивность полосок, а удаление сыворотки сопровождается полным или частичным восстановлением исходной М-холинореактивности тест-объекта, т. е. ПП РМНК. При этом 60-минутное кипячение сыворотки крови сохраняло ее способность проявлять ЭБМХР-активность [6, 11]. Это говорит о том, что данный феномен не связан с наличием в крови ацетилхолинэстеразы.

В опытах с ПП РМНК было также показано [11], что сыворотка крови беременных (38–40 недель) женщин в  $10^3$ - и 500-кратных разведениях не изменяла стимулирующий эффект АХ ( $10^{-6}$  г/мл), а в 100-кратном разведении снижала его, т. е. проявляла ЭБМХР-активность. После 14-суточного хранения при  $t = 4^\circ\text{C}$   $10^3$ -кратное разведение увеличивало стимулирующий эффект АХ ( $10^{-6}$  г/мл), т. е. проявляло М-холиносенсибилизирующее действие, которое можно объяснить наличием в сыворотке эндогенного сенсибилизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР), а 500- и 100-кратные разведения снижали эффективность активации М-ХР, т. е. проявляли ЭБМХР-активность. Это свидетельствует о том, что ЭБМХР (как, вероятно, и ЭСМХР) является стабильным соединением, которое сохраняет свою физиологическую активность

даже после длительного хранения при  $t = 4^\circ\text{C}$ . Основная часть обзора, в основе которого – работы лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ ВятГГУ, посвящена ЭБМХР. В конце статьи представлены отдельные сведения и по ЭСМХР.

**2. Зависимость проявления ЭБМХР-активности сыворотки крови от различных факторов.** Эксперименты показали, что ЭБМХР-активность сыворотки крови, а следовательно, и содержание ЭБМХР зависят от кратности ее разведения [5, 6, 11], возраста исследуемых [11, 12] и наличия соматических заболеваний – ишемической болезни сердца [13–16], бронхиальной астмы [17–19], гипертонической болезни [12, 20] и кислотозависимых заболеваний желудка [21, 22], но не зависят от пола [11, 12, 20], а у женщин не зависят от этапа репродуктивного процесса [6, 11] и наличия таких акушерских осложнений, как угроза преждевременных родов (УПР) [6], слабость родовой деятельности (СРД), преэклампсия, анемия, плацентарная недостаточность [6, 11, 23], хотя изменены при наличии у беременных женщин гипертонической болезни или вегетососудистой дистонии [24]. Рассмотрим эти данные более подробно.

2.1. Кратность разведения. В опытах с ПП РМНК показано [5, 6, 11], что 10-, 50-, 100-, 500- и  $10^3$ -кратные разведения сыворотки крови 18–22-летних мужчин проявляют ЭБМХР-активность в 40, 60, 70, 20 и 10 % опытов соответственно; для небеременных 18–22-летних женщин эти значения составили 40, 60, 60, 38 и 11 % опытов соответственно (в обоих случаях статистически значимо ЭБМХР-активность проявляли разведения 1:100 и 1:500). Показано, что 50-, 100-, 500- и  $10^3$ -кратные разведения сыворотки крови беременных женщин (38–40 недель) проявляли ЭБМХР-активность в 68, 92, 22, 8 % опытов соответственно (статистически значимо – разведение 1:100). Все это указывает на то, что ЭБМХР находится в свободном состоянии, а его содержание в сыворотке крови можно оценивать по ее предельному разведению, при котором наблюдается

ЭБМХР-активность, и по разведениям, при которых снижение реакции на АХ статистически значимо.

2.2. Возраст. В опытах с ПП РМНК показано [11, 12], что содержание ЭБМХР в сыворотке крови у 18–22-летних мужчин ниже, чем у 40–55-летних мужчин (разведение 1:500 проявляло ЭБМХР-активность в 20 и 57 % опытов соответственно). В то же время содержание ЭБМХР в сыворотке крови у 18–22-летних женщин было таким же, как и у 40–55-летних женщин. При исследовании сыворотки крови 6–8-летних детей (мальчики и девочки) и взрослых мужчин и женщин (35–70 лет) показано [17–19], что у детей содержание ЭБМХР выше. Так, у детей ЭБМХР-активность, судя по изменению суммарной сократительной активности (СА) у ПП РМНК, статистически значимо проявляли разведения 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>, а у взрослых – лишь разведения 1:100 и 1:500. Таким образом, содержание ЭБМХР в сыворотке крови человека, вероятнее всего, максимально в период детства и в пожилом возрасте, а минимально – в зрелом возрасте.

2.3. Пол. В опытах с ПП РМНК показано [11], что содержание ЭБМХР в сыворотке крови у 18–22-летних мужчин в сравнении с их сверстницами статистически значимо не отличается, если судить по проценту опытов, в которых наблюдается ЭБМХР-активность сыворотки крови, в т. ч. в разведении 1:50 (60 % опытов у мужчин и 84 % опытов у женщин соответственно), 1:100 (70 и 72,4 %), 1:500 (20 и 17,8 %) и 1:10<sup>3</sup> (10 и 6 %). Не найдено статистически значимых различий и при сравнении ЭБМХР-активности сыворотки крови у 40–55-летних мужчин и 40–55-летних женщин. Действительно, 50-, 100-, 500- и 10<sup>3</sup>-кратные разведения сыворотки крови проявляли ЭБМХР-активность у мужчин в 36, 67, 57 и 33 % опытов соответственно, а у женщин – в 43, 67, 47 и 13 % опытов [11]. В опытах с ПП РМНК и опытах с изолированным сердцем лягушки показано [12, 21], что у 40–55-летних здоровых мужчин и здоровых женщин сыворотка крови статистически значимо

проявляет ЭБМХР-активность в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, т. е. статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не обнаружено. Все это позволяет считать, что содержания ЭБМХР в сыворотке крови человека не зависят от пола.

2.4. Беременность и роды. У женщин содержание ЭБМХР в сыворотке крови не зависит от этапа репродуктивного процесса, в т. ч. от наличия беременности. Так, в опытах с ПП РМНК показано [6, 11], что 50-, 100-, 500- и 10<sup>3</sup>-кратные разведения сыворотки небеременных женщин проявляют ЭБМХР-активность в 60, 60, 38 и 11 % опытов соответственно (в другом исследовании – в 85, 72, 18 и 6 % опытов), у женщин с неосложненным течением беременности на сроке 28–36 недель – в 75, 75, 33 и 25 % опытов соответственно, на сроке 38–40 недель – в 68, 92, 22 и 8 % опытов соответственно, у рожениц (1-й период родов) – в 90, 60, 40 и 20 % соответственно, у родильниц – в 66, 81, 37 и 12 % опытов.

