

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PATHOPHYSIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.12> EDN: BUHVRZ

ДВУХЛИГАНДНАЯ ГИПОТЕЗА РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТАЦИОННО-ТРОФИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Научная статья

Медведев А.С.¹, Пронин С.В.², Чухрова М.Г.^{3,*}¹ Севастопольский государственный университет, Севастополь, Российская Федерация^{2,3} Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Российская Федерация² Новосибирский государственный университет экономики и управления, Новосибирск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (mbav3[at]yandex.ru)

Предложена: 02.04.2026; Принята: 23.06.2026; Опубликовано: 17.07.2026

Аннотация

Теория Л.А. Орбели об адапционно-трофической функции симпатической нервной системы (СНС) остается фундаментальной парадигмой интегративной физиологии. Однако ее конкретные нейробиохимические механизмы требуют переосмысления. Ключевое противоречие заключается в объяснении дивергентных эффектов — быстрой мобилизации и долговременной трофической поддержки — действием единого медиатора, норадреналина. На основе анализа литературы и собственных экспериментальных данных предложена гипотетическая двухлигандная модель. Модель постулирует разделение адапционного компонента, опосредованного норадреналином (НА) через α_1/β_1 -адренорецепторы, и трофического компонента, требующего участия адреналина (А), действующего преимущественно через β_2 -адренорецепторы. В экспериментах на крысах показано, что повторная электростимуляция симпатических волокон приводит к диссоциированной динамике тканевых катехоламинов: при сохранении высокого уровня НА наблюдается истощение прироста А, что ведет к увеличению соотношения НА/А. На модели альвеолярных макрофагов выявлено, что комбинация НА и А оказывает стимулирующий эффект на фагоцитарную активность, превышающий действие каждого из веществ в отдельности. В качестве источника тканевого адреналина выдвинуто предположение о возможности его локального образования из «избыточного» синаптического норадреналина при участии фенилэтанолмин-N-метилтрансферазы (ФНМТ), экспрессируемой стромальными фибробластами. В рамках модели предложен механизм дезадаптации при хроническом стрессе, связанный со срывом локальной конверсии НА в А и формированием патологического дисбаланса в системе «адаптация–трофика». Гипотеза открывает новые направления для экспериментальных исследований и теоретического осмысления роли СНС в норме и патологии.

Ключевые слова: теория Орбели, симпатическая нервная система, адапционно-трофическая функция, норадреналин, адреналин, фенилэтанолмин-N-метилтрансфераза, хронический стресс, адренорецепторы.

THE BILIGAND HYPOTHESIS ON THE ADAPTIVE-TROPHIC FUNCTIONING OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

Research article

Medvedev A.S.¹, Pronin S.V.², Chukhrova M.G.^{3,*}¹ Sevastopol State University, Sevastopol, Russian Federation^{2,3} Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation² Novosibirsk State University of Economics and Management, Novosibirsk, Russian Federation

* Corresponding author (mbav3[at]yandex.ru)

Suggested: 02.04.2026; Accepted: 23.06.2026; Published: 17.07.2026

Abstract

L.A. Orbel's theory of the adaptive-trophic function of the sympathetic nervous system (SNS) remains a fundamental paradigm of integrative physiology. However, its specific neurochemical mechanisms require reconsideration. The key contradiction lies in explaining the divergent effects — rapid mobilisation and long-term trophic support — by the action of a single mediator, noradrenaline. Based on a literature review and the authors' own experimental data, a hypothetical biligand model is suggested. The model postulates a separation between the adaptive component, mediated by noradrenaline (NA) via α_1/β_1 -adrenoreceptors, and the trophic component, which requires the involvement of adrenaline (A), acting predominantly via β_2 -adrenoreceptors. Experiments on rats have shown that repeated electrical stimulation of sympathetic fibres leads to dissociated dynamics of tissue catecholamines: while maintaining high levels of NA, the increase in A is depleted, leading to an increase in the NA/A ratio. Using a model of alveolar macrophages, it was found that the combination of NA and A has a stimulatory effect on phagocytic activity that exceeds the effect of either substance alone. As a source of tissue adrenaline, it has been hypothesised that it may be formed locally from 'excess' synaptic noradrenaline via the action of phenylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT), which is expressed by stromal fibroblasts. Within the framework of this model, a mechanism of maladaptation under chronic stress has been proposed, linked to a disruption in the local conversion of NA to A and the development of a pathological imbalance in the 'adaptation–trophic' system. The hypothesis opens up new directions for experimental research and theoretical understanding of the role of the CNS in both normal and pathological conditions.

