

**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПО ЭНДОГЕННЫМ МОДУЛЯТОРАМ
М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТАМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА
АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (часть 2)**

А.Н. Трухин, А.А. Куншин**

*Вятский государственный университет (г. Киров)

Обобщены данные литературы (главным образом, полученные в научно-исследовательской лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ Вятского государственного университета), указывающие на наличие в сыворотке крови и моче человека эндогенного блокатора и эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов (ЭБМХР и ЭСМХР). В части 2 обзора сообщается о способности сыворотки крови (в определенных разведениях) за счет наличия ЭБМХР неселективно снижать эффективность активации М-холинорецепторов (М-ХР), в том числе M_1 -, M_2 -, M_3 - и M_4 -ХР гладких мышц матки, сосудов, трахеи и миокарда. Помимо ЭБМХР сыворотка крови содержит и ЭСМХР, за счет которого повышается эффективность активации М-ХР клеток. Не исключено, что компонентом ЭБМХР является лизофосфатидилхолин (ЛФХ), а компонентами ЭСМХР – ЛФХ и фосфатидилхолин. Вероятность проявления ЭБМХР- и ЭСМХР-активности сыворотки крови зависит от кратности разведения (для ЭБМХР-активности она выше для разведений 1:10, 1:50, 1:100, для ЭСМХР – для разведений 1:500, 1:10³ и 1:10⁴). Показано, что эффект ЭБМХР проявляется в течение длительного времени (до 100 мин) при непрерывном воздействии сыворотки крови на тест-объект. Сведения об ЭСМХР пока малочисленны. Но в целом можно утверждать, что ЭБМХР и, вероятно, ЭСМХР играют важную роль в организме человека и животных, в том числе как компоненты гуморального звена автономной нервной системы, в которое также входят эндогенные модуляторы эффективности активации бета- и альфа-адренорецепторов (АР), в частности эндогенные сенсibilизаторы бета-АР и альфа-АР (ЭСБАР и ЭСААР) и эндогенные блокаторы АР (ЭББАР и ЭБААР).

Ключевые слова: *эндогенные модуляторы М-холинорецепторов, эндогенные модуляторы альфа- и бета-адренорецепторов, автономная нервная система.*

В части 1 аналитического обзора в трех разделах сообщалось об открытии в лаборатории академика Т.М. Турпаева способности сыворотки крови лягушки и кролика прояв-

лять М-холинолитический эффект в опытах с изолированным сердцем лягушки, который, по мнению авторов, по своей природе близок к эффекту ЛФХ [1–4]. В последующем это было

Ответственный за переписку: Трухин Андрей Николаевич, адрес: 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36; e-mail: trukhinandrey@rambler.ru

подтверждено и в научно-исследовательской лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ Вятского государственного университета (ВятГУ), а фактор, оказывающий М-холинолитический эффект, предложено называть ЭБМХР [5, 6]. В части 1 обзора основное внимание уделено феноменологии ЭБМХР, выявляемой в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс (ПП РМНК) – удобным для идентификации ЭБМХР и ЭСМХР тест-объектом, в том числе в связи с наличием в нем М-ХР. Детально сообщалось о зависимости проявления ЭБМХР-активности сыворотки крови от кратности ее разведения, об относительном содержании ЭБМХР в сыворотке крови человека в зависимости от возраста, наличия соматической патологии, а у женщин – от наличия беременности и ряда акушерских осложнений. Сообщалось о поисках аналогов ЭБМХР, которые позволили заключить, что одним (но не единственным) из его компонентов является ЛФХ. В части 2 (разд. 4–7) сообщается об ЭБМХР-активности других жидких сред человека, о проявлении ЭБМХР-активности сыворотки крови человека на различных тест-объектах, а также о наличии в сыворотке крови человека ЭСМХР, способного, в отличие от ЭБМХР, не снижать, а усиливать эффективность активации М-ХР.

4. ЭБМХР-активность других жидких сред организма

4.1. Пуповинная кровь. В опытах с ПП РМНК установлено [6–8], что 10-, 50-, 100-, 500- и 10³-кратные разведения сыворотки пуповинной крови детей, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и родов, способны проявлять ЭБМХР-активность соответственно в 86, 79, 64, 57 и 36 % опытов. Подобные значения получены при исследовании сыворотки крови роженицы, взятой в I периоде родов: ЭБМХР-активность наблюдалась соответственно в 63, 90, 60, 40 и 20 % опытов. При этом статистически значимых различий между сывороткой пуповинной крови и венозной крови матери не выявлено. Это позволяет

утверждать, что сыворотками пуповинной крови содержит ЭБМХР, а его содержание в ней не меньше, чем в сыворотке венозной крови матери.

4.2. Околоплодные воды. В опытах с ПП РМНК установлено [6, 7], что околоплодные воды в 10-, 50-, 100-, 500- и 10³-кратных разведениях проявляют М-холиноблокирующий эффект соответственно в 50, 38, 0, 0 и 0 % опытов. Это явно меньше, чем у сыворотки крови рожениц, полученной в I периоде родов, у которой такая активность отмечена соответственно в 63, 90, 60, 40 и 20 % опытов. Таким образом, околоплодные воды содержат ЭБМХР, но в меньших концентрациях, чем сыворотка крови.

4.3. Моча. В опытах с ПП РМНК установлено [6, 7], что 10-, 50-, 100-, 500- и 10³-кратные разведения мочи беременных женщин (28–36 нед.) проявляют М-холиноблокирующий эффект соответственно в 67, 60, 10, 0 и 0 % опытов. Это явно меньше, чем у сыворотки крови беременных женщин (28–36 нед.), у которой ЭБМХР-активность отмечена соответственно в 50, 75, 75, 32 и 25 % опытов. Таким образом, моча содержит ЭБМХР, но в меньших концентрациях, чем сыворотка крови. Данные, указывающие на наличие ЭБМХР в моче, получены и в опытах с циркулярными полосками трахеи коров [7, 9]: 100-кратное разведение мочи небеременных женщин снижало тонус полосок, вызванный ацетилхолином (АХ) (10⁻⁶ г/мл).