2.5. Акушерские осложнения. В опытах с ПП РМНК показано [6], что 50-, 100-, 500- и 10<sup>3</sup>-кратные разведения сыворотки крови беременных женщин с признаками УПР проявляют ЭБМХР-активность в 75, 75, 25 и 0 % опытов соответственно, т. е. так же, как и сыворотка беременных без УПР (в 75, 75, 33 и 25 % опытов). Это косвенно означает, что при УПР не наблюдается изменений в содержании ЭБМХР. В опытах с ПП РМНК при исследовании 10-, 50-, 100-, 500-, 10<sup>3</sup> и 10<sup>4</sup>-кратных разведений пуповинной крови новорожденных, матери которых имели СРД, либо преэклампсию, либо анемию, либо плацентарную недостаточность, показано [6, 11, 23], что существенных различий с новорожденными от женщин с физиологическим течением беременности и родов по содержанию ЭБМХР нет. Действительно, у последних пуповинная кровь проявляла ЭБМХР-активность в 86, 79, 64, 57, 36 и 14 % опытов соответственно, при СРД – в 60, 83, 83, 42, 33 и 25 % опытов соответственно, при преэклампсии – в 70, 82, 82, 82, 18 и 9 %, при анемии – в 60, 70, 50, 50, 30

и 20 %, а при плацентарной недостаточности – в 90, 90, 70, 50, 30 и 10 % опытов. Все различия с новорожденными от матерей с физиологическим течением беременности и родов были статистически незначимы. В то же время показано [24], что содержание ЭБМХР в сыворотке крови у беременных женщин с гипертонической болезнью (ГБ) снижено, а у женщин с вегето-сосудистой дистонией (ВСД) по гипертоническому типу, наоборот, повышено.

Действительно, в опытах с ПП РМНК установлено, что у женщин с ГБ разведения 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляли ЭБМХР-активность в 60, 30, 20 и 30 % опытов соответственно, в то время как сыворотка крови женщин с неосложненным течением беременности проявляла ее в 86, 55, 27 и 5 % опытов. Статистически значимо ЭБМХР-активность у женщин с ГБ проявляло разведение 1:100, а у здоровых женщин – разведения 1:500 и 1:100. Однако в опытах с изолированным желудочком сердца лягушки, в которых АХ (10<sup>-6</sup> г/мл) проявлял отрицательный инотропный эффект, сыворотка крови женщин с ГБ в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляла ЭБМХР-активность в 100, 100, 80 и 10 % опытов соответственно, в то время как сыворотка крови женщин с неосложненным течением беременности проявляла ее в 96, 96, 50 и 14 % опытов соответственно. Статистически значимо М-холиноблокирующую активность у женщин с ГБ, как и у здоровых женщин, проявляли разведения 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup>. Косвенно это говорит о том, что содержание ЭБМХР у беременных с ГБ такое же, как у женщин с неосложненным течением беременности.

Таким образом, использование двух тест-объектов (миометрий крысы и сердце лягушки) дали неоднозначные результаты при исследовании сыворотки крови женщин с ГБ. Они указывают на возможное снижение содержания ЭБМХР, что можно расценивать как проявление механизма компенсации, направленного на нормализацию артериального давления.

В опытах с ПП РМНК показано [24], что М-холиноблокирующую активность сыворотка крови женщин с ВСД при исследовании разведе-

ний 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляет в 63, 37, 42 и 26 % опытов, в то время как сыворотка крови женщин с неосложненным течением беременности проявляет ее в 86, 55, 27 и 5 % опытов соответственно. Однако статистически значимо ЭБМХР-активность у женщин с ВСД проявляли разведения 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup>, а у здоровых женщин – разведения 1:100 и 1:500. Косвенно это говорит о более высоком содержании ЭБМХР у беременных с ВСД. В опытах на изолированном сердце лягушки, в которых АХ (10<sup>-6</sup> г/мл) проявлял отрицательный инотропный эффект, сыворотка крови женщин с ВСД в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляла ЭБМХР-активность, т. к. блокировала эффект АХ в 100, 95, 63 и 5 % опытов соответственно, в то время как сыворотка крови беременных женщин без ВСД проявляла ее в 96, 96, 50 и 14 % опытов соответственно. Статистически значимо ЭБМХР-активность при ВСД проявляли разведения 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>, а у женщин без ВСД – разведения 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup>. Таким образом, использование двух тест-объектов (миометрий крысы и сердце лягушки) дали однозначные результаты при исследовании сыворотки крови беременных женщин с ВСД, которые указывают на повышенное содержания ЭБМХР. Это можно расценивать как уменьшение влияния вагуса на сердце и сосуды, приводящее к формированию ВСД по гипертоническому типу.

2.6. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). В опытах с ПП РГНК показано [13–15], что у пациентов ИБС в острой стадии (первые сутки после развития инфаркта) содержание ЭБМХР высокое: разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляли ЭБМХР-активность в 80, 90, 40, 40 и 20 % опытов соответственно (в контрольной группе, т. е. в группе здоровых пожилых людей – в 80, 80, 30, 20 и 0 % опытов). Через 1,5–2 месяца после инфаркта (подострая стадия) содержание ЭБМХР оставалось повышенным: ЭБМХР-активность отмечена в 80, 80, 60, 10 и 0 % опытов соответственно. Через 6 месяцев после инфаркта (рубцовая стадия) содержание ЭБМХР также оставалось

повышенным: ЭБМХР-активность выявлялась в 100, 90, 60, 40 и 20 % опытов соответственно. Если же реабилитация происходила с использованием систематических физических тренировок, то имело место снижение содержания ЭБМХР: его активность наблюдалась в 90, 60, 20, 0 и 0 % опытов соответственно.

Таким образом, очевидно, что при ИБС, которая сопровождалась развитием инфаркта миокарда, уровень ЭБМХР повышен, что снижает эффективность парасимпатических воздействий на сердце и коронарные артерии. Повышенное содержание ЭБМХР сохраняется даже через полгода после инфаркта. Однако систематические физические тренировки на этапе реабилитации (посткондиционирования) сопровождаются снижением содержания ЭБМХР.

Содержание ЭБМХР в сыворотке крови здоровых людей и пациентов с ИБС было исследовано и в опытах с циркулярными сегментами коронарной артерии свиньи [16]. Выявлено, что при ИБС у мужчин содержание ЭБМХР в 2 раза выше, чем у их здоровых сверстников, т. к. сыворотка крови мужчин с ИБС полностью снимала способность АХ ( $10^{-5}$  г/мл) дополнительно повышать тонус сегментов, вызванный гиперкалиевым (25 мМ КСl) раствором Кребса. Эта способность у пациентов с ИБС отмечена для разведений сыворотки крови 1:10, 1:50, 1:100, а у здоровых мужчин – лишь для разведений 1:10 и 1:50. Таким образом, результаты исследований, выполненных на циркулярных сегментах коронарной артерии свиньи, совпадают с данными, полученными в опытах с ПП РМНК [13–15]. В целом все это указывает на то, что при ИБС содержание ЭБМХР повышено, а следовательно, снижено влияние АХ на состояние миокарда и коронарные артерии сердца.