Keywords: Orbeli's theory, sympathetic nervous system, adaptative-trophic function, noradrenaline, adrenaline, phenylethanolamine-N-methyltransferase, chronic stress, adrenoreceptors.

Введение

Учение академика Л.А. Орбели об адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы (СНС) представляет собой одно из наиболее значимых достижений отечественной физиологии [1]. Орбели показал, что СНС осуществляет не только срочные регуляторные влияния, но и определяет функциональные свойства, уровень метаболизма и структурную целостность органов. Классический феномен Орбели–Гинецинского наглядно демонстрирует наличие у СНС как адаптационного (мобилизующего), так и трофического (восстановительного) компонентов регуляции.

Несмотря на фундаментальность теории, ее интеграция в современные молекулярно-клеточные представления сопряжена с противоречиями [2]. Главный парадокс заключается в попытке объяснить качественно разнонаправленные эффекты действием единого медиатора — норадреналина (НА). Хроническая активация СНС, которая, согласно теории, должна усиливать трофические процессы, в клинической реальности часто приводит к энергетическому истощению тканей, апоптозу и фиброзу [4]. Это указывает на возможность качественного срыва адаптационно-трофической функции в условиях длительной симпатической гиперактивности.

Накопленные данные свидетельствуют о важности объемной (volume) передачи [6] и различиях в сигнальных путях, активируемых разными подтипами адренорецепторов [3], [7]. Обнаружена экспрессия ключевого фермента синтеза адреналина (А) — фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (ФНМТ) — вне надпочечников, в том числе в фибробластах [5], [8].

Цель настоящей работы — разработка и обоснование гипотетической двухлигандной модели реализации адаптационно-трофической функции СНС.

Основная гипотеза заключается в следующем: полноценная реализация адаптационно-трофической функции СНС требует последовательного или сопряженного действия двух лигандов — норадреналина и адреналина. Адаптационный компонент обеспечивается преимущественно НА через α_1/β_1 -адренорецепторы, в то время как трофический компонент требует участия А, действующего главным образом через β_2 -адренорецепторы [3]. Адреналин может образовываться локально из «избыточного» синаптического НА при участии ФНМТ, экспрессируемой фибробластами [5], [8].

Методы и принципы исследования

Эксперименты на животных. Работа выполнена на 56 беспородных половозрелых крысах-самцах (*Rattus norvegicus*) массой 220–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму, в режиме 12-часового светового дня (свет с 08:00 до 20:00). Все процедуры соответствовали этическим стандартам (протокол № 5 от 12.10.2023).

Дизайн эксперимента. Для исключения влияния повторной биопсии на уровень катехоламинов использовали отдельных животных на каждый временной точке. Животные были распределены на 5 групп: контрольная (интактные, $n=12$) и 4 опытные группы (по $n=11$ на каждый сеанс стимуляции). Хирургические вмешательства проводили под общей анестезией тиопенталом натрия (45 мг/кг, внутривенно). Выделяли шейный отдел симпатического ствола. Проводили электростимуляцию выделенного нервного волокна (стимулятор ЭСУ-2, Россия; импульсы прямоугольной формы, 2 мс, 1 Гц, 150 мкА, 2 мин). Через 1 мин после стимуляции у животных соответствующей группы методом биопсии забирали образцы ткани бронхов (дистальные отделы) и скелетной мышцы бедра (*m. quadriceps femoris*). Образцы немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C .

Определение уровня катехоламинов. Содержание НА и А в тканях определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимическим детектированием (система LC-20AD, Shimadzu, Япония). Ткань гомогенизировали в 0,1 М HClO_4 . После очистки на колонках с активированным оксидом алюминия хроматографию проводили на колонке C18 ($150 \times 4,6$ мм, 5 мкм) в изократическом режиме. Концентрации рассчитывали по калибровочным кривым для стандартов НА и А (Sigma, США). Результаты выражали в нг/г сырой ткани.

Эксперименты на культурах клеток.

1. Альвеолярные макрофаги ($n=6$ на условие): клетки инкубировали с НА (500 нг/мл), А (250 нг/мл) или их комбинацией (по 250 нг/мл). Фагоцитарную активность оценивали по поглощению *Staphylococcus aureus*.

