

Динамика нейромаркеров и когнитивные функции у больных терапевтически резистентной шизофренией

Зубов Д.С.¹, Дорофейкова М.В.¹, Петрова Н.Н.², Дорофейков В.В.³, Иванов М.В.¹
¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ,
²Санкт-Петербургский государственный университет,
³Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург

Резюме. В работе проанализирована динамика изменений ряда нейромаркеров в крови (нейронспецифичная енолаза и протеина S100B) на фоне проведения противорезистентных воздействий включавших применение ЭСТ у больных параноидной шизофренией. Установлены взаимосвязи между биологическими (уровни биомаркеров в сыворотке крови) и клиническими показателями, а также характеристикой когнитивного функционирования больных в процессе лечения.

Ключевые слова: шизофрения, электросудорожная терапия, нейромаркеры, когнитивное функционирование.

Changes in levels of neuromarkers and cognitive functioning of patients with treatment-resistant schizophrenia

Zubov D.¹, Dorofeykova M.¹, Petrova N.², Dorofeykov V.³, Ivanov M.¹

¹ St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

² Saint-Petersburg State University,

³ Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health.

Summary. In this paper we analyze the changes in the blood levels of neuron-specific enolase and S100B protein during combined ECT and pharmacological treatment in patients suffering from treatment-resistant paranoid schizophrenia. Correlations between biomarkers' serum levels, clinical status and characteristics of cognitive functioning are analyzed.

Key words: schizophrenia, electroconvulsive therapy, biomarkers, cognitive functioning.

Несмотря на успехи современной психофармакотерапии, 20-50% больных шизофренией остаются терапевтически резистентными. В качестве одной из стратегий преодоления терапевтической резистентности при шизофрении рассматривается сочетанная электросудорожная (ЭСТ) и антипсихотическая терапия [1,2]. В настоящее время актуален поиск биомаркеров, служащих показателем физиологических и патофизиологических процессов или фармакологического ответа на лечение. Одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношениях является протеин S100B, который локализуется в астро- и олигодендроцитах [4, 14]. Эффекты внеклеточного протеина S100B дозозависимы: в наномолярных концентрациях белок оказывает аутокринное воздействие на астроциты, стимулируя их пролиферацию *in vitro*, а димер S100(ββ) модулирует долговременную синаптическую пластичность, оказывает трофическое влияние на развивающиеся и регенерирующие нейроны. В микромолярных концентрациях протеин S100B может вызывать как апоптоз, так и некроз нейронов и глиальных клеток, что связано со способностью S100B самостоятельно индуцировать провоспалительные цитокины, ферменты оксидативного стресса и усиливать другие сигналы, направленные на клетки нервной системы [3]. В норме протеин S100B в низких концентрациях

присутствует в ликворе и сыворотке крови, а при повреждении ткани головного мозга его концентрация возрастает в десятки раз, что позволяет использовать его для диагностики и определения прогноза заболеваний, в частности, при травматическом поражении головного мозга, инсульте, при повреждении гематоэнцефалического барьера или при вовлечении мозга в системную воспалительную реакцию.

Повышение уровня протеина S100 вне острого периода травматического повреждения головного мозга коррелирует с картиной персистирующего нейropsychологического дефицита. В экспериментах на животных показано, что изменение концентрации S100 сопряжено с поведенческими нарушениями и когнитивным дефицитом [11]. В ряде работ отмечают повышение концентрации S100B в сыворотке крови во время обострения шизофрении (в среднем до 98 нг/л) и ее снижение по мере выхода пациента из острого психотического состояния [16]. Данные указывают на роль S100B, скорее, как маркера патологических, а не пластических процессов, что согласуется с тем, что ген, кодирующий этот белок, является геном предрасположенности к расстройствам настроения, шизофрении и когнитивным нарушениям [18]. Снижение уровня белка S100B при шизофрении было отмечено у пациентов, длительно получавших антипсихотическую терапию [9]. Ис-

следование на культурах глиальных клеток показало, что воздействие антипсихотиков приводит к уменьшению его выделения из клеток [17].

Единственным известным в настоящее время общим биомаркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза (NSE) [13], внутриклеточный фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения. Среди известных нейронспецифических белков NSE является наиболее изученным и адекватно характеризующим собственно мембранные функции гематоэнцефалического барьера. Постепенная гибель нейронов при нейродегенерации приводит к выходу нейронспецифических изоферментов. При заболеваниях, связанных с вовлечением нейронов в патологический процесс, определение концентрации NSE в сыворотке крови и спинномозговой жидкости дает информацию о выраженности повреждения нейронов и нарушениях целостности гематоэнцефалического барьера.

Цель исследования: изучение динамики биомаркеров и показателей когнитивного функционирования у больных резистентной шизофренией в процессе сочетанной психофармакотерапии (ПФТ) и электросудорожной терапии (ЭСТ) с использованием клинско-шкальной оценки и современных лабораторных аналитических технологий.

Материал и методы

Исследование проводили на базе отделения биологической терапии психически больных ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». Критериями включения в исследование являлись: возраст 20-55 лет; уровень образования — не менее 9 классов общеобразовательной школы; наличие терапевтической резистентности. Критериями исключения служили: наличие органического заболевания головного мозга; злоупотребления психоактивными веществами или зависимости; острого или обострение хронического соматического заболевания. Обследованы 34 пациента, в том числе 20 мужчин, получавших стационарное лечение, с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10) в возрасте $31,6 \pm 9,4$ года. Возраст начала заболевания — $24,4 \pm 7,7$ года. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет ($8,1 \pm 6,4$ года). Число пациентов с высшим и средним специальным образованием было одинаковым (по 14 пациентов, 41,1%). Работали 17,6% пациентов.

В курсе ПФТ преобладало использование комбинаций антипсихотиков обоих поколений (85,3% случаев), монотерапию получали 14,7% больных. Среди антипсихотиков первой генерации преобладал галоперидол (в дозе 10-30 мг/сутки), среди антипсихотиков второй генерации — азалептин (50-300 мг/сутки), рисперидон (4-6 мг/сутки), палиперидон (6-9 мг/сутки). У 88,2% пациентов для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов применялся тригексифенидил (2-12 мг/сутки).

Процедуру ЭСТ проводили по современной модифицированной методике. Большинству пациентов было проведено 10 процедур ЭСТ.

В исследовании применялся метод клинско-шкальной оценки с использованием PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Для оценки когнитивных особенностей пациентов использованы тесты «Комплексная фигура» Рея-Остеррита, «Шифровка» и цифровая корректурная проба в модификации Л.И. Вассермана.

Забор венозной крови для получения сыворотки у терапевтически резистентных пациентов проводили в трех временных точках: перед началом процедур ЭСТ и через 24 часа после третьей и шестой процедур, поскольку было показано, что максимальное повышение маркеров повреждения головного мозга следует ожидать в первые сутки после травмы или другого воздействия [6], а концентрация NSE в период 12-24 часа после нее коррелирует с исходом заболевания [8].

Определение концентрации NSE и протеина S100B проводили с использованием автоматического иммунохимического анализатора «Elecys 2010» фирмы «Roche», Швейцария. В работе анализатора используется метод электрохемилюминисценции, реагенты содержат моноклональные антитела против определяемых в сыворотке белков. Метод является одним из наиболее чувствительных и точных из существующих лабораторных методик, хорошо стандартизован. Коэффициент вариации указанных тестов составлял не более 7%. Для тестирования использовали образцы сыворотки крови, которые хранили при температуре -80°C не более 6 месяцев.

Статистические методы исследования: программа Microsoft Excel 2007, пакет статистических программ SPSS, версия 20.0.

Результаты и их обсуждение

Как следует из табл. 1, редукция позитивной симптоматики составила 33,5%. Выраженность негативной симптоматики снизилась на 25,9%, а общих психопатологических симптомов — на 28,8%. Все эти показатели и суммарный заключительный балл статистически значимо различались до и после лечения ($p < 0,0001$). Терапевтический ответ в виде 20% динамики по PANSS был достигнут у 85,3% пациентов. В среднем, динамика психопатологической симптоматики составила 29,1%.

При анализе клинско-анамнестических взаимосвязей было выявлено, что у пациентов с большей длительностью заболевания уровень общепсихопатологической симптоматики обнаружил большую терапевтическую динамику ($r = 0,493$, $p = 0,020$).

В результате исследования было выявлено снижение объема кратковременной зрительно-моторной памяти до $32,7 \pm 14,3$ Т-баллов при среднем значении для здоровых 50 Т-баллов. Кратковременная память была снижена у 64,7% пациентов, преимущественно за счет снижения воспроизведения образующих элементов и кластеров до

27,2±35,3 и 21,1±31,7 Т-баллов. Долговременная зрительно-моторная память была ниже нормы у 70,1% пациентов (27,2±16,6 Т-баллов). У 55,9% пациентов было выявлено снижение исполнительских функций. У 10 (29,4%) больных значительно страдала аккуратность при копировании фигуры (8 и менее Т-баллов при норме от 40 Т-баллов). Значимые конфабуляторные дополнения, свидетельствующие о парамнестических расстройствах, присутствовали у 29,4% больных в задаче немедленного воспроизведения и у 32,4% пациентов в задаче отставленного воспоминания. Характерны снижение темпа работоспособности, активного внимания, зрительно-моторной координации, скорости формирования новых навыков (к примеру, по результатам «Шифровки» — 30,4±9,7 баллов при норме от 52 баллов). У большинства больных было выявлено снижение слухоречевой, рабочей памяти, речевой беглости и скорости обработки информации в тяжелой степени. Моторные навыки снижены у 58%, а проблемно-решающее поведение — у трети больных.

Определение концентраций нейромаркеров в крови в группе ЭСТ в динамике (до, после 3 и 6 процедур) выявило, что только у 6 пациентов (17,65%) и только однократно в разных вре-

менных точках было обнаружено повышение NSE выше нормы (максимальное — до 29,18 нг/мл), что не позволяет связать этот факт с влиянием ЭСТ. Эти результаты согласуются с данными о безопасности ЭСТ с точки зрения целостности клеток [12,15]. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют об отсутствии значимого изменения концентрации протеина S100B в крови в ходе противорезистентной терапии как после трех, так и после 6 процедур ЭСТ.

Не выявлено значимых различий между концентрацией протеина S100B у пациентов, соответствовавших критериям первого эпизода (39±18 нг/л), и у больных на этапе хронической шизофрении (44±21 нг/л). Установлены статистически значимые различия между концентрацией S100B у женщин и мужчин (60±18 и 43±23 нг/л, соответственно, $p=0,029$), что согласуется с данными иностранной литературы [10]. Анализ взаимосвязей биохимических маркеров с клиническими характеристиками и нейропсихологическими параметрами позволил выявить, что в группе терапевтически резистентных больных шизофренией конструктивный праксис был менее сохранным у пациентов с более высокими концентрациями NSE в крови ($r=-0,376$, $p=0,041$), что позволяет

Таблица 1. Характеристика психического состояния исследованных больных в динамике лечения

Показатель PANSS	Выраженность (баллы)	
	Исходно	После окончания терапии
Позитивные симптомы	25,4±5,1	16,9±4,3
Негативные симптомы	28,2±6,1	20,9±3,3
Общие психопатологические симптомы	56,6±9,3	40,3±6,7
Депрессия	14,1±5,3	8,5±3,8
Дезорганизация мышления	14,8±3,3	9,6±2,2
Заключительный балл	110,2±15,3	78,1±12,1

Таблица 2. Динамика концентраций NSE и S100B в сыворотке пациентов исходно и после 3 и 6 процедур ЭСТ.

	NSE (нг/мл)			S100 (нг/л)		
	До ЭСТ	После 3 процедуры	После 6 процедуры	До ЭСТ	После 3 процедуры	После 6 процедуры
M±m	9,63±4,40	8,79±4,89	9,04±4,36	50±22	50±39	44±21
Минимум	4,42	3,83	3,34	20	18	20
Максимум	24,76	26,55	29,18	130	254	120

Таблица 3. Динамика нейромаркеров в процессе комбинированной терапии

Характеристика изменений концентрации нейромаркеров	Число больных			
	NSE		S100	
	После 3 сеанса ЭСТ	После 6 сеанса ЭСТ	После 3 сеанса ЭСТ	После 6 сеанса ЭСТ
Не изменилась (7%)	4 (11,7%)	7 (20,6%)	6 (17,7%)	13 (38,2%)
Понижилась более чем на 7%	18 (52,9%)	16 (47,1%)	16 (47,1%)	14 (41,2%)
Понижилась более чем на 50%	2 (5,9%)	4 (11,7%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
Повысилась более чем на 7%	12 (35,3%)	11 (32,4%)	12 (35,3%)	7 (20,6%)
Повысилась более чем на 50%	2 (5,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)

предположить чувствительность этой когнитивной функции к повреждению мембран нейронов. Отсутствие взаимосвязи показателя конструктивного праксиса с концентрацией S100 свидетельствует о преимущественной заинтересованности нейронов, а не астро- или олигодендроцитов. Обнаружена тенденция к повышению уровня S100 в крови с увеличением длительности заболевания ($r=0,372$, $p=0,062$). Полученные лабораторные данные позволяют сделать заключение об отсутствии у обследованных больных признаков грубого повреждения нервных клеток. Возможно, нейродегенеративный процесс и развитие нейрокогнитивных нарушений при шизофрении связан с другими патофизиологическими механизмами.