2.7. Бронхиальная астма (БА). В опытах на ПП РМНК показано [17–19], что проявление ЭБМХР-активности сыворотки крови у 7–9-летних детей с БА, судя по проценту опытов, в которых отмечена эта активность, было таким же, как и у их сверстников без БА. Действительно, у детей с БА разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляют ЭБМХР-активность в 70, 70,

70, 60 и 70 % опытов соответственно, а у здоровых детей – в 67, 89, 78, 89 и 78 % опытов соответственно.

Однако, судя по статистически значимому проявлению ЭБМХР-активности, т. е. по степени снижения АХ-вызванной сократительной активности ПП РМНК, при БА она характерна для разведений 1:500 и 1:10<sup>4</sup>, в то время как у здоровых детей – для разведений 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>. Это говорит о более низком содержании ЭБМХР при БА у детей, что может быть одной из причин развития БА. Кроме ЭБМХР-активности сыворотки крови в этих исследованиях была оценена и ЭБМХР-активность мочи. Оказалось [17–19], что у детей с БА ЭБМХР-активность мочи была ниже, чем у детей без БА.

Действительно, в опытах с ПП РМНК 10-, 20-, 30-, 40- и 50-кратные разведения мочи детей с БА проявляли ЭБМХР-активность в 70, 70, 60, 60 и 70 % опытов соответственно, т. е. так же, как и моча детей без БА (ЭБМХР-активность наблюдалась в 67, 67, 78, 67 и 67 % опытов соответственно). Однако статистически значимо эту активность у детей с БА проявляло разведение 1:20, а у здоровых детей – разведения 1:10, 1:30, 1:40 и 1:50. Это согласуется с данными, полученными при исследовании сыворотки крови, и говорит о снижении содержания ЭБМХР при БА. Это снижение можно расценивать как одну из причин развития БА, т. к. в этом случае усиливается влияние вагуса на миоциты дыхательных путей.

При исследовании 40–55-летних пациентов с БА в опытах с ПП РМНК установлено, что ЭБМХР-активность сыворотки крови была такой же, как и у их сверстников без БА [17–19]. Действительно, при БА разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляли ЭБМХР-активность в 64, 57, 57, 57 и 57 % опытов соответственно, а при отсутствии БА – в 67, 73, 60, 60 и 60 % опытов. Однако статистически значимо проявление ЭСБАР-активности, судя по интенсивности блокирования эффекта АХ, при БА было характерно для разведений 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup>, а при отсутствии – для разведений 1:100 и 1:500.

Следовательно, у взрослых при БА содержание ЭБМХР может быть повышено, что может рассматриваться как механизм компенсации избыточного влияния вагуса на гладкие мышцы воздухоносных путей. Однако это предположение не подтвердилось в опытах с полосками трахеи коровы [17–19]. В этих опытах тонус полосок, повышенный АХ ( $10^{-6}$  г/мл), снимался под влиянием сыворотки крови. При этом у пациентов с БА релаксирующий эффект разведений 1:50 и 1:500 был ниже, чем у здоровых людей: разведение 1:50 у пациентов с БА снижал АХ-вызванный тонус до 60 % от исходного уровня, а у здоровых – до 16 %; для разведений 1:500 эти значения составили 81,5 и 26 % соответственно. Таким образом, у взрослых БА может протекать как на фоне высокого содержания ЭБМХР (как компенсация избыточного влияния АХ), так и на фоне низкого содержания ЭБМХР, что может быть одной из причин развития БА.

В целом можно заключить, что при БА содержание ЭБМХР в сыворотке крови может быть сниженным (дети, часть взрослых), либо, наоборот, повышенным (часть взрослых). Это, вероятно, отражается на клинической картине БА и указывает на то, что низкое содержание ЭБМХР может быть непосредственной причиной развития этой патологии, а высокое содержание ЭБМХР может способствовать купированию избыточного влияния вагуса на миоциты дыхательных путей, т. е. является механизмом компенсации.

**2.8. Гипертоническая болезнь (ГБ).** При исследовании уровня ЭБМХР у пациентов с ГБ в опытах с ПП РМНК, а также в опытах с изолированным желудочком сердца лягушки показано [12, 20], что ЭБМХР-активность сыворотки крови у здоровых 40–55-летних мужчин и женщин, а также у женщин с ГБ II степени статистически значимо проявляется в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, а при ГБ III степени – лишь в разведении 1:100, что говорит о более низкой ЭБМХР-активности сыворотки крови при ГБ III степени. Таким образом, при ГБ III степени возникают условия для усиления

М-холинергических влияний на сердце, что можно расценивать как механизм компенсации, направленный на нормализацию артериального давления.

**2.9. Кислотозависимые заболевания желудка (КЗЖ).** В опытах с циркулярными полосками желудка крысы показано [21, 22], что тонус, повышенный АХ ( $10^{-6}$  г/мл), статистически значимо и дозозависимо снимается сывороткой крови здоровых людей в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup> (до 16, 33, 72 и 83 % от исходного уровня соответственно), в то время как сыворотка крови пациентов с КЗЖ статистически значимо снижает его лишь в разведении 1:50 и 1:100 (до 16 и 34 % соответственно) и не влияет на тонус в разведениях 1:500 и 1:10<sup>3</sup> (тонус на фоне этих разведений составляет 89 и 99 % от исходного уровня соответственно). Это означает, что содержание ЭБМХР у пациентов с КЗЖ снижено (примерно в 10 раз), что может быть причиной избыточного влияния вагуса на секреторную и моторную функцию желудка. В этих исследованиях показано [21, 22], что 21-дневный курс лечения с использованием питьевой минеральной воды «Нижне-Ивкинская» вызывает положительный лечебный эффект и одновременно восстанавливает содержание ЭБМХР в крови этих пациентов: сыворотка их крови в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup> статистически значимо снижала АХ-вызванный тонус полосок желудка до 30, 36, 51 и 66 % от его исходного уровня соответственно.

**3. Поиск аналогов ЭБМХР.** В опытах с ПП РМНК исследовали влияние на М-холинореактивность 30 различных веществ, использованных при изучении природы эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР). Установлено, что ни одно из 30 исследованных веществ не снижало М-холинореактивность тест-объекта, т. е. не обладало ЭБМХР-активностью [11, 25–27]. Это в полной мере относится и к веществам, повышающим бета-адренореактивность, т. е. к L-гистидину, D-, L-тироzinу, L-триптофану, триметазидину (предукталу) и милдронату [11, 25–27], а также к озону [8], который снижает

бета-адренореактивность миоцитов матки, но не влияет на их М-холинореактивность.

Еще в работе московских физиологов была высказана мысль, что фактор, блокирующий влияние АХ на сердце лягушки и кролика (в нашем понимании – ЭБМХР), по своей природе является лизофосфатидилхолином (ЛФХ) [1–4]. Это было экспериментально проверено и в работах лаборатории [28–33], в которых использовался ЛФХ и фосфатидилхолин, любезно предоставленные Н.В. Проказовой, а также куриный яичный желток как возможный источник ЛФХ [11, 30, 31, 34]. Рассмотрим эти работы более детально.

3.1. М-холиноблокирующие эффекты куриного яичного желтка как источника ЛФХ. В опытах на ПП РМНК установлено [11, 34], что спиртовой раствор яичного желтка (как источника ЛФХ), не влияющий на параметры спонтанной СА тест-объекта, в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и в определенной степени 1:10<sup>3</sup> достоверно снижает М-холинореактивность полосок, в частности уменьшает частоту фазных сокращений (до 46, 59, 74 и 90 % соответственно от значений, наблюдаемых при действии АХ в концентрации 10<sup>-6</sup> г/мл) и суммарную СА (до 43, 56, 85 и 83 % соответственно).

Эти данные, с учетом того, что яичный желток богат ЛФХ [3, 4], подтверждают представление о том, что ЛФХ может быть компонентом ЭБМХР. Данные об М-холиноблокирующем эффекте куриного яичного желтка были подтверждены в аналогичных опытах на ПП РМНК, в которых оценивалась способность гистидина влиять на эффективность активации М-ХР, сниженную яичным желтком [30, 31]. В этих опытах было показано, что куриный яичный желток в разведении 1:100 не влияет на способность АХ (10<sup>-6</sup> г/мл) повышать фазную СА, а разведение 1:50 снижает ее – суммарная СА на его фоне составила лишь 82 % от первоначальной величины. В ряде опытов этот блокирующий эффект 50-кратного разведения яичного желтка наблюдался не в момент его воздействия, а после его удаления, т. е. проявлялся с явлением последствия: в этих условиях

суммарная СА составила 71 % от первоначальной. Оказалось, что гистидин (10<sup>-4</sup> г/мл) не восстанавливал эффективность активации М-ХР, сниженную под влиянием яичного желтка, как это наблюдается при искусственном снижении эффективности активации бета<sub>2</sub>-АР под влиянием яичного желтка.

В опытах с циркулярными полосками желудка крысы показано [28, 29, 34], что тонус, повышенный АХ (10<sup>-6</sup> г/мл), статистически значимо и дозозависимо снижается куриным яичным желтком в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500 (соответственно, до 18, 46 и 68 % от исходного уровня тонуса, вызванного АХ), но не влияет на него в разведении 1:10<sup>3</sup> (97 %). Эти данные также подтверждают представление о том, что ЛФХ может быть компонентом ЭБМХР. В опытах с полосками миокарда правого желудочка крысы показано [30–33], что АХ в концентрации 10<sup>-6</sup> г/мл снижает силу сокращений, вызываемых электростимулами (1 Гц, 5 мс, 20–30 В), т. е. проявляет классический отрицательный инотропный эффект. Он блокируется сывороткой крови небеременных женщин в разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500. Оказалось, что и куриный яичный желток как источник ЛФХ в разведении 1:50 также уменьшает проявление отрицательного инотропного эффекта АХ (10<sup>-6</sup> г/мл). При этом гистидин (10<sup>-4</sup> г/мл) не восстанавливает способность АХ вызывать отрицательный инотропный эффект. В целом эти данные позволяют заключить, что компонентом ЭБМХР действительно может быть ЛФХ, но его влияние не блокируется гистидином.

3.2. М-холиноблокирующие эффекты лизофосфатидилхолина (ЛФХ). В опытах с ПП РМНК показано [30, 31], что ЛФХ (10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup> и 10<sup>-4</sup> г/мл) в отличие от яичного желтка и сыворотки крови не снижает стимулирующее действие АХ (10<sup>-6</sup> г/мл). Это говорит о том, что, вероятнее всего, компонентами ЭБМХР помимо ЛФХ являются еще какие-то другие вещества. В опытах с циркулярными полосками желудка крысы показано [28, 29], что их тонус, повышенный АХ (10<sup>-6</sup> г/мл), не меняется под влиянием ЛФХ в концентрациях 10<sup>-8</sup> и 10<sup>-7</sup> г/мл

(он составляет 113 и 108 % от исходного уровня соответственно). Однако в концентрации  $10^{-6}$  г/мл ЛФХ статистически значимо повышает тонус (до 123 %), а в концентрации  $10^{-4}$  г/мл статистически значимо снижает его (до 78 % от исходного уровня), и это снижение особенно выражено после удаления ЛФХ. Все это означает, что в относительно низких концентрациях ЛФХ может повышать эффективность активации М-ХР, а в более высоких – снижать ее.

В этих опытах также показано, что фосфатидилхолин (ФХ) как предшественник ЛФХ не влияет на эффективность активации М-ХР: на фоне его концентраций, равных  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  г/мл, тонус, вызванный АХ ( $10^{-6}$  г/мл), составил 97, 113, 111 и 97 % от исходного уровня соответственно. Эти данные подтверждают представление о способности ЛФХ в относительно высоких концентрациях снижать эффективность активации М-ХР. С учетом данных литературы [35] о том, что концентрация ЛФХ в сыворотке крови составляет  $7 \times 10^{-4}$  г/мл, результаты исследования указывают на то, что, действительно, за счет наличия ЛФХ в небольших концентрациях может проявляться ЭСМХР-активность, а в высоких концентрациях – ЭБМХР-активность.

В опытах с полосками миокарда правого желудочка крысы показано [30–33], что АХ ( $10^{-6}$  г/мл) снижает силу сокращений, вызываемых электростимулами (1 Гц, 5 мс, 20–30 В), т. е. оказывает отрицательный инотропный эффект. Он блокировался сывороткой крови небеременных женщин в разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500. Оказалось, что ЛФХ в концентрации  $10^{-6}$  г/мл уменьшает проявление отрицательного инотропного эффекта АХ ( $10^{-6}$  г/мл)

в момент воздействия, а в концентрации  $10^{-5}$  г/мл ЛФХ проявляет его преимущественно после удаления. В целом эти данные позволяют заключить, что компонентом ЭБМХР действительно может быть ЛФХ.