2. Фибробласты WI-38: экспрессию ФНМТ подтверждали методом ПЦР в реальном времени. Конверсию НА в А оценивали инкубацией с НА (500 нг/мл, 20 мин) с контролем без клеток для учета неферментативного окисления.

Статистический анализ. Данные представлены как $M \pm \text{SEM}$. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для анализа типа взаимодействия НА и А использовали модель изоболографического анализа.

Основные результаты и обсуждение

Динамика катехоламинов в ткани бронхов. У интактных животных ($n=12$) базальные концентрации: НА — $14,8 \pm 0,3$ нг/г, А — $11,8 \pm 0,3$ нг/г. Электростимуляция приводила к повышению уровня НА и А (Таблица 1). Уровень НА оставался повышенным после всех сеансов. Концентрация А после 1-го сеанса повышалась до $62,2 \pm 5,1$ нг/г ($p < 0,001$), затем снижалась: $30,1 \pm 2,5$ нг/г (2-й сеанс, $p < 0,001$), $17 \pm 1,4$ нг/г (3-й сеанс, $p < 0,01$), $13,8 \pm 1,2$ нг/г (4-й сеанс, $p = 0,21$). Соотношение НА/А: 1,50, 2,32, 3,74, 4,45 соответственно (ANOVA, $F_{3,40} = 11,8$; $p < 0,001$).

Таблица 1 - Содержание катехоламинов в ткани бронхов крыс при повторной электростимуляции симпатического ствола

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.12.1>

Сеанс	n	НА, нг/г	А, нг/г	НА/А
Контроль	12	14,8 ± 0,3	11,8 ± 0,3	1,25
1-й	11	93,4 ± 7,5*	62,2 ± 5,1*	1,50
2-й	11	69,9 ± 5,6*	30,1 ± 2,5*	2,32
3-й	11	64,4 ± 5,2*	17,2 ± 1,4**	3,74
4-й	11	61,4 ± 4,9*	13,8 ± 1,2	4,45

Примечание: $M \pm SEM$; * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ vs контроль (ANOVA с тестом Тьюки)

Функциональная активность макрофагов. Изолированный НА подавлял фагоцитоз ($68 \pm 5\%$ от контроля, $p < 0,01$). Адреналин слабо стимулировал ($118 \pm 5\%$, $p = 0,03$). Комбинация НА+А повышала активность до $141 \pm 9\%$ ($p < 0,01$ vs контроль, $p < 0,05$ vs А). Изоболографический анализ выявил синергический тип взаимодействия (индекс комбинации $< 0,9$).

Конверсия НА в А в фибробластах. В фибробластах WI-38 подтверждена экспрессия мРНК ФНМТ (ПЦР). Инкубация с НА (500 нг/мл) в течение 20 мин привела к снижению НА на $18,3 \pm 4,1\%$ и появлению А ($38,5 \pm 8,7$ нг/мл). В контроле без клеток изменения НА и А отсутствовали.

Полученные данные позволяют предложить двухлигандную модель, согласующуюся с теорией Орбели.

Диссоциация динамики НА и А. Использование отдельных животных на каждый сеанс исключило влияние повторной биопсии. Стабильный уровень НА и истощение прироста А свидетельствуют о различных механизмах их накопления.

Фибробласты как источник ФНМТ. Впервые прямым экспериментом (ПЦР + хроматография) доказана способность фибробластов WI-38 к конверсии НА в А.

Синергизм НА и А. Изоболографический анализ подтвердил синергический характер взаимодействия, а не простое снятие ингибирования.

Механизм дезадаптации. При хронической активации СНС происходит истощение ФНМТ-зависимой конверсии, формируется дисбаланс НА/А, что ведет к энергетическому истощению [4].

Заключение

По итогам работы:

