

121. Wick J.Y. Atypical antipsychotics // Consultant Pharmacist. 1998; 1–9.
 122. Willett W.C. Dietz W.H., Colditz G.A. Guidelines for Healthy Weight // N. Engl. J. Med. 1999; 314: 427–434.
 123. Wirshing D.A., Spellberg B.J., Erhart S.M. et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes // Biol. Psychiatry. 1998; 44: 778–783.
 124. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar A.J. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // J. Clin. Psychiatry. 1999; 60: 358–363.

125. World Health Organization (WHO). Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva, 2002.
 126. Wozniak K.M., Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists // Life Sci. 1991; 49: 101–109.
 127. Zhang Z.J., Yao Z.J., Mou X.D. et al. Association of – 2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain [in Chinese] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2003; 83: 2119–2123.

Современные методы соматической интервенции в терапии нервно-психических расстройств

К.Ю. Ретюнский

ГОУ ВПО Уральская государственная
медицинская академия Росздрава,
Екатеринбург

ГУЗ СО Институт медицинских клеточных
технологий, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

В статье освещены некоторые итоги 160-го Конгресса Американской Психиатрической Ассоциации, на тематических научных сессиях которого затрагивались практически все актуальные вопросы современной психиатрии и смежных специальностей. Одним из таких вопросов было обсуждение методов соматической интервенции, которые используются в целях терапии и для исследования функций головного мозга. Вагусная стимуляция утверждена как клинически эффективный метод лечения у больных с фармакорезистентной эпилепсией и депрессией, высказано предположение о возможном расширении его психоневрологических показаний. Другие современные методы соматической интервенции требуют дальнейшего изучения.

С 19 по 24 мая 2007 г. в Сан-Диего (Калифорния, США) проходил 160-й Конгресс Американской Психиатрической Ассоциации (АРА). В работе международного научного форума приняли участие более 20 тысяч специалистов в области психического здоровья из разных стран мира. С раннего утра до позднего вечера в режиме нон-стоп одновременно проходило не менее 20 заседаний. Складывалось впечатление, что практически все актуальные вопросы современной психиатрии и союзных ей профессий были вынесены для обсуждения в тематические научные сессии.

Одним из наиболее интересных был симпозиум, посвященный новым нелекарственным методам терапии, так называемым методам соматической интервенции, используемым не только в целях терапии психических нарушений, но и для лучшего понимания функционирования головного мозга.

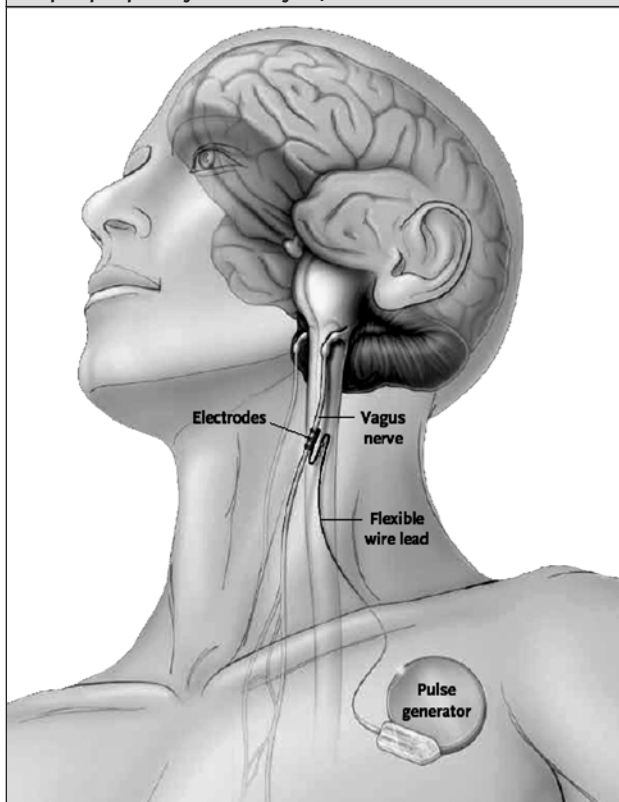
К этим методам традиционно относится нейрохирургия и электросудорожная терапия. Современные технологии данного направления включают стимуляцию блуждающего нерва (вагусная стимуляция, *vagus nerve stimulation – VNS*), терапию магнитными разрядами (*magnetic seizure therapy – MST*), глубокую стимуляцию мозга (*deep brain stimulation – DBS*), повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию (*repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS*).