Таким образом, результаты исследований подтверждают представления, высказанные сотрудниками лаборатории Т.М. Турпаева [2–4], о том, что фактор, содержащийся в сыворотке крови и проявляющий М-холинотические свойства, по своей природе является ЛФХ. Однако очевидно, что функцию ЭБМХР могут выполнять и другие вещества, содержащиеся в сыворотке крови.

\*\*\*

В части 2 аналитического обзора сообщается об ЭБМХР-активности пуповинной крови, околоплодных вод, мочи, ликвора и слюны человека, о проявлении ЭБМХР-активности сыворотки крови человека на таких тест-объектах, как гладкие мышцы коронарной артерии свиньи, почечной артерии коровы, трахеи коровы и желудка крысы, эндотелий почечной артерии коровы, а также миокард желудочка сердца лягушки и правого желудочка сердца крысы. Там приводятся и многочисленные сведения, доказывающие наличие в сыворотке крови эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР), который наряду с ЭБМХР, а также с эндогенными сенсibilизаторами и эндогенными блокаторами бета-адренорецепторов (ЭСБАР, ЭББАР) и альфа-АР (ЭСААР, ЭБААР) рассматривается в качестве компонента системы эндогенной модуляции деятельности периферических автономных нервных структур, о существовании которой было постулировано ранее [36, 37].

### Список литературы

1. Звездина Н.Д., Турпаев Т.М. Холинотические свойства сыворотки крови // Физиолог. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1970. Т. 56, № 8. С. 1136–1141.
2. Zvezdina N.D., Prokazova N.V., Vaver V.A., Bergelson L.D., Turpaev T.M. Effect of Lysolecithin and Lecithin of Blood Serum on the Sensitivity of Heart to Acetylcholine // Biochem. Pharmacol. 1978. Vol. 27, № 10. P. 2793–2801.

3. Сулова И.В., Коротаева А.А., Проказова Н.В. Изменение параметров равновесного связывания [<sup>3</sup>H]-хинуклидинилбензилата на мембранах предсердия кролика под действием лизофосфатидилхолина // Докл. Акад. наук. 1995. Т. 342, № 2. С. 273–276.
4. Проказова Н.В., Звездина Н.Д., Коротаева А.Л. Влияние лизофосфатидилхолина на передачу трансмембранного сигнала внутрь клетки. Обзор // Биохимия. 1998. Т. 63. Вып. 1. С. 38–46.
5. Циркин В.И., Дворянский С.А., Осокина А.А., Пономарева И.А., Снигирева Н.Л. Способность сыворотки крови человека ингибировать сократительную реакцию миомерия на ацетилхолин // Лекарств. обозрение (Киров). 1996. № 4. С. 49–54.
6. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
7. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А. Физиологические свойства миоцитов артерий и вены пуповины человека и влияние на них сыворотки пуповинной крови // Докл. Акад. наук. 2003. Т. 388, № 3. С. 426–429.
8. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние озона на сократительную активность и хемореактивность продольной мускулатуры рога матки небеременных крыс // Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89, № 4. С. 427–435.
9. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Трухин А.Н. Наличие в крови и ликворе человека эндогенных модуляторов М-холинорецепторов // Вестн. Помор. ун-та. Сер.: Физиолог. и психол.-пед. науки. 2004. № 2(6). С. 22–31.
10. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Макарова И.А., Хлыбова С.В., Дворянский С.А. Влияние эндогенных модуляторов М-холинорецепторов на М-холинореактивность миомерия и миокарда и на вариабельность сердечного ритма // Каз. мед. журн. 2006. Т. 87, № 5. С. 381–383.
11. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров, 2006. 183 с.
12. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. Альфа- и бета-адрено-, М-холиномодулирующая и миоцит-стимулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008. № 2. С. 16–22.
13. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови при остром коронарном инциденте и влияние на нее физических тренировок // Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89, № 5. С. 556–563.
14. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А. Изменение β-адреносенсибилизирующей и М-холиноблокирующей активности сыворотки крови у пожилых людей при остром коронарном инциденте и под влиянием физических тренировок // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2003. Т. 2, № 6. С. 36–43.
15. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Мальчикова С.В., Гуляева С.Ф. Изменение содержания в крови эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности под влиянием физических тренировок у лиц, перенесших инфаркт миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003. Т. 136, № 7. С. 18–22.
16. Чулкина Е.А., Гуляева С.Ф., Циркин В.И., Костяев А.А. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови человека в опытах с кольцевыми сегментами коронарной артерии свиньи // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н.И. Лобачевского. 2014. № 2(1). С. 133–139.
17. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С., Костяев А.А., Куншин А.А., Пенкина Ю.А. β-Адрено- и М-холиномодулирующая активность сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме // Вят. мед. вестн. 2006. № 1. С. 53–65.
18. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. О возможной роли эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. № 5. С. 46–50.
19. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. Изменение β-адрено- и М-холиномодулирующей активности сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 137–140.
20. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю., Пенкина Ю.А. Содержание в сыворотке крови человека эндогенных модуляторов α- и β-адрено и М-холинореактивности при артериальной гипертензии // Вят. мед. вестн. 2008. № 1. С. 33–42.