1. Предложена двухлигандная модель, разделяющая роли НА (адаптация) и А (трофика).
2. Показана диссоциированная динамика катехоламинов при повторной стимуляции.
3. Доказана способность фибробластов к конверсии НА в А (ПЦР + ВЭЖХ).
4. Предложен механизм дезадаптации при хроническом стрессе.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Орбели Л.А. Избранные труды. Т. 1. Эволюционная физиология / Л.А. Орбели. — Москва; Ленинград: Изд-во АН СССР, 1961. — 259 с.
2. Говырин В.А. О трофической функции сосудистых нервов / В.А. Говырин, Э.А. Антонова // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1982. — Т. 68. — № 7. — С. 885–889.
3. DeSantis V.P. Evidence for noradrenaline and adrenaline as sympathetic transmitters in the chicken / V.P. DeSantis, C.E. Hill, T.O. Nield // Brit J Pharmacol. — 1975. — Vol. 55. — № 3. — P. 343–350. — DOI: 10.1111/j.1476-5381.1975.tb07640.x.
4. Floras J.S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model / J.S. Floras // J Am Coll Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 375–385. — DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.061.
5. Giunta S. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies / S. Giunta, S. Xia, G. Pelliccioni [et al.] // GeroScience. — 2024. — Vol. 46. — P. 113–127. — DOI: 10.1007/s11357-023-00947-7.
6. Fuxe K. Volume transmission in the brain / K. Fuxe, L.F. Agnati. — New York: Raven Press, 1991. — 250 p.



7. Heubach J.F. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart / J.F. Heubach, U. Ravens, A.J. Kaumann // *Mol Pharmacol.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1313–1322. — DOI: 10.1124/mol.65.6.1313.
8. Kennedy B. Lung epinephrine synthesis / B. Kennedy, H. Elayan, M.G. Ziegler // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. L227–L231. — DOI: 10.1152/ajplung.1990.258.4.L227.
9. Su M. β 2-Adrenergic Receptor Signaling: Agonist-Specific Desensitization and Pathway Crosstalk / M. Su, H. Wang, J. Wang [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 2024. — Vol. 76. — № 3. — P. 358–385. — DOI: 10.1124/pharmrev.123.000984.
10. Laverty R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds / R. Laverty, K. Taylor // *Anal Biochem.* — 1968. — Vol. 22. — P. 269–289. — DOI: 10.1016/0003-2697(68)90317-X.
11. Lohse M.J. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? / M.J. Lohse, S. Engelhardt, T. Eschenhagen // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 93. — P. 896–906. — DOI: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Orbeli L.A. Izbrannie trudi. T. 1. Evolyutsionnaya fiziologiya [Selected Works. Vol. 1. Evolutionary Physiology] / L.A. Orbeli. — Moscow; Leningrad: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR, 1961. — 259 p. [in Russian]
2. Govirin V.A. O troficheskoi funktsii sosudistikh nervov [On the trophic function of vascular nerves] / V.A. Govirin, E.A. Antonova // *Fiziol. zhurn. SSSR im. I.M. Sechenova* [I.M. Sechenov Physiological Journal of the USSR]. — 1982. — Vol. 68. — № 7. — P. 885–889. [in Russian]
3. DeSantis V.P. Evidence for noradrenaline and adrenaline as sympathetic transmitters in the chicken / V.P. DeSantis, C.E. Hill, T.O. Nield // *Brit J Pharmacol.* — 1975. — Vol. 55. — № 3. — P. 343–350. — DOI: 10.1111/j.1476-5381.1975.tb07640.x.
4. Floras J.S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model / J.S. Floras // *J Am Coll Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 375–385. — DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.061.
5. Giunta S. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammatory strategies / S. Giunta, S. Xia, G. Pelliccioni [et al.] // *GeroScience.* — 2024. — Vol. 46. — P. 113–127. — DOI: 10.1007/s11357-023-00947-7.
6. Fuxe K. Volume transmission in the brain / K. Fuxe, L.F. Agnati. — New York: Raven Press, 1991. — 250 p.
7. Heubach J.F. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart / J.F. Heubach, U. Ravens, A.J. Kaumann // *Mol Pharmacol.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1313–1322. — DOI: 10.1124/mol.65.6.1313.
8. Kennedy B. Lung epinephrine synthesis / B. Kennedy, H. Elayan, M.G. Ziegler // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. L227–L231. — DOI: 10.1152/ajplung.1990.258.4.L227.
9. Su M. β 2-Adrenergic Receptor Signaling: Agonist-Specific Desensitization and Pathway Crosstalk / M. Su, H. Wang, J. Wang [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 2024. — Vol. 76. — № 3. — P. 358–385. — DOI: 10.1124/pharmrev.123.000984.
10. Laverty R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds / R. Laverty, K. Taylor // *Anal Biochem.* — 1968. — Vol. 22. — P. 269–289. — DOI: 10.1016/0003-2697(68)90317-X.
11. Lohse M.J. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? / M.J. Lohse, S. Engelhardt, T. Eschenhagen // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 93. — P. 896–906. — DOI: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA.