

СВЯЗЬ УСТОЙЧИВЫХ СОЧЕТАНИЙ САЛИВАРНЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ С ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

В. Ф. Фокин ✉, Д. А. Абаимов, Н. В. Пономарева, Р. Б. Медведев, Р. Н. Коновалов, О. В. Лагода, М. В. Кротенкова, А. А. Шабалина, М. М. Танашян

Российский научный центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Исследование роли катехоламинов (КА) в церебральной организации функций у больных хронической ишемией мозга (ХИМ) актуально, поскольку известна их значительная роль как нейромедиаторов, а также связь с уровнем стресса и кортизолом. Целью работы было изучить влияние устойчивых сочетаний дофамина (ДА), норадреналина (НА) и адреналина (АДР) на организацию церебральных функций. Исследование выполнено на 76 больных ХИМ, с использованием данных фМРТ ($n = 21$), которые с помощью программ SPM-12 и CONN-18 преобразовывали в сетевую структуру. Оценку уровня значимости проводили с учетом множественности сравнений. Стабильные комбинации КА, отражающие взаимную положительную корреляцию ДА, НА и АДР, существенно влияли на церебральную организацию больных ХИМ. Комбинации КА были связаны с показателями слюнного кортизола ($F = 4,8$; $p = 0,038$) и памяти ($F = 7,5$; $p = 0,011$): повышение КА было ассоциировано с повышением кортизола и ухудшением показателей памяти. По данным фМРТ найдены различия в коннективной организации больных ХИМ с высоким и низким уровнем всех трех КА. Для пациентов с содержанием КА ниже значения медианы характерно наличие замкнутых нейронных сетей, распространяющихся на оба полушария головного мозга, что способствует интеграции и сохранению информации. Предполагается, что такие сети могут иметь связь с механизмами долговременной потенциации, играющими важную роль в процессах памяти и изменениями силы синаптической связи. Таким образом, использование неинвазивных методов биохимического анализа, а также фМРТ позволило получить новые данные о кольцевой организации нейросетей мозга, связанной с устойчивыми комбинациями КА. Подобная организация нейросетей, по-видимому, влияет на когнитивные функции. Высокий уровень катехоламинов у больных ХИМ связан с повышением уровня кортизола и ухудшением памяти и снижением коннективности нейросетей мозга.

Ключевые слова: катехоламины, дофамин, норадреналин, адреналин, хроническая ишемия мозга, церебральные функции, коннективности, фМРТ, нейросети

Вклад авторов: В. Ф. Фокин — написание статьи; Д. А. Абаимов — проведение биохимических исследований; Н. В. Пономарева — дизайн физиологических и нейропсихологических исследований, общий дизайн работы; Р. Б. Медведев — доплерографические и клинические исследования; Р. Н. Коновалов — дизайн нейровизуализационных исследований; О. В. Лагода — клинические исследования; М. В. Кротенкова — руководство нейровизуализационными исследованиями; А. А. Шабалина — дизайн биохимических исследований; М. М. Танашян — руководство клиническими исследованиями, общий дизайн работы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол No 5-6/22 от 1 июня 2022 г.). Все участники обследований подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Виталий Федорович Фокин
Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия; fvf@mail.ru

Статья получена: 29.07.2025 **Статья принята к печати:** 13.08.2025 **Опубликована онлайн:** 21.08.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.038

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

RELATIONSHIP OF STABLE COMBINATIONS OF SALIVARY CATECHOLAMINES WITH CEREBRAL FUNCTION ORGANIZATION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Fokin VF ✉, Abaimov DA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Konovalov RN, Lagoda OV, Krotchenkova MV, Shabalina AA, Tanashyan MM

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The study of the role of catecholamines (CAs) in cerebral organization of functions in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) is relevant, since their important role as neurotransmitters is well known, along with the association with stress severity and cortisol. The study aimed to assess the impact of stable combinations of dopamine (DA), norepinephrine (NA), and adrenaline (ADR) on the organization of cerebral functions. A total of 76 patients with CCI were assessed based on the fMRI data ($n = 21$) converted into a network structure using the SPM-12 and CONN-18 software tools. Significance level estimation involved adjustment for multiple comparisons. Stable combinations of CAs reflecting mutual positive correlation of DA, NA and BP significantly affected cerebral organization of patients with CCI. CA combinations were associated with salivary cortisol ($F = 4.8$; $p = 0.038$) and memory ($F = 7.5$; $p = 0.011$) indices: the CA level increase was associated with increased cortisol levels and worse memory indices. Based on fMRI data the differences were revealed in connectivity organization of CCI patients with high and low levels of all three CAs. Patients with the CA content below median are characterized by the presence of closed neural networks extending to both brain hemispheres, which contributes to information integration and retention. It is assumed that such networks may be associated with the long-term potentiation mechanisms playing an important role in memory processes and changes in the synaptic connection strength. Thus, the use of non-invasive biochemistry testing methods and fMRI has made it possible to obtain new data on the ring organization of brain neural networks associated with stable CA combinations. Such neural network organization is likely to affect cognitive functions. High catecholamine levels in CCI patients are associated with increased cortisol levels, memory deterioration, and decreased connectivity in neural network of the brain.