Несмотря на статистически значимое увеличение концентрации протеина S100B у пациентов с приступом шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых людей, показатели не достигли уровня, характерного для травматического поражения головного мозга [19]. Вероятно, при шизофрении имеют место нарушения нейрорепластических механизмов, в частности, роста дендритов и образования синапсов, но не непосредственная дегенерация нейронов и глиальных

клеток. В то же время, повышение уровня белка S100B при неврологической патологии и психических расстройствах различного генеза позволяет предположить общность патогенетических звеньев на определенных этапах течения различных заболеваний. Сохранение высокой концентрации белка S100B после купирования острого состояния было ассоциировано с персистирующими негативной симптоматикой и когнитивными нарушениями, в то время как значимых корреляций с выраженностью продуктивной симптоматики не наблюдалось. Взаимосвязи повышения концентраций нейромаркеров с проводимой терапией, как и в работах, изучавших воздействия ЭСТ, не обнаружено [7]. В отличие от данных литературы [5], в нашем исследовании у пациентов с более высоким уровнем NSE в крови конструктивный праксис менее сохранен.

Выводы: в целом, результаты свидетельствуют о достаточно высокой безопасности сочетанной лекарственной и электросудорожной терапии у больных шизофренией. Найдены взаимосвязи между биологическими (уровни биомаркеров в сыворотке крови) и клиническими показателями, а также характеристикой когнитивного функционирования больных в процессе лечения.

Литература

1. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: Социально-политическая мысль. — 2012. — С. 102-117.
2. Оленева Е.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофрении: Дис. ... канд.мед. наук. — Москва. — 2010.
3. Петрова Н.Н., Воинкова Е.Е., Дорофейкова М.В. Динамика и роль маркеров повреждения головного мозга в шизофреническом процессе. — Российский Психиатрический Журнал. — 2014. — №1. — С. 43-49.
4. Adami C., Sorci G., Blasi E., Agneletti A.L., Bistoni F., Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. — *Glia*. — 2001. — № 33. — P. 131-142. doi:http://dx.doi.org/10.1002/1098-1136(200102)33:2<131::aid-glia1012>3.3.co; 2-4
5. Agelink M., Andrich J., Postert T., Wurzing U., Zeit T., Klotz P., Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. — *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2001. — № 71. — P. 394-396. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.3.394
6. Berger R.P., Bazaco M.C., Wagner A.K., Kochanek P.M., Fabio A. Trajectory Analysis of Serum Biomarker Concentrations Facilitates Outcome Prediction after Pediatric Traumatic and Hypoxemic Brain Injury. — *Developmental Neuroscience*. — 2011. — № 32. — P. 396-405. doi: http://dx.doi.org/10.1159/000316803
7. Berrouschot J., Rolle K., Kühn H.J., Schneider D. Serum neuron-specific enolase level do not increase after electroconvulsive therapy. — *J Neurol Sci*. — 1997. — № 150. — P. 173-176. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00086-5.
8. Cheng F., Yuan Q., Yang J., Wang W., Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. — *Ai J*, ed. PLoS ONE. — 2014. — № 9. — e106680. doi:10.1371/journal.pone.0106680
9. Gattaz WF, Lara DR, Elkins H, Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. — *Schizophr. Res*. — 2000. — №43. — P.91-95. doi:10.1016/s0920-9964(99)00146-2.
10. Gazzolo D., Michetti F., Bruschetti M., Marchese N., Lituanica M. et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. — *Clin Chem*. — 2003. — № 49. — P. 967-970. doi:10.1373/49.6.967.
11. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. — *Front. Biosci*. — 2002. — № 7. — P. 356-1368. doi:http://dx.doi.org/10.2741/heizmann.
12. Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. — *J Neural Transm*. — 2014. — № 121. — P. 1411-5. doi:10.1007/s00702-014-1228-9.
13. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for

- neurons and neuroendocrine cells. — *Ann. Rev. Neurosci.* — 1987. — № 10. — P. 269–295.
14. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — №99. — P. 4037–4042. doi:10.1073/pnas.052020999
 15. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. — *Psychiatry Res.* — 2010. — № 177. — P. 97–100. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.027
 16. Rothermundt M., Falkai P., Ponath G. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. — *Mol Psychiatry.* — 2004. — №9. — P. 897–899. doi:10.1055/s-2005-918821
 17. Steiner J., Schroeter M.L., Schiltz K., Bernstein H.G., Müller U.J., Richter-Landsberg C., Müller W.E., Walter M., Gos T., Bogerts B., Keilhoff G. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. — *Neuroscience.* — 2010. — № 167. — P. 1025–31. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.010
 18. Streitbürger D.-P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery J., Steiner J., Villringer A., Schroeter M.L. Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain — A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study. — *PLoS ONE.* — 2012. — №7(8). — P. e43284. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043284
 19. Waterloo K., Ingebrigtsen T., Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum of protein S-100 after minor head injury. — *Acta Neurochir.* — 1997. — № 139. — P. 26–32.