21. Куншин А.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Трухина С.И., Дворянский С.А., Помаскина Т.В., Гуляева С.Ф., Костяев А.Н. Влияние сыворотки крови человека на М-холино- и альфа- и бета-адренореактивность гладких мышц желудка крысы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3: Биология. 2007. № 3. С. 40–53.
22. Гуляев П.В., Помаскина Т.В., Куншин А.А., Червоткина Л.А., Гуляева С.Ф., Циркин В.И. К механизму действия сульфатно-кальциевой минеральной воды ниже-ивкинская 2К в комплексной терапии кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта // Терапевт. арх. 2008. Т. 80, № 1. С. 23–28.
23. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Утероактивные,  $\beta$ -адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека // Докл. Акад. наук. 2003. Т. 388, № 5. С. 704–707.
24. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Макарова И.А. Влияние сыворотки крови беременных женщин на сократимость и хемореактивность миометрия крысы и миокарда лягушки // Вят. мед. вестн. 2003. № 4. С. 85–92.
25. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Влияние пищевых аминокислот на сократительную способность,  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивность гладких мышц крыс // Вопр. питания. 2008. Т. 77, № 5. С. 26–32.
26. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Исследование влияния 20 аминокислот на  $\beta_2$ -адрено- и  $M_1$ -холинореактивность миометрия крысы // Вят. мед. вестн. 2003. № 4. С. 80–85.
27. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В., Сазанов А.В. Влияние ряда лекарственных веществ на  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивность миометрия крысы // Вят. мед. вестн. 2004. № 1. С. 25–31.
28. Куншин А.А., Циркин В.И., Проказова Н.В. Влияние лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина и куриного яичного желтка на сократительные эффекты ацетилхолина в опытах с гладкими мышцами желудка крысы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 143, № 6. С. 604–607.
29. Куншин А.А., Циркин В.И., Проказова Н.В., Дворянский С.А., Трухина С.И. М-холиномодулирующие свойства сыворотки крови, лизофосфатидилхолина и куриного желтка в опытах с гладкими мышцами желудка крысы // Вят. мед. вестн. 2007. № 2–3. С. 96–101.
30. Торопов А.Л., Коротаева К.Н., Самodelкина Е.О., Циркин В.И., Вязников В.А. Влияние лизофосфатидилхолина на адрено- и М-холинореактивность гладких мышц и миокарда // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клин. медицина. 2010. Т. 8. Вып. 3. С. 18–26.
31. Торопов А.Л., Коротаева К.Н., Самodelкина Е.О., Циркин В.И., Вязников В.А., Проказова Н.В. Влияние лизофосфатидилхолина, яичного желтка и гистидина на адрено- и М-холинореактивность мышц // Вят. мед. вестн. 2010. № 1. С. 69–75.
32. Коротаева К.Н., Циркин В.И. Влияние лизофосфатидилхолина и яичного желтка на амплитуду вызванных сокращений миокарда крысы // Вестн. Нижегород. гос. ун-та им. Н.И. Лобачевского. 2011. № 1. С. 110–116.
33. Коротаева К.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки небеременных женщин и лизофосфатидилхолина на эффективность активации М-холинорецепторов миокарда крысы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3: Биология. 2011. Вып. 3. С. 57–65.
34. Куншин А.А., Кононова Т.Н., Циркин В.И. Куриный яичный желток снижает М-холинореактивность гладких мышц желудка и матки // Парентеральное и энтеральное питание: тез. докл. IX Междунар. конгр. М., 2005.
35. Ушкалова В.Н., Ионидис Н.В., Кадочникова Г.Д., Деева З.М. Контроль перекисного окисления липидов. Новосибирск, 1993. 182 с.
36. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур // Докл. Акад. наук. 2002. Т. 383, № 5. С. 698–701.
37. Сизова Е.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Гипотеза о системе эндогенной модуляции деятельности периферических автономных нервных структур // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3: Биология. 2004. Вып. 2. С. 40–46.

### References

1. Zvezdina N.D., Turpaev T.M. Kholinoliticheskie svoystva syvorotki krovi [Cholinolytic Properties of Blood Serum]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*, 1970, vol. 56, no. 8, pp. 1136–1141.

2. Zvezdina N.D., Prokazova N.V., Vaver V.A., Bergelson L.D., Turpaev T.M. Effect of Lysolecithin and Lecithin of Blood Serum on the Sensitivity of Heart to Acetylcholine. *Biochem. Pharmacol.*, 1978, vol. 27, no. 10, pp. 2793–2801.
3. Suslova I.V., Korotaeva A.A., Prokazova N.V. Izmenenie parametrov ravnovesnogo svyazyvaniya [<sup>3</sup>N]-khinuklidinilbenzilata na membranakh predserdiya krolika pod deystviem lizofosfatidilkholina [Changes in the Equilibrium Binding of 3-Quinuclidinyl Benzilate on Rabbit Atrial Membranes on Exposure to Lysophosphatidylcholine]. *Doklady Akademii nauk*, 1995, vol. 342, no. 2, pp. 273–276.
4. Prokazova N.V., Zvezdina N.D., Korotaeva A.L. Vliyanie lizofosfatidilkholina na peredachu transmembrannogo signala vnutr' kletki. Obzor [Effect of Lysophosphatidylcholine on the Transfer of Transmembrane Signal into the Cell. Overview]. *Biokhimiya*, 1998, vol. 63, no. 1, pp. 38–46.
5. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Osokina A.A., Ponomareva I.A., Snigireva N.L. Sposobnost' syvorotki krovi cheloveka ingibirovat' sokratitel'nyuyu reaktsiyu miometriya na atsetilkholin [The Ability of Human Serum to Inhibit Contractile Response of Myometrium to Acetylcholine]. *Lekarstvennoe obozrenie (Kirov)*, 1996, no. 4, pp. 49–54.
6. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. *Sokratitel'naya deyatel'nost' matki (mekhanizmy regulyatsii)* [Uterine Activity (Regulation Mechanisms)]. Kirov, 1997. 270 p.
7. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sazanova M.L., Dvoryanskiy S.A. Fiziologicheskie svoystva miotsitov arteriy i veny pupoviny cheloveka i vliyanie na nikh syvorotki pupovinnoy krovi [Human Umbilical Artery and Vein Myocyte Physiological Properties and Umbilical Blood Serum Influence on Them]. *Doklady Akademii nauk*, 2003, vol. 388, no. 3, pp. 426–429.
8. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Vliyanie ozona na sokratitel'nyuyu aktivnost' i khemoreaktivnost' prodol'noy muskulatury roga matki neberemennykh kryss [Effect of Ozone Exposure on Contractile Activity and Chemoreactivity of Uterus Horns Longitudinal Muscles of Nonpregnant Rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2003, vol. 89, no. 4, pp. 427–435.
9. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Trukhin A.N. Nalichie v krovi i likvore cheloveka endogennykh modulyatorov M-kholinoretseptorov [The Presence of Endogenous Modulators of M-Cholinergic Receptors in the Human Blood and Cerebrospinal Fluid]. *Vestnik Pomorskogo universiteta. Ser.: Fiziologicheskie i psikhologo-pedagogicheskie nauki*, 2004, no. 2(6), pp. 22–31.
10. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Makarova I.A., Khlybova S.V., Dvoryanskiy S.A. Vliyanie endogennykh modulyatorov M-kholinoretseptorov na M-kholinoreaktivnost' miometriya i miokarda i na variabel'nost' serdechnogo ritma [The Effect of Endogenous Modulators of M-Cholinergic Receptors on M-Cholinergic Reactivity of Myometrium and Myocardium on Heart Rate Variability]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2006, vol. 87, no. 5, pp. 381–383.
11. Sizova E.N., Tsirkin V.I. *Fiziologicheskaya kharakteristika endogennykh modulyatorov β-adreno- i M-kholinoreaktivnosti* [Physiological Characteristics of Endogenous Modulators of β-Adrenergic and M-Cholinergic Reactivity]. Kirov, 2006. 183 p.
12. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu. α- i β-adreno-, M-kholinomoduliruyushchaya i miotsit-stimuliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi pri arterial'noy gipertenzii [Alpha- and Beta-Adreno-, M-Cholinomodulating and Myocyte-Stimulating Serum Activity in Arterial Hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2008, no. 2, pp. 16–22.
13. Mal'chikova S.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I., Gulyaeva S.F., Trukhin A.N. M-kholinoblokiruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi pri ostrom koronarnom intsidente i vliyanie na nee fizicheskikh trenirovok [M-Cholinoblocking Activity of Blood Serum in Acute Coronary Events and the Effect of Physical Training]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2003, vol. 89, no. 5, pp. 556–563.
14. Mal'chikova S.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I., Gulyaeva S.F., Trukhin A.N., Vedernikov V.A. Izmenenie β-adrenosensibiliziruyushchey i M-kholinoblokiruyushchey aktivnosti syvorotki krovi u pozhilykh lyudey pri ostrom koronarnom intsidente i pod vliyaniem fizicheskikh trenirovok [Changes in Beta-Adrenosensitizing and M-Cholinoblocking Activity of Blood Serum in Older Adults at Acute Coronary Event and Under the Influence of Physical Training]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2003, vol. 2, no. 6, pp. 36–43.
15. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Mal'chikova S.V., Gulyaeva S.F. Izmenenie sodержaniya v krovi endogennykh modulyatorov β-adreno- i M-kholinoreaktivnosti pod vliyaniem fizicheskikh trenirovok u lits, perenesshikh infarkt miokarda [Changes in Blood Levels of Endogenous Modulators of Beta-Adrenergic and M-Cholinergic Reactivity as a Result of Physical Training in Patients with the History of Myocardial Infarction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2003, vol. 136, no. 7, pp. 18–22.