Keywords: catecholamines, dopamine, norepinephrine, adrenaline, chronic cerebral ischemia, cerebral functions, connectivities, fMRI, neural networks

Author contribution: Fokin VF — manuscript writing; Abaimov DA — biochemistry testing; Ponomareva NV — physiological and neuropsychological testing design, general study design; Medvedev RB — Doppler tests and clinical assessment; Konovalov RN — brain imaging testing design; Lagoda OV — clinical assessment; Krotchenkova MV — brain imaging testing management; Shabalina AA — biochemistry testing design; Tanashyan MM — clinical assessment management, general study design.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-6/22 dated 1 June 2022). The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vitaly F. Fokin
Volokolamskoye shosse 80, Moscow, 125367, Russia; fvf@mail.ru

Received: 29.07.2025 **Accepted:** 13.08.2025 **Published online:** 21.08.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.038

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Катехоламины (КА) — это группа биоактивных веществ, которые играют значительную, иногда ключевую, роль в регуляции различных физиологических процессов в организме. Они относятся к классу моноаминов и включают три основных соединения: дофамин (ДА), норадреналин (НА) и адреналин (АДР). Все КА синтезируются из аминокислоты тирозина. Последовательность их синтеза: тирозин — диоксифенилаланин (ДОФА) — дофамин — норадреналин — адреналин. КА вырабатываются в основном надпочечниками, а также в нейронах центральной и периферической нервной системы. Указанный выше путь синтеза КА называют классическим или главным путем синтеза КА. Неклассические пути синтеза, например из микробиома, недостаточны, чтобы существенно повлиять на содержание КА в мозге или организме в целом.

Общие функции КА включают регуляцию настроения и эмоционального состояния. Дофамин часто ассоциируется с ощущением удовольствия и вознаграждения. НА и АДР являются центральными компонентами стрессовой реакции. Они изменяют сердечный выброс и частоту сердечных сокращений, способствуют расширению кровеносных сосудов в определенных областях [1].

Функции КА связаны с их молекулярной организацией: ДА действует преимущественно на дофаминовые рецепторы, влияя на функции движения, внимание и мотивацию. ДА влияет на функции, связанные с вознаграждением, настроением и движением, играя роль в контроле моторики.

НА задействован в стрессовых реакциях, востребован при повышении внимания и бдительности. Он воздействует на альфа- и бета-адренорецепторы, способствуя повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и улучшению концентрации внимания. АДР включает расширение бронхов, увеличение глюкозы в крови и усиление метаболической активности. АДР отвечает за реакцию на острые стрессовые ситуации, обеспечивая быстрое увеличение физической активности (учащение сердцебиения, повышение артериального давления и увеличение потока крови к мышцам). Еще один важный аспект, обусловленный общим происхождением КА — это отсутствие отрицательных корреляций между отдельными КА, а также тирозином. Некоторые не прямые методы отрицательного регулирования были обнаружены, например, из-за конкуренции за общие рецепторы, но роль подобного регулирования невелика. Из-за таких особенностей метаболизма КА следует наличие между ДА, НА и АДР преимущественно положительных корреляций [1, 2].

Уровни катехоламинов в слюне могут варьировать в зависимости от различных факторов, таких как время суток, состояние здоровья, наличие стресса и метод сбора образцов. Определенную роль играет методика определения содержания КА. По литературным данным разных авторов содержание КА варьировало от единиц пг/мл до десятков нг/мл [3–5]. Из-за высокой вариабельности слюнных КА кажется целесообразным рассматривать их относительные, главным образом, качественные, но не количественные показатели.

Катехоламины легко обнаруживаются в человеческой слюне, но их происхождение до конца не ясно. В большинстве работ говорится, что КА поступают в слюнные железы из кровяного русла. Показано, что некоторые КА, например НА, присутствующий в слюне человека, поступает как из кровотока, так и из симпатических нервов слюнных желез [5].

Общий источник КА позволяет предусматривать возможность их взаимной обусловленности. Однако

сопряженное влияние катехоламинов на работу головного мозга до сих пор исследовано недостаточно. При взаимной корреляции отдельных КА, обусловленных, в частности, их общим происхождением, могут наблюдаться синхронизированные изменения КА [6]. В связи с этим целью настоящей работы было рассмотреть влияние комбинаций слюнных КА на коннективность нейросетей мозга, показатели памяти и уровень кортизола, когда количество всех трех КА выше или ниже их медианного уровня у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) — заболеванием, характеризующимся хроническим нарушением мозгового кровообращения и связанными с этим диффузными или очаговыми изменениями в мозге, а также с когнитивными и неврологическими расстройствами. Диагноз ХИМ основывается на комплексной оценке клинических, инструментальных и нейропсихологических данных [7–10], подробнее см. в разделе «Пациенты и методы».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 76 больных ХИМ (42 женщины и 34 мужчины в возрасте 58–82 года). Оценивали содержание катехоламинов: ДА, НА, АДР в слюне. Больные отличались друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т. д. Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, васкулиты различной этиологии, заболевания крови и др. Критерии включения: стадия начальных проявлений и субкомпенсации ХИМ; отсутствие необходимости в повседневной жизни в постоянной опеке со стороны окружающих. Критерии исключения: деменция выраженностью 1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции [11]; наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, тяжелой кардиальной, метаболической патологии (сахарный диабет 2-го типа); почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы. Все пациенты были правшами.

Диагноз ХИМ основывался на комплексной оценке клинических, инструментальных и нейропсихологических данных. Когнитивные нарушения — ключевой признак ХИМ, часто проявляющийся в виде умеренных когнитивных расстройств. Оценка проводилась с использованием нейропсихологических тестов: мини-теста оценки психического статуса (MMSE) — для общей оценки когнитивных функций; монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA), более чувствительной к умеренным нарушениям, особенно в исполнительных функциях и внимании; тестов на речевую память Лурия.

Характерными симптомами ХИМ были следующие: снижение памяти, внимания, скорости обработки информации, нарушения исполнительных функций (планирование, принятие решений).

Структурное МРТ-исследование было направлено на определение степени поражения белого вещества (лейкоареоз). Степень поражения оценивали по шкале Fazekas.

С помощью МРТ выявляли лакунарные инфаркты, мелкие очаги (3–15 мм) в глубинных структурах мозга (базальные ганглии, таламус, мост). Слабое или умеренное

расширение желудочков или корковая атрофия была дополнительным признаком ХИМ.

Неврологическое обследование выявляло моторные и сенсорные нарушения, характерные для ХИМ: легкий гемипарез, дисметрию, асимметрию рефлексов, патологические рефлекс (например, рефлекс Бабинского); нарушения походки; дисфункцию вегетативной системы, например, ортостатическую гипотензию; экстрапирамидные симптомы, такие как тремор.

Нейропсихологическое тестирование уточняло характер и степень когнитивных нарушений памяти (вербальной, зрительной), исполнительных функций, речевой активности, зрительно-пространственных способностей.

Проводилась дифференциальная диагностика с нейродегенеративными заболеваниями.

Исследование с помощью фМРТ

У 21 больного проводили фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Germany) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Функциональные сканы были получены в состоянии покоя с использованием T2*-взвешенной последовательности EPI: TR = 1 500 мс, TE = 30 мс, flip angle 70°, толщина среза — 2 мм, FOV — 190 мм, фаза FoV — 100,0%. Больных предварительно инструктировали: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. МРТ-данные обрабатывали в программе SPM12 на платформе MATLAB. Для изучения коннективности использовали приложение CONN-18b, входящего в toolbox программы SPM-12.

Биохимические исследования

Определение катехоламинов в слюне. Содержание моноаминов, включая ДА, НА и АДР, и их метаболитов в слюне определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ион-парная хроматография) с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД), на жидкостном хроматографе System Gold (Beckman Coulter Inc., США), оснащенный амперометрическим детектором RECIPE EC 3000 (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH; Германия), с инжектором Rheodyne 7125, петля для нанесения образцов — 20 мкл. Катехоламины хроматографически разделяли на обращенно-фазной колонке Nucleodur C18 Gravity, 4,6–250 мм, диаметр пор 5 мкм (Mashery-Nagel GmbH & Co. KG, Германия). Использовали насос System Gold 125 (Beckman Coulter Inc., США), скорость потока подвижной фазы — 1 мл/мин, при давлении 200 атм. Мобильная фаза для разделения катехоламинов: 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила (pH 3,0). Измерение проводили с помощью электрохимического детектора RECIPE EC 3000 (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH; Германия), оборудованного измерительной ячейкой ClinLab ECD-Cell, Model Sputnik, стеклоглеродного рабочего электрода (+ 0,85 V) и хлорсеребряного электрода сравнения Ag/AgCl. Перед хроматографированием катехоламины изолировали из слюны методом твердо-фазной экстракции с применением в качестве экстрагента активированного оксида алюминия.

У пациентов определяли уровень кортизола в образцах слюны на иммунохемилюминесцентном анализаторе

Abbott i2000 ARCHITECT (Abbott Laboratories, Illinois, USA) с использованием наборов реагентов этого же производителя.

Образцы слюны собирали по протоколу, описанному ранее [9]. Пациенты не употребляли алкоголь в течение недели, не пили чай или кофе за 1 ч до забора слюны, за 10 мин до этого прополаскивали рот водой. Сбор слюны осуществляли путем ее сплевывания в пробирку объемом не менее 1,5 мл. Образцы слюны, загрязненные кровью, исключали из исследования, для этого использовали набор иммуноферментного анализа для определения загрязнения слюны кровью [12].

Прочие обследования

Пациентов исследовали на вербальную память с помощью теста Лурия, при контроле непосредственного и отсроченного воспроизведения 10 слов. Вербальную беглость словесных ответов, корректурный тест. Кроме этого, регистрировали артериальное давление, вычисляли пульсовое давление (разность между систолическим и диастолическим давлением) и частоту сердечных сокращений.

Статистическая обработка

Анализ полученных данных осуществляли с помощью статистического пакета прикладных программ Statistica-12 (Dell, США). Оценивали нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова и Лилифорса. Вычисляли средние арифметические, стандартные ошибки, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализы. Вычисляли ранговый коэффициент корреляции по Спирмену. Для анализа нейросетей дополнительно вычисляли Т-критерий по Стьюденту, а также использовали поправку на множественность сравнений — FDR (False Discovery Rate).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение содержания КА: распределение ДА, НА, АДР в слюне при хронической ишемии мозга статистически значимо отклоняется от нормального (гауссовского) распределения (рис. 1).

Показатели критериев Колмогорова–Смирнова и Лилифорса указывают на достоверные отличия экспериментальных распределений от нормального, гауссовского. На рис. 1 представлены гистограммы распределения слюнных дофамина, норадреналина и адреналина. Диапазон изменений этих моноаминов соответствует вышеприведенным литературным данным [3–6].

Распределения различных катехоламинов в слюне в целом, близко к логнормальному. Для проверки все исходные значения были прологарифмированы. Оказалось, что по критерию Колмогорова–Смирнова d (максимальное расхождение между теоретическим и эмпирическим распределениями) для НА $d = 0,069$; для АДР $d = 0,086$; для ДА $d = 0,092$. Значения $p > 0,2$, полученные для этих логарифмированных распределений, указывают на то, что нет оснований утверждать об отличии логарифмированных распределений от нормальных для исследованных КА.

В силу общего происхождения удивительна сопряженность катехоламинов между парами КА в фоне. В табл. 1 представлены значения коэффициентов

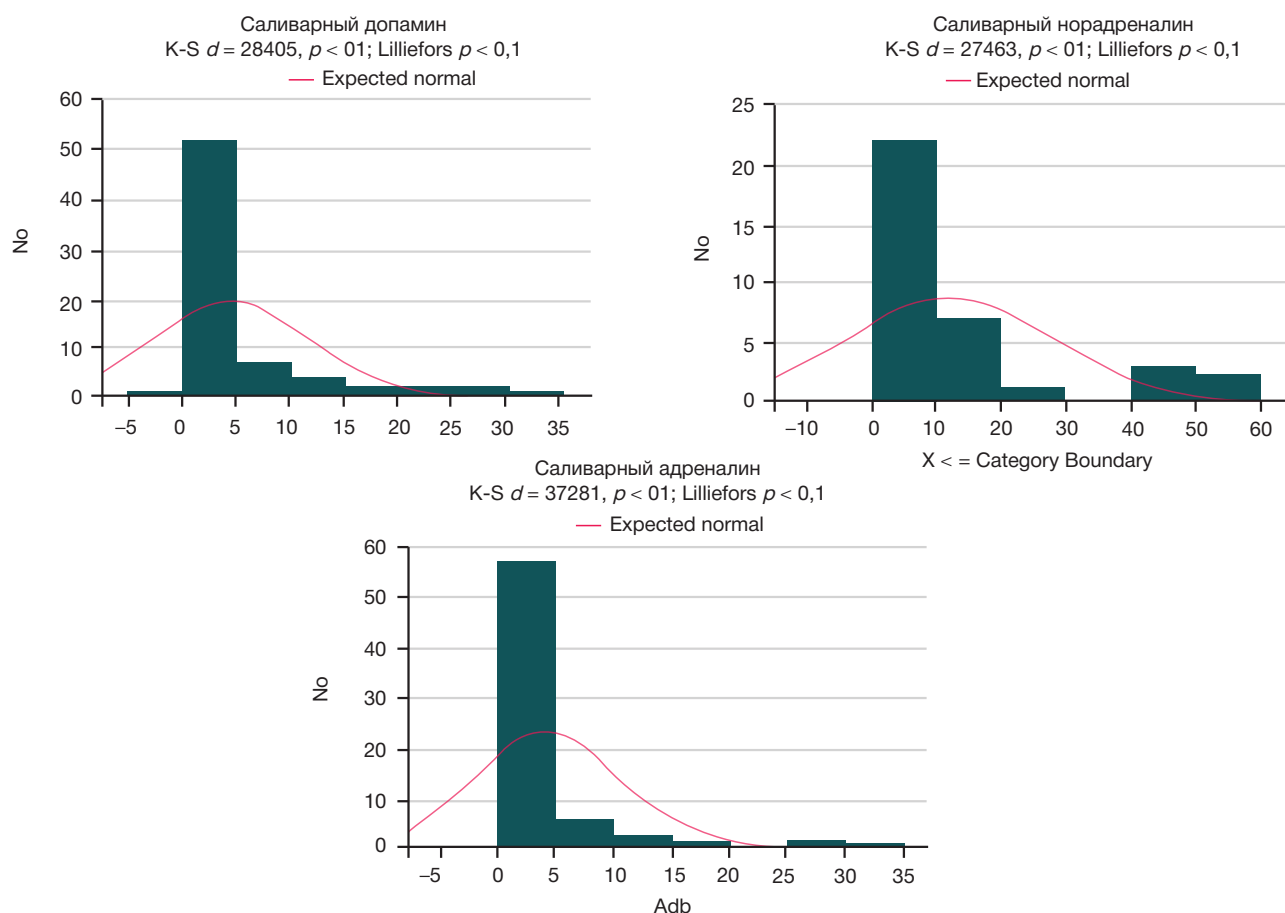


Рис. 1. Гистограммы распределения саливарных дофамина, норадреналина и адреналина (нг/мл). По оси ординат (Y) — количество испытуемых; по оси абсцисс (X) — концентрация катехоламинов (нг/мл). K-S — критерий Колмогорова–Смирнова, Lilliefors — критерий Лиллифорса

корреляции, полученные при использовании непараметрической ранговой статистики.

Использование рангового корреляционного анализа Спирмена показало умеренную положительную связь между всеми парами КА. Все коэффициенты ранговой корреляции достоверно отличаются от нуля (табл. 1). Квадрат коэффициента корреляции отражает долю влияния или факторов, которые объясняют вариацию одной переменной через взаимосвязь с другой, поскольку он показывает, какая часть общей изменчивости переменной обусловлена линейной зависимостью с другой переменной. Поэтому доля факторов, которая определяется совместными влияниями КА между собой, составляет примерно 25%. Такая сопряженность указывает, что у пациентов с хронической ишемией мозга вероятность одновременно высокого (или низкого) содержания всех трех катехоламинов выше, чем вероятность каких-либо других несогласованных сочетаний их уровней.

Все пациенты были разделены на две подгруппы: в каждой подгруппе содержание КА было выше или ниже уровня медианы.

Таблица 1. Ранговые корреляции Спирмена (R)

Пары переменных	Число пар	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	t(N-2)	p-уровень
НА & АДР	76	0,511801	5,12474	0,000002
НА & ДА	65	0,509447	4,699123	0,000015
АДР & ДА	62	0,490695	4,362181	0,000051

Примечания: НА — норадреналин; АДР — адреналин; ДА — дофамин; R — коэффициент корреляции Спирмена; t — t-критерий Стьюдента; p — уровень значимости.

Доля случаев, когда все три КА выше или ниже медианного уровня несколько больше половины (28 случаев из 50 возможных). Это означает, что состояния, когда все три КА находятся одновременно выше или ниже медианного уровня, составляют не менее половины всех возможных вариантов. Значения медианы для дофамина составило 1,447 (min — 0; max — 30,341) нг/мл; для норадреналина — 5,577 (min — 0,954; max — 56,647) нг/мл; для адреналина 2,408 (min — 0,057; max — 90,257) нг/мл.

Число пациентов, у которых все три КА были ниже медианы, — 13 (группа 1), выше уровня медианы — 15 человек (группа 2).

Группы 1 и 2 отличаются друг от друга тем, что все три КА ниже или выше медианного уровня. Пациенты этих групп достоверно различаются по ряду психофизиологических характеристик. Так у пациентов группы 1 достоверно ниже уровень кортизола, а показатели отсроченного воспроизведения слов по Лурия лучше, чем у представителей группы 2 (рис. 2).

Эти различия психофизиологических характеристик в двух группах поддерживают представления о наличии

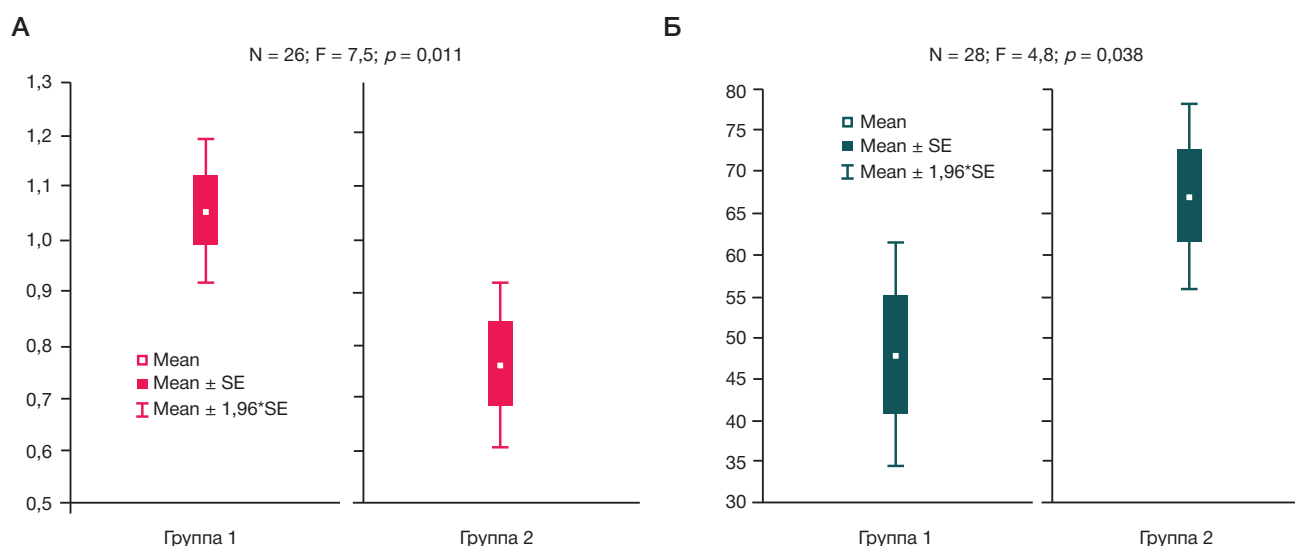


Рис. 2. Различия характеристик памяти (**А**) и слюняного кортизола (**Б**) в двух группах, различающихся по значениям КА. N — число обследованных; F — F-критерий; p — уровень значимости. **А.** По оси ординат отмечено отсроченное воспроизведение слов по отношению к среднему уровню непосредственного воспроизведения 10 слов по Лурия. **Б.** По оси ординат — содержание кортизола в слюне (нмоль/л)

различий в церебральной организации этих пациентов. Для оценки различий в церебральной организации групп 1 и 2 исследовали разность коннективностей в группах с содержанием всех трех КА ниже и выше медианы: группа 1 — группа 2.

С учетом ошибки на множественность сравнений (FDR) все различающиеся коннективности при более низких значениях КА были достоверно выше, чем при более высоких значениях КА (рис. 3).

Нами был выбран не традиционный $pFDR < 0,05$, а меньший уровень значимости $pFDR < 0,02$, для того чтобы рассматривать наиболее значимые закономерности, по которым отличалось множество коннективностей двух групп (рис. 3).

Благодаря циклической (замкнутой) организации связей (рис. 3), преобладающих в группе 1 при более низких значениях КА, создается устойчивая циркуляция возбуждения, захватывающая значительное число нервных центров, что соответствует более оптимальной функциональной организации мозга, что можно видеть, в том числе, и по результатам психофизиологических тестов (рис. 2).

Циркуляция возбуждения возможна, например, по следующей цепочке нервных образований, связанных общей синергией процессов возбуждения:

Мозжечок (Cerebellum) (включая червь (Vermis) мозжечка) — правая боковая сенсомоторная сеть (Sensori Motor Lateral) — левая верхняя лобная извилина (SFG) — левая супрамаргинальная извилина (SMG) — мозжечок. Эта цепочка охватывает оба полушария и может поддерживать генерализованную синхронизацию процессов возбуждения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В наших исследованиях биохимическими методами определяли содержание кортизола и катехоламинов в слюне. По литературным данным содержание этих веществ в слюне при ХИМ значительно выше, чем в норме. Уровень кортизола в слюне утром обычно достигает порядка единиц до десятков нмоль/л (в литературе часто указывают ориентировочно ~10–20 нмоль/л. При ХИМ указываются большие значения. В данной работе величина кортизола

при ХИМ выше примерно в 3–3,5 раза по сравнению с нормой по данным литературы [12–14].