В опытах с ПП РМНК показано [9–12], что моча 6–9-летних детей проявляет ЭБМХР-активность. Для 10-, 20-, 30-, 40- и 50-кратных разведений мочи здоровых 6–9-летних детей она отмечена соответственно в 67, 67, 78, 67 и 67 % опытов. Более детальное изучение ЭБМХР-активности мочи 6–8-летних мальчиков и девочек выявило следующие закономерности [12]. В частности, у девочек содержание ЭБМХР в моче было выше, чем у мальчиков, так как ЭБМХР-активность разведений мочи 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50 у девочек наблюдалась соответственно в 79, 55, 42, 23 и 23 %

опытов, а у мальчиков – соответственно в 57, 44, 24, 13 и 6 % опытов. Содержание ЭБМХР в моче было выше у детей с высоким уровнем адаптации к школе, который определяли по методике Н.Г. Лускановой, чем у детей с признаками дезадаптации к школе, – это различие выявлено для разведения мочи 1:30 (ЭБМХР-активность проявлялась соответственно в 30 % опытов против 11 %). ЭБМХР-активность мочи детей-экстравертов была выше, чем у детей-интравертов, что характерно для разведения мочи 1:5 (83 % опытов против 0 %), но она была снижена у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), что выявлено для разведения 1:50 (4 % опытов против 17 % у детей без СДВГ) [12]. В то же время содержание ЭБМХР в моче не зависело от группы здоровья, характера физического развития, соматотипа ребенка, наличия дисгармоничного развития, успешности обучения в первом классе, уровня развития речи и мышления.

В опытах с ПП РМНК показано [13], что максимальное содержание ЭБМХР в моче 7–8-летних детей, собранной в 7–9 ч., 12–14 ч. и 20–24 ч., отмечено в дневные часы; процент опытов, в которых проявлялась ЭБМХР-активность при разведении мочи 1:5, составил соответственно 40, 100 и 50 %. В то же время ЭСБАР-активность мочи у этих детей была максимальна в утренние и вечерние часы. В целом представленные данные [12, 13] указывают на роль ЭБМХР в регуляции висцеральных функций и деятельности мозга и объясняют наличие циркадных ритмов, характерных для состояния автономной нервной системы (АНС).

4.4. Ликвор. В опытах с ПП РМНК установлено [6, 7, 14], что 10-, 50-, 100-, 500- и 10³-кратные разведения ликвора небеременных женщин, полученного при позрении на черепно-мозговую травму, проявляют ЭБМХР-активность соответственно в 60, 22, 0, 0 и 0 % опытов. Это явно меньше, чем у сыворотки крови небеременных женщин, ЭБМХР-активность которой отмечена соответственно в 40, 60, 60, 38 и 11 % опытов.

4.5. Слюна. В опытах с ПП РМНК установлено [7], что слюна человека проявляет ЭБМХР-активность, но лишь в низких разведениях. В частности, в разведениях 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50 она проявляет ЭБМХР-активность соответственно в 66,7; 66,7; 62,5; 75,0 и 42,9 % опытов. Эта активность сохраняется и после 60-минутного кипячения слюны на водяной бане: процент опытов, в которых проявлялась ЭБМХР-активность, составил соответственно 83,3; 37,5; 50,0; 37,5; 60,0 %; все различия с результатами исследования нативной слюны были статистически незначимы. Это говорит об устойчивости ЭБМХР к кипячению и доказывает, что ЭБМХР-активность не обусловлена наличием в среде ацетилхолинэстеразы.

Таким образом, судя по титрам разведений, содержание ЭБМХР в моче и, особенно, в околоплодных водах, ликворе и слюне намного меньше, чем в сыворотке крови [7].

5. Проявление ЭБМХР-активности сыворотки крови на других тест-объектах

ЭБМХР-активность, помимо миометрия крыс, проявлялась на циркулярных сегментах коронарной артерии свиньи [7, 15–17] и почечной артерии коровы [18, 19], на циркулярных полосках трахеи коровы [7, 9–11] и желудка крысы [20–22], а также на изолированном желудочке сердца лягушки [7, 23–29] и полосках миокарда правого желудочка сердца крысы [30]. Во всех случаях ЭБМХР-активность выражалась в снижении под влиянием сыворотки крови эффективности М-холинергической активации и (как показано в опытах на изолированном сердце лягушки) сродства рецепторов к АХ. Рассмотрим эти данные подробнее.

5.1. Коронарная артерия свиньи. ЭБМХР-активность сыворотки крови беременных (38–40 нед.) женщин была выявлена в опытах с циркулярными полосками коронарных артерий свиней при исследовании ее 100-кратного разведения [7, 16]. Исходно полоски артерии обладали низким базальным тонусом. При воздействии АХ (10⁻⁶ г/мл) полоски повышали тонус (до 6,5 мН) и удерживали его на протяжении всего периода воздействия АХ. Сыворотка

крови беременных женщин (1:100) приводила к быстрому, практически полному (до 5 % от тонуса, вызванного АХ), обратимому и многократно воспроизводимому снижению этого сокращения. Данное явление хорошо объясняется наличием в крови ЭБМХР.

В другой серии опытов с кольцевыми сегментами коронарной артерии свиньи было показано [15, 17], что АХ на фоне тонуса, повышенного 25 мМ КСl, как правило, вызывает дополнительный подъем тонуса сегментов. Это обусловлено активацией M_3 -ХР и, в меньшей степени, M_1 -ХР и M_2 -ХР. Однако в части случаев АХ вызывал релаксацию сегментов, что обусловлено активацией M_4 -ХР. В отдельных опытах АХ вызывал двухфазную реакцию, т. е. транзиторную дилатацию с последующей констрикцией. Это объясняется наличием в кольцевом сегменте двух типов миоцитов.