16. Chulkina E.A., Gulyaeva S.F., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. M-kholinoblokiruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi cheloveka v opytakh s kol'tsevymi segmentami koronarnoy arterii svin'i [M-Cholinoblocker Activity of Human Blood Serum in the Experiments with Porcine Coronary Artery Ring Segments]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*, 2014, no. 2(1), pp. 133–139.

17. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S., Kostyaev A.A., Kunshin A.A., Penkina Yu.A.  $\beta$ -Adreno- i M-kholinomoduliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi i mochi pri bronkhial'noy astme [Beta-Adrenergic and M-Cholinomodulating Activity of Blood and Urine Serum in Bronchial Asthma]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2006, no. 1, pp. 53–65.

18. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S. O vozmozhnoy roli endogennykh modulyatorov  $\beta$ -adreno- i M-kholinoreaktivnosti v patogeneze bronkhial'noy astmy [About the Possible Role of Endogenous Modulators of  $\beta$ -Adrenoreactivity and M-Cholinoreactivity in the Pathogenesis of Asthma]. *Pul'monologiya*, 2007, no. 5, pp. 46–50.

19. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S. Changes in the  $\beta$ -Adrenergic and M-Cholinergic Modulating Activities of the Blood Serum and Urine in Bronchial Asthma. *Human Physiology*, 2008, vol. 34, no. 3, pp. 384–387.

20. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu., Penkina Yu.A. Soderzhanie v syvorotke krovi cheloveka endogennykh modulyatorov  $\alpha$ - i  $\beta$ -adreno i M-kholinoreaktivnosti pri arterial'noy gipertenzii [The Human Blood Serum Level of Endogenous Modulators of Alpha- and Beta-Adrenergic and M-Cholinergic Reactivity at Hypertension]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2008, no. 1, pp. 33–42.

21. Kunshin A.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Dvoryanskiy S.A., Pomaskina T.V., Gulyaeva S.F., Kostyaev A.N. Vliyaniye syvorotki krovi cheloveka na M-kholino- i  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenoreaktivnost' gladkikh myshts zheludka krysy [Influence of Human Blood Serum on M-Cholino- and Alpha- and Beta-Adrenoreactivity of Rat Stomach Smooth Muscles]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3: Biologiya*, 2007, no. 3, pp. 40–53.

22. Gulyaev P.V., Pomaskina T.V., Kunshin A.A., Chervotkina L.A., Gulyaeva S.F., Tsirkin V.I. K mekhanizmu deystviya sul'fatno-kal'tsievoy mineral'noy vody nizhne-ivkinskaya 2K v kompleksnoy terapii kislotozavisimyykh zabolevaniy pishchevaritel'nogo trakta [Mechanism of Action of Nizhne-Ivkinskaya 2k Sulfate-Calcium Mineral Water in Combined Treatment of Acid-Dependent Gastrointestinal Diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2008, vol. 80, no. 1, pp. 23–28.

23. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sazanova M.L., Dvoryanskiy S.A., Khlybova S.V. Uteroaktivnyye,  $\beta$ -adrenomoduliruyushchie i M-kholinomoduliruyushchie svoystva syvorotki pupovinnoy krovi cheloveka [Uteroactive, Beta-Adrenomodulatory and M-Cholinomodulatory Properties of Human Umbilical Blood Serum]. *Doklady Akademii nauk*, 2003, vol. 388, no. 5, pp. 704–707.

24. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvoryanskiy S.A., Makarova I.A. Vliyaniye syvorotki krovi beremennykh zhenshchin na sokratimost' i khemoreaktivnost' miometriya krysy i miokarda lyagushki [The Effect of Blood Serum of Pregnant Women on the Contractility and Chemoreactivity of Rat Myometrium and Frog Myocardium]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2003, no. 4, pp. 85–92.

25. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V. Vliyaniye pishchevykh aminokislot na sokratitel'nyuyu sposobnost',  $\beta$ -adreno- i M-kholinoreaktivnost' gladkikh myshts krysy [Influence of Alimentary Amino Acids on Contractility, Beta-Adrenergic and M-Cholinergic Reactivity of Smooth Muscles]. *Voprosy pitaniya*, 2008, vol. 77, no. 5, pp. 26–32.

26. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V. Issledovanie vliyaniya 20 aminokislot na  $\beta$ 2-adreno- i M1-kholinoreaktivnost' miometriya krysy [Research into the Effect of 20 Amino Acids on Beta2-Adrenergic and M1-Cholinergic Reactivity of Rat Myometrium]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2003, no. 4, pp. 80–85.

27. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V., Sazanov A.V. Vliyaniye ryada lekarstvennykh veshchestv na  $\beta$ -adreno- i M-kholinoreaktivnost' miometriya krysy [The Impact of Some Drugs on Beta-Adrenergic and M-Cholinergic Reactivity of Rat Myometrium]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2004, no. 1, pp. 25–31.