При ХИМ отмечается тенденция к повышению уровней катехоламинов в слюне, что отражает усиление симпатической активности и нарушения сосудистой регуляции. Однако измерения в слюне нуждаются в стандартизации для клинического применения. Трудность состоит в том, что измерения катехоламинов

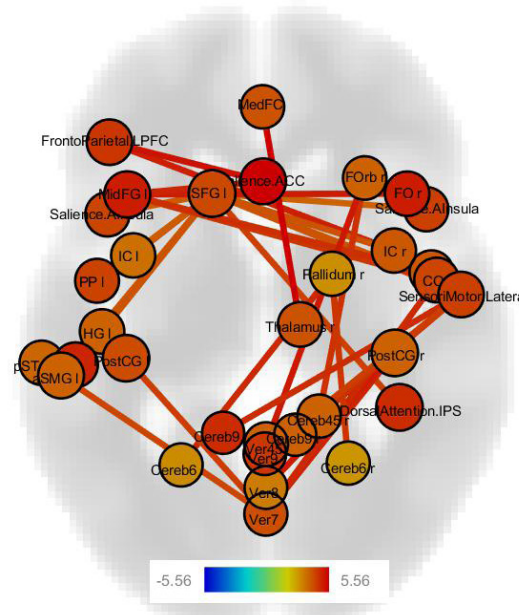


Рис. 3. Разность коннективностей при более низком и высоком уровнях всех катехоламинов (группа 1 — группа 2), $pFDR < 0,02$. Под рисунком представлена цветовая шкала T-критерия. r, l — правое и левое полушарие; Ver — Vermis (червь мозжечка), Cereb — cerebellar (мозжечок); цифры после Ver, Cereb — доли червя или мозжечка; AC — Cingulate Gyrus anterior part; ACC — Anterior Cingulate Cortex; Cuneal — Cuneal Cortex; CO — Center Operculum Cortex; Forb — Frontal Orbital Cortex; HG — Heschl's Gyrus; IC — Insular Cortex; sLOC — Lateral Occipital Cortex superior division; MedFC — Frontal Medial Cortex; PC — Cingulate Gyrus posterior division; aPaHC — Parahippocampal Gyrus anterior division; PaCiG — Paracingulate Gyrus; PostCG — Postcentral Gyrus; PreCG — Precentral Gyrus; PP — Planum Polare; SMA — Juxtapositional Lobule; SFG — Superior Frontal Gyrus; aSMG — aSTG — Superior Temporal Gyrus anterior division; toITG — Inferior Temporal Gyrus temporooccipital division; toMTG — Middle Temporal Gyrus temporooccipital part

не стандартизованы, только немногие авторы приводят конкретные цифры: в норме содержание в слюне норадреналина 20–30 пг/мл, а адреналина примерно 3–4 пг/мл [5]. В другой работе сообщается о примерном равенстве адреналина и норадреналина на уровне 0,1 пмоль/мл [4], а уровень дофамина составляет примерно 0,5 пмоль/мл [4–5].

Традиционно исследование отдельных КА нередко рассматривают без их связи с другими. Такой подход имеет тот недостаток, что поскольку КА связаны происхождением друг с другом, достаточно трудно вычленив свойства отдельных КА и их в некоторых случаях необходимо рассматривать в комплексе с другими КА. Активность КА в значительной мере отражает функциональное состояние мозга, например, из-за прямой связи некоторых из них (АДР и НА) с уровнем кортизола. Одним из вариантов «контекстного» рассмотрения является описанный выше анализ синхронизированных состояний КА. Эти функциональные состояния влияют как на когнитивные показатели, так и на метаболические, особенно связанные с уровнем стресса. Диапазон изменений КА различен по обе стороны от медианы, вероятно, потому, что под влиянием стресса меняется продукция КА, а также возможны нарушения в функционировании механизма отрицательной обратной связи, который ограничивает выброс КА, что также может быть связано со стрессом [15, 16]. В здоровом состоянии количество КА, выделяемых надпочечниками и симпатической нервной системой, регулируется механизмами отрицательной обратной связи. Когда уровень КА достигает определенных значений, происходит торможение дальнейшей выработки КА, что предотвращает избыточную активацию симпатоадреналовой системы. При длительном или хроническом стрессе наблюдается постоянная стимуляция симпатической нервной системы и надпочечников. Это приводит к постоянному высокому уровню катехоламинов в крови. Механизм отрицательной обратной связи начинает работать менее эффективно, т. е. теряется контроль над продукцией адреналина и норадреналина, что приводит к отрицательным последствиям для работы мозга.

Основным отличием коннективной организации мозга в группе с более низким содержанием КА является наличие замкнутой цепи коннективностей, следствием которой могут быть процессы длительной потенциации. Замкнутые нейронные сети — это сети, в которых входы и выходы циклично замыкаются, что обеспечивает хранение и процессинг информации в замкнутой структуре [17]. Ранее были рассмотрены нейронные сети у пациентов, различающихся по содержанию только слюнного НА, эти сети не были циклическими, замкнутыми [18].

Можно предполагать, что циркуляция возбуждения по замкнутой цепочке нервных структур действительно может поддерживать синергетические процессы между различными мозговыми регионами. Рассмотрим некоторые характерные особенности этой замкнутой цепи.