References

1. Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv (dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike). — Moscow: Sotsial'no-politicheskaya mysl'. — 2012. — P. 102–117.
2. Oleneva E.V. Kombinirovannoe primeneniye EST i atipichnykh antipsikhotikov dibenzo-diazepinovogo ryada pri terapevticheskii re-zistentnoi shizofrenii [dissertation]. — Moscow. — 2010.
3. Petrova N.N., Voinkova E.E., Dorofeikova M.V. Dinamika i rol' markerov povrezhdeniya golovnogogo mozga v shizofrenicheskom protsesse. — *Rossiiskii Psikhiatricheskii Zhurnal.* — 2014. — № 1. — P. 43–49.
4. Adami C., Sorci G., Blasi E., Agneletti A.L., Bistoni F., Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. — *Glia.* — 2001. — № 33. — P. 131–142. doi:http://dx.doi.org/10.1002/1098-1136(200102)33:2<131::aid-glia1012>3.3.co;2-4
5. Agelink M., Andrich J., Postert T., Wurzinger U., Zeit T., Klotz P., Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. — *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 2001. — № 71. — P. 394–396. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.3.394
6. Berger R.P., Bazaco M.C., Wagner A.K., Kochanek P.M., Fabio A. Trajectory Analysis of Serum Biomarker Concentrations Facilitates Outcome Prediction after Pediatric Traumatic and Hypoxic Brain Injury. — *Developmental Neuroscience.* — 2011. — № 32. — P. 396–405. doi: http://dx.doi.org/10.1159/000316803
7. Berrouschot J., Rolle K., Kühn H.J., Schneider D. Serum neuron-specific enolase level do not increase after electroconvulsive therapy. — *J Neurol Sci.* — 1997. — № 150. — P. 173–6. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00086-5
8. Cheng F., Yuan Q., Yang J., Wang W., Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. — *Ai J, ed. PLoS ONE.* — 2014. — № 9(9). — e106680. doi:10.1371/journal.pone.0106680
9. Gattaz W.F., Lara D.R., Elkis H., Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. — *Schizophr. Res.* — 2000. — №43. — P.91–95. doi:10.1016/s0920-9964(99)00146-2
10. Gazzolo D., Michetti F., Bruschetti M., Marchese N., Lituanian M. et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. — *Clin Chem.* — 2003. — № 49. — P. 967–970. doi:10.1373/49.6.967
11. Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology. — *Front. Biosci.* — 2002. — № 7. — P. 1356–1368. doi:http://dx.doi.org/10.2741/heizmann
12. Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. — *J Neural Transm.* — 2014. — № 121(11). — P. 1411–5. doi:10.1007/s00702-014-1228-9
13. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. — *Ann. Rev. Neurosci.* — 1987. — № 10. — P. 269–295.
14. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — №99. — P. 4037–4042. doi:10.1073/pnas.052020999
15. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. — *Psychiatry Res.* — 2010. — № 177. — P. 97–100. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.027
16. Rothermundt M., Falkai P., Ponath G. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. — *Mol Psychiatry.* — 2004. — № 9. — P. 897–899. doi:10.1055/s-2005-918821

17. Steiner J., Schroeter M.L., Schiltz K., Bernstein H.G., Müller U.J., Richter-Landsberg C., Müller W.E., Walter M., Gos T., Bogerts B., Keilhoff G. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. — *Neuroscience*. — 2010. — № 167. — P. 1025-31. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.010>
18. Streitbürger D.-P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery J., Steiner J., Villringer A., Schroeter M.L. Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain—A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study. — *PLoS ONE*. — 2012. — № 7. — P. e43284. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043284>.
19. Waterloo K., Ingebrigtsen T., Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum of protein S-100 after minor head injury. — *Acta Neurochir*. — 1997. — № 139. — P. 26–32.

Сведения об авторах

Зубов Дмитрий Сергеевич — аспирант, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: Dszubov@yandex.ru.

Дорофейкова Мария Владимировна — младший научный сотрудник, отделение гериатрической психиатрии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: mvdorofeykova@mail.ru.

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: petrova_nn@mail.ru.

Дорофейков Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта. E-mail: vdorofeykov@yandex.ru.

Иванов Михаил Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: Mikhailivanov@bekhterev.ru.