При исследовании 10-, 50-, 100-, 500- и 10^3 -кратных разведений сыворотки крови показано, что она блокирует реакцию сегментов на АХ. В частности, сыворотка крови здоровых женщин вызывает полный блок реакции на АХ в разведениях 1:10 и 1:50 и частичный блок – в разведении 1:100. Сыворотка крови здоровых мужчин полный блок реакции на АХ вызывает в разведениях 1:10 и 1:50, а частичный – в разведениях 1:100 и 1:500. Сыворотка крови мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) вызывает полный блок реакции на АХ в разведениях 1:10, 1:50 и 1:100, а частичный блок – в разведениях 1:500 и $1:10^3$. Все это объясняется наличием в сыворотке крови ЭБМХР, который, подобно атропину, блокирует все реакции на АХ, т. е. проявляет неселективный М-холиноблокирующий эффект. Из этих результатов следует также, что у мужчин содержание ЭБМХР в 5 раз больше, чем у женщин, а при ИБС его содержание повышено в 2 раза по сравнению со здоровыми мужчинами.

5.2. Артерии и вена пуповины человека. Показано [31, 32], что АХ (10^{-6} г/мл) не изменяет базальный тонус этих сосудов. В связи с этим исследование влияния сыворотки крови как источника ЭБМХР не проводилось.

5.3. Почечная артерия коровы. На циркулярных сегментах почечной артерии коровы показано [18, 19], что АХ в концентрациях 10^{-9} – 10^{-7} г/мл не влияет на базальный тонус, а в концентрациях 10^{-6} – 10^{-5} г/мл вызывает транзиторный подъем тонуса, сменяющийся релаксацией, что особенно выражено на сегментах с интактным эндотелием. На фоне тонуса, повышенного гиперкалиевым раствором (60 мМ КСl) Кребса, АХ в концентрациях 10^{-9} – 10^{-7} г/мл не влияет на него; в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} г/мл на сегментах с интактным эндотелием АХ снижает этот тонус, а на сегментах с поврежденным эндотелием – повышает его. Следовательно, релаксирующий эффект АХ скорее всего обусловлен активацией продукции NO эндотелиоцитами. На фоне тонуса, повышенного адреналином (10^{-6} г/мл), АХ в концентрации 10^{-5} г/мл на сегментах с интактным эндотелием не влияет на него, а на сегментах с поврежденным эндотелием вызывает транзиторный подъем тонуса. Все это указывает на то, что АХ, взаимодействуя с М-ХР миоцитов почечной артерии, повышает их тонус, а активируя М-ХР эндотелиоцитов, снижает его.

В опытах с сегментами, тонус которых был повышен адреналином, установлено, что сыворотка крови мужчин в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, $1:10^3$ и $1:10^4$ снижает способность АХ вызывать релаксацию мышц, обусловленную усилением продукции NO под влиянием активации М-ХР эндотелиоцитов. Таким образом, ЭБМХР, содержащийся в сыворотке крови, способен уменьшать эффективность активации М-ХР, находящихся на эндотелиоцитах почечной артерии коровы. Эти результаты позволили предположить, что высокое содержание в крови ЭБМХР может быть одной из причин развития гипертонической болезни (ГБ), так как в этом случае снижается способность М-холинергических воздействий вызывать релаксацию почечной артерии.

5.4. Трахея коровы. Способность сыворотки крови (1:100) беременных женщин (37–38 нед.) проявлять ЭБМХР-активность была продемонстрирована в опытах с циркулярными

полосками трахеи коров [7]. В данных опытах исходно полоски обладали низким базальным тонусом. Ацетилхолин (10^{-6} г/мл) повышал его до 14,2 мН. Введение на этом фоне 100-кратного разведения сыворотки крови приводило к выраженному, быстрому и обратимому (после удаления сыворотки) снижению тонуса до нулевого уровня, что доказывает наличие ЭБМХР в сыворотке крови. Кроме того, опыты с полосками трахеи демонстрируют возможность их применения в качестве тест-объекта для оценки изменения содержания ЭБМХР в крови при соматической патологии, в частности при бронхиальной астме (БА) [9–11], о чем говорилось ранее (ч. 1, п. 2.7).

5.5. Желудок крысы. В опытах с циркулярными полосками желудка крысы показано [20–22], что их тонус, повышенный АХ (10^{-6} г/мл), статистически значимо и дозозависимо снижается под влиянием сыворотки крови здоровых людей; в частности, разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10³ снижали его соответственно до 16, 33, 72 и 83 % от исходного уровня. Это подтверждает наличие ЭБМХР в сыворотке крови взрослых людей и возможность его влияния на сократительную активность (СА) миоцитов желудка.

5.6. Миокард лягушки. В опытах с изолированным желудочком сердца лягушки показано [7, 27–29], что АХ (10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл) дозозависимо снижает силу вызванных электростимулами сокращений, т. е. оказывает отрицательный инотропный эффект. Сыворотка пуповинной крови в разведении 1:100 блокировала проявление этого эффекта, что отмечено соответственно в 100, 90 и 72 % опытов. При этом константа диссоциации (K_d) для АХ возрастала с 295 до 1000 нг/мл, что указывает на снижение сродства М-ХР к АХ под влиянием сыворотки крови, т. е. под влиянием ЭБМХР. В аналогичных опытах с изолированным желудочком сердца лягушки при исследовании сыворотки венозной крови женщин с неосложненным течением беременности (21–40 нед.) показано [7, 23, 29], что 100-, 500-, 10³-кратные (но не 10⁴-кратные) разведения

статистически значимо снижают проявление отрицательного инотропного эффекта АХ, используемого в концентрации 10^{-6} г/мл. Этот эффект отмечен соответственно в 96, 96 и 50 % опытов, что подтверждает представление о наличии в крови ЭБМХР. В других опытах с изолированным сердцем лягушки подтверждено [24, 25], что АХ (10^{-6} г/мл) проявляет отрицательный инотропный эффект, а сыворотка крови (в данном случае, крови 40–55-летних здоровых мужчин и женщин) статистически значимо снижает проявление этого эффекта, т. е. проявляет ЭБМХР-активность в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500. Это подтверждает наличие в крови ЭБМХР и его способность менять реакцию миокарда на АХ.

В целом результаты опытов с сердцем лягушки, а также анализ параметров variability сердечного ритма (ВСР) беременных женщин, в том числе имеющих ГБ или вегето-сосудистую дистонию (ВСД), позволили утверждать, что содержащиеся в крови эндогенный сенсibilизатор бета-АР (ЭСБАР), эндогенный блокатор бета-АР (ЭББАР), а также ЭБМХР и ЭСМХР могут оказывать влияние на ВСР. Это означает, что ВСР отражает не только активность высших вегетативных центров, как это принято считать, но и реакцию со стороны сердца на эти влияния, которые могут быть изменены эндогенными модуляторами бета-АР и М-ХР [23, 29, 33–36].

5.7. Миокард крысы. В опытах с полосками миокарда правого желудочка крысы показано [30], что АХ в концентрациях 10^{-9} и 10^{-8} г/мл не влияет на силу сокращений, вызываемых электростимулами (1 Гц, 5 мс, 20–30 В), а в концентрациях 10^{-7} – 10^{-4} г/мл дозозависимо снижает ее. Сыворотка крови небеременных женщин в разведениях 1:10³ и 1:10⁴ не влияет на отрицательный инотропный эффект АХ, а в разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500 статистически значимо блокирует его. Прозерин (10^{-6} М) как ингибитор ацетилхолинэстеразы не изменяет М-холиноблокирующий эффект 500-кратного разведения сыворотки крови. Это указывает на то, что данный эффект не обусловлен наличием

в сыворотке крови ацетилхолинэстеразы, а является результатом содержания в ней ЭБМХР.

6. Длительность проявления ЭБМХР-активности сыворотки крови

В опытах с ПП РМНК установлено [7, 37], что при непрерывном 100-минутном воздействии сыворотки (1:100) крови небеременных женщин ЭБМХР-активность проявляется на протяжении всего времени воздействия, а исходная М-холинореактивность полосок восстанавливается уже спустя 10 мин после удаления сыворотки. Все это указывает на важную роль, которую может играть ЭБМХР в условиях *in vivo*. Очевидно, что индивидуальные особенности содержания ЭБМХР в крови человека могут отразиться на характере участия парасимпатических воздействий в регуляции деятельности внутренних органов и мозга человека и животных.

7. Эндогенный сенсibilизатор М-холинорецепторов

7.1. Феноменология. Наличие эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов было установлено в опытах с ПП РМНК при исследовании влияния сыворотки крови небеременных женщин на М-холинореактивность миометрия, которая оценивалась по реакции на АХ в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл [7, 14]. В этих опытах, в частности, была выявлена способность 10^3 - и 500-кратных разведений сыворотки усиливать стимулирующий эффект АХ, но при условии, что АХ используется в незначительных концентрациях (например, в концентрациях 10^{-7} и 10^{-8} г/мл). Эти данные в целом указывают на наличие в крови небеременных женщин наряду с ЭБМХР эндогенного сенсibilизатора М-ХР (ЭСМХР). Действительно, в исходном состоянии АХ в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл дозозависимо повышал СА полосок, в том числе их суммарную СА соответственно до 120, 160 и 289 % от исходного уровня спонтанной СА. Как правило, 10^3 -кратное разведение сыворотки крови само по себе не изменяло СА полосок – при его воздействии суммарная СА составляла 97 % от исходного уровня. В то же время это раз-

ведение повышало стимулирующий эффект АХ, используемого в концентрации 10^{-8} г/мл. Действительно, при 1-м (АХ), 2-м (АХ + сыворотка) и 3-м (АХ) тестированиях суммарная СА полосок составила соответственно 120, 199 и 164 % от фонового уровня. Однако это разведение ($1:10^3$) не изменяло стимулирующий эффект АХ при его использовании в концентрации 10^{-7} г/мл: суммарная СА при 1, 2 и 3-м тестированиях АХ в указанной концентрации составила соответственно 160, 188 и 142 %. В то же время именно это разведение снижало стимулирующий эффект АХ при его использовании в концентрации 10^{-6} г/мл – в этом случае суммарная СА при 1, 2 и 3-м тестированиях АХ составила соответственно 289, 195 и 309 % от исходного уровня. Аналогичные данные были получены при исследовании 500-кратного разведения сыворотки крови небеременных женщин [7, 14].

В другой серии опытов с ПП РМНК показано [26], что сыворотка крови женщин с неосложненным течением беременности в разведениях 1:100, 1:500, $1:10^3$ и $1:10^4$ проявляет ЭСМХР-активность соответственно в 5, 27, 55 и 50 % опытов, т. е. с повышением кратности разведения вероятность выявления ЭСМХР-активности возрастает. В опытах с ПП РМНК ЭСМХР-активность была отмечена и при исследовании пуповинной крови новорожденных [8, 38].

Наличие ЭСМХР было обнаружено и в опытах с изолированным сердцем лягушки при исследовании 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови человека, а также 100- и 10^4 -кратных разведений сыворотки крови беременных женщин (21–40 нед.) [7, 27]. В частности, было установлено, что повышение отрицательного инотропного эффекта АХ под влиянием 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови, т. е. ЭСМХР-активности, наблюдается при тестировании сердца АХ в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл соответственно в 46, 20 и 20 % опытов. Это означает, что вероятность наблюдения ЭСМХР-активности сыворотки крови возрастает при использовании АХ в незначительных концентрациях.

При исследовании 100-, 500-, 10^3 - и 10^4 -кратных разведений сыворотки крови женщин с неосложненным течением беременности (21–40 нед.) было показано [7, 26], что ЭСМХР-активность на сердце лягушки, т. е. повышение выраженности отрицательного инотропного эффекта АХ, наблюдается соответственно в 0, 0, 18 и 45 % опытов. Следовательно, вероятность наблюдения ЭСМХР-активности сыворотки крови на полосках миокарда лягушки повышается по мере роста кратности разведений.

Другие жидкие среды организма, вероятно, также способны проявлять ЭСМХР-активность. Однако, скорее всего, это не относится к ликвору: исследование 500- и 10^3 -кратных разведений ликвора небеременных женщин в опытах с ПП РМНК не выявило наличия ЭСМХР, несмотря на использование АХ в относительно низких концентрациях (10^{-7} и 10^{-8} г/мл) [7, 14].

7.2. ЭСМХР-активность сыворотки крови при акушерских осложнениях. При исследовании 100-, 500-, 10^3 - и 10^4 -кратных разведений сыворотки крови беременных женщин с ВСД или ГБ в опытах с ПП РМНК показано [26], что ЭСМХР-активность наблюдается соответственно: у женщин с ВСД – в 0, 26, 37 и 42 % опытов, у женщин с ГБ – в 10, 40, 10 и 50 % опытов; в то время как при неосложненном течении беременности – соответственно в 5, 27, 55 и 50 % опытов. Это позволяет заключить, что при ГБ содержание ЭСМХР статистически значимо ниже, если судить по различию, характерному для 10^3 -кратного разведения (10 % против 55 %). Однако в опытах с изолированным сердцем лягушки различия между беременными женщинами с ГБ и ВСД и женщинами с неосложненным течением беременности не обнаружено [26]. Так, для 100-, 500-, 10^3 - и 10^4 -кратных разведений сыворотки крови беременных женщин с ВСД ЭСМХР-активность в опытах на сердце лягушки отмечена соответственно в 0, 0, 5 и 42 % опытов, а при ГБ – в 0, 0, 20 и 20 % опытов, т. е. как и при неосложненном течении беременности (соответственно 0, 0, 18 и 45 %). Таким образом, эти данные, с одной стороны, подтверждают представление о наличии

ЭСМХР, а с другой стороны, указывают на то, что при ВСД оно не изменено, а при ГБ – снижено, если судить по опытам с миометрием крысы при исследовании 10^3 -кратного разведения сыворотки крови. Они также указывают на то, что ЭСМХР-активность все-таки лучше выявляется при больших разведениях сыворотки крови, т. е. после прекращения эффекта ЭБМХР.

7.3. Природа ЭСМХР. Как уже отмечалось выше, в опытах с циркулярными полосками желудка крысы показано [39, 40], что ЛФХ в концентрациях 10^{-9} и 10^{-8} г/мл не влияет на тонотропный эффект АХ (10^{-6} г/мл), в концентрации 10^{-6} г/мл повышает его, т. е. проявляет ЭСМХР-активность, а в концентрациях 10^{-5} и 10^{-4} г/мл, наоборот, снижает его, т. е. проявляет ЭБМХР-активность. В этих же опытах предшественник ЛФХ – фосфатидилхолин (ФХ) – в концентрациях 10^{-7} , 10^{-5} и 10^{-4} г/мл не влиял на тонотропный эффект АХ, а в концентрации 10^{-6} г/мл – повышал его, т. е. проявлял ЭСМХР-активность. В то же время куриный яичный желток как источник ЛФХ в разведениях 1:10³, 1:500, 1:100 и 1:50 не проявлял ЭСМХР-активность (в разведениях 1:500, 1:100 и 1:50 он оказывал ЭБМХР-подобный эффект). Таким образом, ЭСМХР-активность сыворотки крови человека может быть следствием наличия в ней ФХ и/или ЛФХ, так как оба эти вещества в концентрации 10^{-6} г/мл усиливают тонотропный эффект АХ.

В опытах с ПП РМНК показано, что ни одна из 20 аминокислот не проявляет ЭСМХР-активность, в том числе гистидин, триптофан и тирозин, которые обладают бета-адреносенсибилизирующей активностью и которые мы рассматриваем в качестве аналогов ЭСБАР [7, 41].

7.4. Устойчивость эффекта ЭСМХР к 14-суточному хранению при 4 °С. В опытах с ПП РМНК, как отмечалось выше, установлено [7], что сыворотка крови беременных женщин (38–40 нед.) сразу же после ее получения в 10^3 - и 500-кратных разведениях не изменяет стимулирующий эффект АХ (10^{-6} г/мл), а в 100-кратном разведении снижает его, т. е. проявля-

ет ЭБМХР-активность. После 14-суточного хранения при 4 °С 10³-кратное разведение увеличивало стимулирующий эффект АХ (10⁻⁶г/мл), т. е. проявлялась ЭСМХР-активность, а 500- и 100-кратные разведения – снижали его, т. е. проявлялась ЭБМХР-активность. Эти данные свидетельствуют о том, что ЭСМХР, как и ЭБМХР, является стабильным соединением, которое сохраняет свою физиологическую активность даже после 14-суточного хранения при 4 °С.

Заключение

Результаты исследований указывают на наличие в организме человека и животных эндогенного неселективного (по типу атропина) блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР), компонентом которого, вероятнее всего, является ЛФХ, а также на наличие эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР), компонентом которого могут быть ЛФХ и/или ФХ. Проявление ЭБМХР- и ЭСМХР-активности сыворотки крови зависит от кратности ее разведения. ЭБМХР-активность лучше выявляется при исследовании разведений 1:10, 1:50, 1:100, а ЭСМХР-активность – при исследовании разведений 1:500 и выше. Удалось установить, что относительное содержание в крови ЭБМХР зависит от возраста (выше на начальных этапах онтогенеза) и наличия патологии (повышено при ИБС, у части больных при БА, но снижено при ГБ III степени). В то же время содержание ЭБМХР не зависит от пола, а у женщин – от этапа репродуктивного процесса. ЭБМХР-активность проявляется на различных изолированных объектах, обладающих высокой М-холинореактивностью, в том числе на гладких мышцах матки крысы, коронарных артерий свиньи, почечной артерии коровы, трахеи коровы, желудка крысы, на эн-

дотелии почечной артерии свиньи, а также на миокарде лягушки и крысы. Эффекты ЭБМХР на гладких мышцах не зависят от уровня мембранного потенциала и характера исходной и проявляются в течение длительного времени (до 100 мин) при непрерывном воздействии. Эффекты ЭСМХР пока удалось продемонстрировать на гладких мышцах матки и на миокарде лягушки.

В целом данные литературы и результаты исследований, проводимых в течение 20 лет в научно-исследовательской лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ ВятГУ, позволяют заключить, что ЭБМХР и ЭСМХР, вероятно, играют важную роль в организме человека и животных в норме, а их дефицит или избыток может иметь прямое отношение к формированию ряда соматических заболеваний. Очевидно, что ЭБМХР и ЭСМХР можно рассматривать в качестве компонентов гуморального звена АНС, существование которого было постулировано ранее [38, 42] и в состав которого, помимо ЭБМХР и ЭСМХР, входят и другие эндогенные модуляторы, в том числе эндогенные сенсibilизаторы и эндогенные блокаторы бета-адренорецепторов (ЭСБАР, ЭББАР) и альфа-АР (ЭСААР, ЭБААР). Совместно, с участием ЭБМХР и ЭСМХР, эта система определяет выраженность парасимпатических и симпатических влияний на деятельность висцеральных органов. Полагаем, что установление природы ЭБМХР и ЭСМХР, выделение их в чистом виде, создание доступных методов определения их содержания в сыворотке крови и других жидких средах организма – задачи будущих исследований, решение которых позволит сделать новый шаг в понимании функционирования АНС, в том числе ее парасимпатического отдела.

Список литературы

1. Звездина Н.Д., Турпаев Т.М. Холинолитические свойства сыворотки крови // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1970. Т. 56, № 8. С. 1136–1141.
2. Zvezdina N., Prokazova N., Vaver V., Bergelson L., Turpaev T. 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 [³H]-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 миометрия 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. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров, 2006. 183 с.
8. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Утероактивные, β-адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека // Докл. Акад. наук. 2003. Т. 388, № 5. С. 704–707.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Кононова Т.Е., Циркин В.И., Тулякова О.В., Четверикова Е.В., Жукова Е.А., Трухина С.И. Изучение связи между содержанием в организме эндогенных модуляторов хемореактивности и уровнем психического и физического развития у первоклассников // Вестн. Вят. гос. гуманитар. ун-та. 2006. № 14. С. 173–182.
13. Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Содержание эндогенных модуляторов хемореактивности и миоцитактивных факторов в утренних, дневных и вечерних порциях мочи детей // Проблемы ритмов в естествознании: материалы второго междунар. симп. М., 2004. С. 242–243.
14. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Трухин А.Н. Наличие в крови и ликворе человека эндогенных модуляторов М-холинорецепторов // Вестн. Помор. ун-та. Сер.: Физиол. и психол.-пед. науки. 2004. № 2(6). С. 22–31.
15. 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.
16. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А., Подтетнев А.Д., Анисимова О.В. Об участии эндогенных модуляторов хемореактивности в регуляции коронарного кровотока человека // Вят. мед. вестн. 2002. № 2. С. 43–49.
17. Березовчук Е.А., Циркин В.И. Роль М-холинорецепторов в реакции коронарной артерии свиньи на ацетилхолин // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клин. медицина. 2012. Т. 10, вып. 3. С. 51–60.
18. Кашин Р.Ю., Циркин В.И. Сыворотка крови снижает эндотелийзависимый релаксирующий эффект ацетилхолина на циркулярных полосках почечной артерии коровы // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. 2009. № 2(26). С. 119–121.
19. Кашин Р.Ю., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Модуляция сократительных ответов гладких мышц почечной артерии коровы на адренергические, холинергические и деполяризующие воздействия // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3, Биология. 2010. Вып. 1. С. 55–71.
20. 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.
21. 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 Нижне-Ивкинская 2К в комплексной терапии кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта // Терапевт. арх. 2008. Т. 80, № 1. С. 23–28.

22. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Кунишин А.А. Влияние сыворотки крови человека на М-холинореактивность гладких мышц желудка крысы // Докл. Акад. наук. 2007. Т. 414, № 3. С. 419–422.
23. 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 миометрия и миокарда и на вариабельность сердечного ритма // Казан. мед. журн. 2006. Т. 87, № 5. С. 381–383.
24. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. α - и β -адрено-, М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008. № 2. С. 16–22.
25. 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.
26. 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.
27. Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А. Влияние сыворотки пуповинной крови на М-холинореактивность изолированного сердца лягушки // Вят. мед. вестн. 2003. № 3. С. 19–30.
28. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А. Изменение М-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови человека // Рос. кардиол. журн. 2004. № 2. С. 64–69.
29. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Трухин А.Н., Сизова Е.Н. Влияние эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности на вариабельность сердечного ритма // Докл. Акад. наук. 2004. Т. 394, № 4. С. 562–565.
30. Коротаева К.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки небеременных женщин и лизофосфатидилхолина на эффективность активации М-холинорецепторов миокарда крысы // Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 3, Биология. 2011. Вып. 3. С. 57–65.
31. 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.
32. Циркин В.И., Сазанова М.Л., Сизова Е.Н., Хлыбова С.В., Дворянский С.А. Сократительная активность гладких мышц артерий и вены пуповины человека и способность сыворотки пуповинной крови повышать их α -адренореактивность // Соврем. наукоем. технологии. 2004. № 4. С. 9–12.
33. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Кононова Т.Н., Кайсина И.Г., Макарова И.А., Печенкина Н.С., Хлыбова С.В., Дворянский С.А. Влияние эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности на вариабельность сердечного ритма // Вят. мед. вестн. 2003. № 2. С. 39–41.
34. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Кайсина И.Г., Кононова Т.Н., Трухин А.Н., Макарова И.А., Печенкина Н.С., Хлыбова С.В., Дворянский С.А., Баранова Е.Н., Юрчук О.А. Вариабельность сердечного ритма человека – ее зависимость от содержания в крови эндогенных модуляторов хемореактивности, этапов репродуктивного процесса и сезонов года // Проблемы ритмов в естествознании: материалы второго междунар. симп. М., 2004. С. 487–488.
35. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Кайсина И.Г., Кононова Т.Н., Трухин А.Н., Дворянский С.А., Макарова И.А., Печенкина Н.С. Вариабельность сердечного ритма в период полового созревания и при беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004. № 2. С. 4–9.
36. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Макарова И.А., Трухин А.Н. Состояние вегетативной нервной системы у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности (по данным кардиоритмографии) // Нижегород. мед. журн. 2006. № 1 (спец. вып. «Здравоохранение Приволжского федерального округа»). С. 97–103.
37. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Длительность проявления М-холиноблокирующей активности сыворотки крови человека в опытах с миометрием крысы // Соврем. наукоем. технологии. 2004. № 3. С. 27–31.
38. 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.
39. Кунишин 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. 4–7.

40. 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.

41. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Исследование влияния 20 аминокислот на β_2 -адрено- и M_1 -холинореактивность миометрия крысы // Вят. мед. вестн. 2003. № 4. С. 80–85.

42. 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]. *Fiziologicheskij 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 [3N]-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. 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.

8. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sazanova M.L., Dvoryanskiy S.A., Khlybova S.V. Uteroaktivnye, β -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.

9. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S., Kostyaev A.A., Kunshin A.A., Penkina Yu.A. β -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.

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

11. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S. Changes in the β -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.

12. Kononova T.E., Tsirkin V.I., Tulyakova O.V., Chetverikova E.V., Zhukova E.A., Trukhina S.I. Izuchenie svyazi mezhdu sodержaniem v organizme endogennykh modulyatorov khemoreaktivnosti i urovnem psikhicheskogo i fizicheskogo razvitiya u pervoklassnikov [Study of the Link Between the Content of Endogenic Modulators of Chemoreactivity in the Body and the Level of Mental and Physical Development of First-formers]. *Vestnik Vyatskogo gosudarstvennogo gumanitarnogo universiteta*, 2006, no. 14, pp. 173–182.

13. Kononova T.N., Sizova E.N., Tsirkin V.I. Soderzhanie endogennykh modulyatorov khemoreaktivnosti i miotsitaktivnykh faktorov v utrennikh, dnevnykh i vechernikh portsiyakh mochi detey [The Content of Endogenous Modulators of Chemoreactivity and Myocyte-Active Factors in Child Morning, Daytime and Evening Urine]. *Problemy ritmov v estestvoznanii: materialy vtorogo mezhdunar. simp.* [Problems of Natural Rhythms in Natural Science: Proc. 2nd Int. Symp.]. Moscow, 2004, pp. 242–243.

14. 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.

15. 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.

16. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Podtetenov A.D., Anisimova O.V. Ob uchastii endogennykh modulyatorov khemoreaktivnosti v regulyatsii koronarnogo krovotoka cheloveka [The Role of Endogenic Modulators of Chemoreactivity in the Regulation of Coronary Blood Flow in Humans]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2002, no. 2, pp. 43–49.

17. Berezovchuk E.A., Tsirkin V.I. Rol' M-kholinoretseptorov v reaktsii koronarnoy arterii svin'i na atsetilkholin [Role of M-Cholinergic Receptors in Pig Coronary Artery Response to Acetylcholine]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2012, vol. 10, no. 3, pp. 51–60.

18. Kashin R.Yu., Tsirkin V.I. Syvorotka krovi snizhaet endoteliyazavisimyy relaksiruyushchiy effekt atsetilkholina na tsirkulyarnykh poloskakh pochechnoy arterii korovy [Blood Serum Reduces Endothelium Dependent Effect of Acetylcholine on Circular Strips of a Cow Renal Artery]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2009, no. 2(26), pp. 119–121.

19. Kashin R.Yu., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Modulyatsiya sokratitel'nykh otvetov gladkikh myshts pochechnoy arterii korovy na adrenergicheskie, kholinergicheskie i depolyarizuyushchie vozdeystviya [Modulation of Renal Artery Contractile Responses in Cow Smooth Muscles on Adrenergic, Cholinergic and Depolarization Actions]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3, Biologiya*, 2010, no. 1, pp. 55–71.

20. Kunshin A.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Dvoryanskiy S.A., Pomaskina T.V., Gulyaeva S.F., Kostyaev A.N. Vliyanie syvorotki krovi cheloveka na M-kholino- i al'fa- 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.

21. 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 zabolovaniy 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.

22. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Kunshin A.A. Effect of Human Blood Serum on M-Cholinoreactivity of Rat Stomach Smooth Muscles. *Doklady Biological Sciences*, 2007, vol. 414, no. 1, pp. 190–193.

23. 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.

24. 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.

25. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu., Penkina Yu.A. Soderzhanie v syvorotke krovi cheloveka endogennykh modulyatorov α - i β -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.

26. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvoryanskiy S.A., Makarova I.A. Vliyanie 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.

27. Trukhin A.N., Sizova E.N., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. Vliyanie syvorotki pupovinnoy krovi na M-kholinoreaktivnost' izolirovannogo serdtsa lyagushki [Effect of Cord Blood Serum on M-Cholinergic Isolated Frog Heart]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2003, no. 3, pp. 19–30.
28. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvoryanskiy S.A. Izmenenie M-kholinoreaktivnosti miokarda lyagushki pod vliyaniem syvorotki pupovinnoy krovi cheloveka [M-Cholinoreactivity Dynamics in Frog Myocardium Exposed to Serum from Human Umbilical Blood]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2004, no. 2, pp. 64–69.
29. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Trukhin A.N., Sizova E.N. Vliyanie endogennykh modulyatorov β -adreno- i M-kholinoreaktivnosti na variabel'nost' serdechnogo ritma [Influence of Endogenous Modulators of Beta-Adrenergic and M-Cholinoreactivity on Heart Rate Variability]. *Doklady Akademii nauk*, 2004, vol. 394, no. 4, pp. 562–565.
30. 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 Woman Blood Serum and Lysophosphatidylcholine on the Efficiency of Activation of Rat Myocardium M-Cholinoreactivity]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3, Biologiya*, 2011, no. 3, pp. 57–65.
31. 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.
32. Tsirkin V.I., Sazanova M.L., Sizova E.N., Khlybova S.V., Dvoryanskiy S.A. Sokratitel'naya aktivnost' gladkikh myshts arteriy i veny pupoviny cheloveka i sposobnost' syvorotki pupovinnoy krovi povyshat' ikh α -adrenoreaktivnost' [Contractile Activity of Smooth Muscles of Arteries and Vein of the Human Umbilical Cord and Ability of Umbilical Blood Serum to Raise Its α -Adrenoreactivity]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*, 2004, no. 4, pp. 9–12.
33. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Kononova T.N., Kaysina I.G., Makarova I.A., Pechenkina N.S., Khlybova S.V., Dvoryanskiy S.A. Vliyanie endogennykh modulyatorov β -adreno- i M-kholinoreaktivnosti na variabel'nost' serdechnogo ritma [Influence of Endogenic Modulators of β -Adreno- and M-Cholinoreactivity on Heart Rate Variability]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2003, no. 2, pp. 39–41.
34. Tsirkin V.I., Sizova E.N., Kaysina I.G., Kononova T.N., Trukhin A.N., Makarova I.A., Pechenkina N.S., Khlybova S.V., Dvoryanskiy S.A., Baranova E.N., Yurchuk O.A. Variabel'nost' serdechnogo ritma cheloveka – ee zavisimost' ot sodержaniya v krovi endogennykh modulyatorov khemoreaktivnosti, etapov reproduktivnogo protsessa i sezonov goda [Human Heart Rate Variability: Its Dependence on Blood Levels of Endogenous Modulators of Chemoreactivity, Phases of the Reproductive Process and Seasons of the Year]. *Problemy ritmov v estestvoznanii: materialy vtorogo mezhdunar. simp.* [Problems of Natural Rhythms in Natural Science: Proc. 2nd Int. Symp.]. Moscow, 2004, pp. 487–488.
35. Tsirkin V.I., Sizova E.N., Kaysina I.G., Kononova T.N., Trukhin A.N., Dvoryanskiy S.A., Makarova I.A., Pechenkina N.S. Variabel'nost' serdechnogo ritma v period polovogo sozrevaniya i pri beremennosti [Heart Rate Variability During Puberty and Pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2004, no. 2, pp. 4–9.
36. Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Makarova I.A., Trukhin A.N. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u zhenshchin s fiziologicheskim i oslozhnennym techeniem beremennosti (po dannym kardioritmografii) [State of the Autonomic Nervous System in Women with Physiological and Complicated Pregnancy (According to Cardiorhythmography)]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*, 2006, no. 1 (spetsial'nyy vypusk "Zdravookhranenie Privolzhskogo federal'nogo okruga"), pp. 97–103.
37. Sizova E.N., Tsirkin V.I. Dlitel'nost' proyavleniya M-kholinoblokiruyushchey aktivnosti syvorotki krovi cheloveka v opytakh s miometriem krysy [Duration of M-Cholinoblocker Activity of Human Blood Serum in Experiments with Rat Myometrium]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*, 2004, no. 3, pp. 27–31.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V. Issledovanie vliyaniya 20 aminokislot na β 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.

42. 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/issn2308-3174.2016.3.45

*Andrey N. Trukhin**, *Aleksey A. Kunshin**

*Vyatka State University (Kirov, Russian Federation)

ANALYTICAL SURVEY OF ENDOGENOUS MODULATORS OF M-CHOLINERGIC RECEPTORS AS COMPONENTS OF THE HUMORAL ARM OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (Part 2)

This paper summarizes the available data in scientific literature (mainly obtained in the Laboratory of Muscle and Bioactive Substance Physiology, Vyatka State University) indicating the presence in human urine and serum of the endogenous blocker and endogenous sensitizer of M-cholinergic receptors (EBMChR and ESMChR). Part 2 of this survey reports on the ability of blood serum (in certain dilutions), due to the presence of EBMChR, to nonselectively reduce activation efficiency of M-cholinergic receptors (M-ChR), including M1-, M2-, M3- and M4-ChR of smooth muscles of uterus, blood vessels, trachea and myocardium. In addition to EBMChR, blood serum contains ESMChR, which increases the efficiency of M-ChR cell activation. It is quite possible that EBMChR includes lysophosphatidylcholine (LPC), while ESMChR includes such components as LPC and phosphatidylcholine (PC). The likelihood of EBMChR and ESMChR activity manifestation in the blood serum depends on its dilution factor (for EBMChR activity this likelihood is higher at 1:10, 1:50, and 1:100, while for ESMChR activity, at 1:500, 1:10³ and 1:10⁴ dilution). It is shown here that the effect of EBMChR is long-term (up to 100 minutes) at continuous exposure of the test object to blood serum. At present, data on ESMChR is scarce. However, in general, it can be argued that EBMChR and, probably, even ESMChR play an important role in humans and animals also as components of the humoral arm of the autonomic nervous system, which also includes endogenous modulators of activation efficiency of beta- and alpha-adrenergic receptors (AR), in particular, endogenous sensitizers of beta- and alpha-AR and endogenous blockers of beta- and alpha-AR.

Keywords: *endogenous modulators of M-cholinergic receptors, endogenous modulators of alpha- and beta-adrenergic receptors, autonomic nervous system.*

Поступила 01.03.2016

Received 1 March 2016

Corresponding author: Andrey Trukhin, *address:* 36 Moskovskaya St., Kirov, 610000, Russian Federation; *e-mail:* trukhinandrey@rambler.ru