Известно, что мозжечок играет ключевую роль в координации движений и поддержании равновесия. Он также участвует в когнитивных функциях, таких как обучение и память. Его способность к интеграции сенсорной информации и моторного выхода делает его важным звеном в данной цепи. Мозжечок может также интегрировать информацию из различных сенсомоторных источников, обеспечивая согласованность между различными частями тела и модулируя активность кортикальных структур. Связь

между правой боковой сенсомоторной сетью и левыми кортикальными структурами (верхняя лобная извилина и супрамаргинальная извилина) может быть обусловлена механизмами перекрестной сенсорной обработки, что позволяет обрабатывать и интегрировать информацию из обеих половин тела и сенсорных входов. При этом левые верхняя лобная (SFG) и супрамаргинальная извилины (SMG) участвуют в высших когнитивных функциях, таких как внимание, решение проблем и планирование. Увеличение возбуждения в этих областях может усиливать обработку когнитивной информации и улучшать управляемые действия, связанные с моторной активностью. Описанная выше цепочка может эффективно использовать механизмы обратной связи. Возбуждение, инициированное в одном узле, может возвращаться к предыдущим узлам, создавая устойчивую активность и возможное усиление (потенцирование) синаптической силы в этих местах. Такой «замкнутый контур» может способствовать синхронизации нейронной активности между различными регионами мозга, что важно для поддержания устойчивости поведения и моторной координации. Эта синхронизация может быть связана с генерацией ритмической нервной активности, которая играет роль в объединении различных аспектов сенсорной и моторной информации. Циркуляция возбуждения может способствовать изменению структур на уровне синапсов, так как повторные активации могут приводить к процессам, связанным с синаптической пластичностью (например, долговременная потенцияция или долговременная депрессия), которые могут укреплять связи между соответствующими нейронными образованиями.

Таким образом, циркуляция возбуждения по указанной выше нервной цепи демонстрирует сложные взаимодействия между координацией движений и когнитивной обработкой. Эти взаимодействия могут поддерживать эффективную работу как в сенсомоторной, так и в когнитивной сфере, обеспечивая синергетический механизм для адаптации и обучения. В замкнутых цепочках коннективностей, таких как нейронные сети, возбуждение может циркулировать, создавая повторные запуски нейронной активности. Этот процесс может способствовать длительной потенциации посредством следующих механизмов.

1. Усиленная активация нейронов. Длительная циркуляция возбуждения может поддерживать высокие уровни внутриклеточного кальция внутри нейронов. Рост уровня кальция способствует более мощному высвобождению нейротрансмиттеров и увеличению синаптической передачи, что является важнейшей составляющей как для кратковременной, так и для длительной синаптической пластичности [19].

2. Создание положительной обратной связи. Возбуждение в замкнутой цепи может привести к активному возвращению сигнала через возбуждающие синапсы. Такой механизм может создать состояние, способствующее потенциации, так как связанные нейроны продолжают активироваться, что усиливает передачу информации и подготавливает синапсы к следующим активациям [20].

3. Модуляция нейронной активности. Взаимная модуляция нейронов в цепи может приводить к долговременному изменению синаптической силы, что является основой для синаптической пластичности. Это явление, в свою очередь, способствует долговременной потенциации [21]. Синаптическая сила — это мера эффективности передачи сигнала между нейронами на

уровне синапса. Синаптическая сила определяется тем, насколько сильно постсинаптический нейрон реагирует на активацию пресинаптического нейрона и отражает количество нейротрансмиттеров, высвобождаемых в синаптическую щель, а также чувствительность постсинаптических рецепторов к этим нейротрансмиттерам.

Модуляция потенциации может происходить через различные механизмы, такие как увеличение экспрессии рецепторов или изменение структуры синапсов, что способно закрепить изменения в нейронной сети, относящиеся к процессам обучения и памяти.

Таким образом, можно предполагать, что длительная циркуляция возбуждения по замкнутой цепочке может поддерживать условия для длительной потенциации. Она особенно важна в контексте нейропластичности, процессов обучения и памяти, так как изменения в синаптической передаче могут приводить к длительным изменениям в нейронных сетях.

Однако повышенный уровень кортизола и катехоламинов нарушает кровоснабжение мозга и приводит к остановке циркуляции возбуждения в нейросетях мозга [22].

ВЫВОДЫ

Установлена статистически значимая связь устойчивых сочетаний саливарных катехоламинов с организацией церебральных функций у больных хронической ишемией мозга. Полученные данные подтверждают, что комплексный совместный анализ уровней ДА, НА и АДР в слюне может служить информативным маркером функционального состояния мозга при данной патологии. Для группы больных с ХИМ, у которых выявлена высокая сопряженность саливарных КА при относительно невысоком уровне КА (ниже уровня медианы), наблюдалось наличие замкнутых нейронных сетей. Предполагается, что эти сети могут способствовать более высокой длительной потенциации, возможно, благодаря которой у этой группы больных имеют место более высокие когнитивные показатели. Высокий уровень катехоламинов и кортизола, сопровождающий нарушение кровоснабжения мозга, негативно влияет на коннективность нейросетей мозга. Неинвазивный метод оценки катехоламинов и их качественный анализ могут быть полезны для исследования организации сетей мозга при цереброваскулярной патологии.

Литература

- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004; 56 (3): 331–49. DOI: 10.1124/pr.56.3.1. PMID: 15317907.
- Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin, IJ. Sources and Significance of Plasma Levels of Catechols and Their Metabolites in Humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2003; 305 (3), 800–811. Available from: <https://doi.org/10.1124/JPET.103.049270>.
- Schwab KO, Heubel G, Bartels H. Free epinephrine, norepinephrine and dopamine in saliva and plasma of healthy adults. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992; 30 (9): 541–44. PMID: 1457617.
- Okumura T, Nakajima Y, Matsuoka M, Takamatsu T. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997; 694 (2): 305–16. DOI: 10.1016/S0378-4347(97)00106-0. PMID: 9252044.
- Kennedy B, Dillon E, Mills PJ, Ziegler MG. Catecholamines in human saliva. *Life Sci.* 2001; 69 (1): 87–99. DOI: 10.1016/S0024-3205(01)01111-0. PMID: 11411808.
- Lei, S. (2014). Cross interaction of dopaminergic and adrenergic systems in neural modulation. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* 2014; 6 (3): 137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349636/>.
- Парфенов В. А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (Прил. 3): 61–67.
- Танашян М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А., Лагода О. В. Цереброметаболическое здоровье. М.: МедиаСфера, 2025; 260 с.
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis).* 2019; 25 (1): 147–64. DOI: 10.1212/CON.0000000000000684. PMID: 30707191; PMCID: PMC6548535.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration.* *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200; PMCID: PMC3714437.
- Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric.* 1997; 9 (Suppl 1): 173–76.
- Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem.* 1983; 20 (Pt 6): 329–35. DOI: 10.1177/000456328302000601. PMID: 6316831.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (1): 35–47. DOI: 10.1016/S0306-4530(02)00008-2. PMID: 12445835.
- Фокин В. Ф., Шабалина А. А., Пономарева Н. В., Медведев Р. Б., Лагода О. В., Танашян М. М. Кортизол, цитокины и вегетативные изменения при когнитивной нагрузке у больных хронической ишемией мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67 (3): 51–57. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.51-57.
- Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev.* 2009; 89 (2): 535–606. DOI: 10.1152/physrev.00042.2006. PMID: 19342614.
- Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocrine Regulations.* 2003; 37 (2): 69–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932192/>.
- Rosenbaum R. Short Term Plasticity, Biophysical Models. Available from: <https://dblp.uni-trier.de/db/reference/cn/cn2014.html>.
- Фокин В. Ф., Абаимов Д. А., Пономарева Н. В., Медведев Р. Б., Коновалов Р. Н., Лагода О. В., и др. Нейросети, чувствительные к уровню норадреналина у больных хронической ишемией мозга. *Асимметрия.* 2022; 16 (3): 23–31.
- Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64: 355–405. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547. PMID: 11826273.
- Thompson RF, Kim JJ. Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93 (24): 13438–44. DOI: 10.1073/pnas.93.24.13438. PMID: 8942954; PMCID: PMC33628.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004; 44 (1): 5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012. PMID: 15450156.
- Tank AW, Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol.* 2015; 5 (1): 1–15. DOI: 10.1002/cphy.c140007.

References

1. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004; 56 (3): 331–49. DOI: 10.1124/pr.56.3.1. PMID: 15317907.
2. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and Significance of Plasma Levels of Catechols and Their Metabolites in Humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2003; 305 (3): 800–811. Available from: <https://doi.org/10.1124/JPET.103.049270>.
3. Schwab KO, Heubel G, Bartels H. Free epinephrine, norepinephrine and dopamine in saliva and plasma of healthy adults. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992; 30 (9): 541–44. PMID: 1457617.
4. Okumura T, Nakajima Y, Matsuoka M, Takamatsu T. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997; 694 (2): 305–16. DOI: 10.1016/S0378-4347(97)00106-0. PMID: 9252044.
5. Kennedy B, Dillon E, Mills PJ, Ziegler MG. Catecholamines in human saliva. *Life Sci.* 2001; 69 (1): 87–99. DOI: 10.1016/S0024-3205(01)01111-0. PMID: 11411808.
6. Lei, S. (2014). Cross interaction of dopaminergic and adrenergic systems in neural modulation. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* 2014; 6 (3): 137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349636/>.
7. Parfenov VA. Sosudistye kognitivnye narusheniya i hronicheskaya ishemiya golovnogo mozga (discirkulyatornaya encefalopatiya). *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika.* 2019; 11 (Pril. 3): 61–67. Russian.
8. Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, Lagoda OV. *Cerebrometabolicheskoe zdorov'e.* M.: MediaSfera, 2025; 260 s.
9. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 2019; 25 (1): 147–64. DOI: 10.1212/CON.0000000000000684. PMID: 30707191; PMCID: PMC6548535.
10. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration.* *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200; PMCID: PMC3714437.
11. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric.* 1997; (9 Suppl 1): 173–76.
12. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem.* 1983; 20 (Pt 6): 329–35. DOI: 10.1177/000456328302000601. PMID: 6316831.
13. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (1): 35–47. DOI: 10.1016/S0306-4530(02)00008-2. PMID: 12445835.
14. Fokin VF, SHabalina AA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Kortizol, citokiny i vegetativnye izmeneniya pri kognitivnoj nagruzke u bol'nyh hronicheskoy ishemiej mozga. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2023; 67 (3): 51–57. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.51-57. Russian.
15. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev.* 2009; 89 (2): 535–606. DOI: 10.1152/physrev.00042.2006. PMID: 19342614.
16. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocrine Regulations.* 2003; 37 (2): 69–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932192/>.
17. Rosenbaum R. Short Term Plasticity, Biophysical Models. Available from: <https://dblp.uni-trier.de/db/reference/cn/cn2014.html>.
18. Fokin VF, Abaimov DA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Konovalov RN, Lagoda OV, i dr. Nejroseti, chuvstvitel'nye k urovnyu noradrenalina u bol'nyh hronicheskoy ishemiej mozga. *Asimmetriya.* 2022; 16 (3): 23–31. Russian.
19. Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64: 355–405. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547. PMID: 11826273.
20. Thompson RF, Kim JJ. Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93 (24): 13438–44. DOI: 10.1073/pnas.93.24.13438. PMID: 8942954; PMCID: PMC33628.
21. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004; 44 (1): 5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012. PMID: 15450156.
22. Tank AW, Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol.* 2015; 5 (1): 1–15. DOI: 10.1002/cphy.c140007.