28. Kunshin A.A., Tsirkin V.I., Prokazova N.V. Influence of Lysophosphatidylcholine, Phosphatidylcholine, and Hen Egg Yolk on Contractile Effects of Acetylcholine on Smooth Muscles of Rat Stomach. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2007, vol. 143, no. 6, pp. 663–666.

29. Kunshin A.A., Tsirkin V.I., Prokazova N.V., Dvoryanskiy S.A., Trukhina S.I. M-kholinomoduliruyushchie svoystva syvorotki krovi, lizofosfatidilkholina i kurinogo zheltka v opytakh s gladkimi myshtsami zheludka krysy [M-Cholinomodulatory Properties of Blood Serum, Lysophosphatidylcholine and Chicken Egg Yolk in Experiments with Rat Stomach Smooth Muscles]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2007, no. 2–3, pp. 96–101.

30. Toropov A.L., Korotaeva K.N., Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A. Vliyanie lizofosfatidilkholina na adreno- i M-kholinoreaktivnost' gladkikh myshts i miokarda [Influence of Lysophosphatidylcholine on Adreno- and M-Cholinoreactivity of Smooth Muscle and Myocardium]. *Vestnik Novosibskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, vol. 8, no. 3, pp. 18–26.

31. Toropov A.L., Korotaeva K.N., Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A., Prokazova N.V. Vliyanie lizofosfatidilkholina, yaichnogo zheltka i gistidina na adreno- i M-kholinoreaktivnost' myshts [Influence of Lysophosphatidylcholine, Egg Yolk and Histidine on Adreno- and M-Cholinoreactivity of Muscle]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2010, no. 1, pp. 69–75.

32. Korotaeva K.N., Tsirkin V.I. Vliyanie lizofosfatidilkholina i yaichnogo zheltka na amplitudu vyzvannykh sokrashcheniy miokarda krysy [The Effect of Lysophosphatidylcholine and Egg Yolk on the Amplitude of Induced Contractions in Rat Myocardium]. *Vestnik Nizhegorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*, 2011, no. 1, pp. 110–116.

33. Korotaeva K.N., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Vliyanie syvorotki neberemennykh zhenshchin i lizofosfatidilkholina na effektivnost' aktivatsii M-kholinoretseptorov miokarda krysy [Influence of Nonpregnant Women Blood Serum and Lysophosphatidylcholine on Efficiency of Activation of Rat Myocardium M-Cholinoreactivity]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3: Biologiya*, 2011, no. 3, pp. 57–65.

34. Kunshin A.A., Kononova T.N., Tsirkin V.I. Kurinyy yaichnyy zheltok snizhaet M-kholinoreaktivnost' gladkikh myshts zheludka i matki [Chicken Egg Yolk Reduces M-Cholinergic Reactivity of Stomach and Uterine Smooth Muscles]. *Parenteral'noe i enteral'noe pitaniye: tez. dokl. IX Mezhdunar. kongr.* [Parenteral and Enteral Nutrition: Outline Reports 9th Int. Congr.]. Moscow, 2005.

35. Ushkalova V.N., Ionidis N.V., Kadochnikova G.D., Deeva Z.M. *Kontrol' perekisnogo okisleniya lipidov* [Control of Lipid Peroxidation]. Novosibirsk, 1993. 182 p.

36. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Dvoryanskiy S.A., Sazanova M.L. Sistema endogennoy modulyatsii, reguliruyushchaya deyatel'nost' perifericheskikh avtonomnykh nervnykh struktur [Endogenous Modulation System Regulating the Activity of Peripheral Autonomic Nervous Structures]. *Doklady Akademii nauk*, 2002, vol. 383, no. 5, pp. 698–701.

37. Sizova E.N., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Sazanova M.L. Gipoteza o sisteme endogennoy modulyatsii deyatel'nosti perifericheskikh avtonomnykh nervnykh struktur [Hypothesis About the System of Endogenic Modulation of Activity of Peripheral Autonomic Nervous Structures]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3: Biologiya*, 2004, no. 2, pp. 40–46.

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.37

**Andrey N. Trukhin**

Vyatka State Humanities University  
26 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610002, Russian Federation;  
e-mail: trukhinandrey@rambler.ru

**Aleksey A. Kunshin**

Vyatka State Humanities University  
26 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610002, Russian Federation;  
e-mail: tabyss@bk.ru

## **ANALYTICAL SURVEY OF ENDOGENOUS MODULATORS OF M-CHOLINERGIC RECEPTORS AS COMPONENTS OF THE HUMORAL ARM OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (Part 1)**

This paper summarizes the available data in scientific literature (mainly obtained in the Laboratory of Muscle and Bioactive Substance Physiology, Vyatka State Humanities University) indicating the presence in human urine and serum of the endogenous blocker and endogenous sensitizer of M-cholinergic receptors (EBMChR and ESMChR) affecting *in vitro* the activation efficiency of M-cholinergic receptors (MChR)

of uterine smooth muscles, blood vessels, trachea, and myocardium. Part 1 of the survey focuses on the history of the discovery of M-cholinolytic activity of animal blood serum and the emergence of the term *EBMChR*, as well as EBMChR phenomenology exhibited through experiments with longitudinal stripes of nonpregnant rat uterine horns. It is indicated that the manifestation of blood serum EBMChR activity depends on its dilution factor (it is best detected at 1:10, 1:50 and 1:100 dilutions), while the relative content of EBMChR in human blood depends on the age (being higher at the initial stages of ontogenesis) and presence of somatic diseases (being increased at coronary heart disease and, in some patients, at bronchial asthma, but reduced at stage 3 hypertension). EBMChR content does not depend on sex and in women on the stage of their reproductive process or such obstetric complications as uterine inertia, threatened premature delivery, and pre-eclampsia. Scientists have been searching for EBMChR analogs, lysophosphatidylcholine being especially noteworthy, and suggest considering it as EBMChR component. On the basis of the facts presented in both parts of our survey, we make a conclusion that EBMChR plays an important role in a healthy human and animal body, while its deficiency or excess can be directly linked to the formation of a number of somatic diseases. It is clear that, together with other components of the humoral arm of the autonomic nervous system, EBMChR determines the degree of parasympathetic effects on visceral organs.

**Keywords:** *acetylcholine, M-cholinergic receptors, endogenous modulators of M-cholinergic receptors, endogenous modulators of alpha- and beta-adrenergic receptors, smooth muscles, coronary vessels, myocardium, pregnancy.*

*Контактная информация:*

Трухин Андрей Николаевич

*адрес:* 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36;

*e-mail:* trukhinandrey@rambler.ru

Куншин Алексей Александрович

*адрес:* 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36;

*e-mail:* tabyss@bk.ru