Полвека прошло с первых экспериментов на лабораторных животных, в ходе которых исследователи, стимулируя черепно-мозговые нервы, непосредственно связанные с мозгом, пытались оказывать прямое воздействие на функциональную активность коры головного мозга и лимбической системы (P. Bailey, F. Bremer 1938). Прежде всего, на модели экспериментально индуцированных судорожных припадков у собак было доказано антиконвульсивное действие вагусной стимуляции (J. Zabara, 1985a, 1985b). Так, J. Zabara (1992) предполагал, что вагусная стимуляция способна купировать двигательные, идеаторные и вегетативные компоненты эпилепсии, обладая двумя самостоятельными антиконвульсивными механизмами. Один из них связан с прямой ингибцией, способной подавить начинающийся или продолжающийся приступ. Другой механизм определяется длительной ингибцией эпипептогенеза, предотвращающей развитие припадка. При этом кратность вагусной стимуляции, по мнению исследователя, прямо пропорциональна качеству формирующейся ремиссии. Так, в 1988 году M. Penry и J. Dean (1990), а затем и P. Rutecki (1990) стали успешно применять метод вагусной стимуляции для лечения фармакорезистентной эпилепсии и в клинической практике.

Сам механизм вагусной стимуляции объясняется анатомо-физиологическими особенностями блуждающего нерва. Вагус (блуждающий нерв, X пара черепно-мозговых нервов) является парасимпатическим эфферентным нервом, контролирующим вегетативные функции. Эфферентные двигательные волокна берут начало в дорсальном ядре блуждающего нерва. Одновременно, вагус относится к смешанным нервам, и 80 % его афферентных волокон несут информацию в мозг от головы, шеи, груди и органов брюшной полости. Его афферентные двигательные волокна достигают двойного ядра (*nucleus ambiguus*), заканчиваясь в ядре одиночного пути, имеющего связи со срединным швом и голубоватым местом. Как раз эти связи, скорее всего, обуславливают противосудорожный и другие нейropsychиатрические эффекты в условиях вагусной стимуляции (J. Foley, F. DuBois, 1937).

Существует предположение, что в эмбриональный период развития в правом и левом блуждающем нерве закладываются функциональные различия, приводящие к специфической возможности передавать различную информацию. Согласно данной концепции, правый блуждающий нерв тесно связан с функцией предсердий, а левый – с функцией желудочков сердца. Этим, возможно, объясняется малое влияние левого блуждающего нерва на сердечную деятельность (M. George et al., 2000). Тем

Рисунок. Схема расположения электродов и пульсового генератора при вагусной стимуляции



не менее, исследования вагусной стимуляции на животных не подтверждают данную позицию (A. Handforth et al., 1998; S. Schachter, C. Saper, 1998). Также известен случай, когда вагусная стимуляция у одного пациента с успехом была осуществлена с правой стороны (M. George et al., 2000).

Альтернативная позиция заключается в том, что влияние на функцию сердца в большей степени зависит от параметров стимуляции, чем от того, какой нерв стимулируется – правый или левый. Таким образом, восходящие чувствительные (афферентные) связи блуждающего нерва при их стимуляции открывают доступ к стволу мозга и ассоциированным с ним областям. Вследствие чего, вагусная стимуляция обеспечивает комплексные психоневрологические эффекты (M. George et al., 2000).

Под вагусной стимуляцией (стимуляцией блуждающего нерва) обычно понимают различные методики, в которых сама стимуляция осуществляется через брюшную полость и диафрагму. В клинической практике отработана и с успехом применяется технология стимуляции шейной части левого блуждающего нерва (S. Schachter, C. Saper, 1998).

Вагусная стимуляция, как метод лечения фармакорезистентных парциальных эпилептических припадков, широко применяется в Европе с 1994 года, а в США с 1997 года. За прошедший период генераторы частотных импульсов были имплантированы более 10 тыс. пациентам с фармакорезистентной эпилепсией во всем мире. Для некоторых пациентов с эпилепсией вагусная стимуляция является дополнительным этапом перед нейрохирургическим вмешательством.

Вагусная стимуляция во многом похожа на обычную имплантацию кардиостимулятора. В обоих случаях подкожный генератор посылает электрический сигнал в орган через имплантированный электрод. Фактически, хирургическое вмешательство при имплантации генератора в грудную стенку сильно напоминает установку кардиостимулятора (A. Amar et al., 1998). Стимуляция блуждающего

нерва проводится с помощью мультипрограммного импульсного генератора, имплантируемого в стенку грудной клетки слева. Генератор посылает электрические сигналы к левому блуждающему нерву через биполярный проводник. Электрод прикрепляется к блуждающему нерву в области шеи, рядом с сонной артерией, через отдельный разрез и подводится к генератору подкожно (рисунок). Изначально операция по имплантации электрода и генератора производилась исключительно нейрохирургами под общей анестезией в условиях стационара. Чуть позже ряд больных эпилепсией успешно перенесли подобную операцию под местной анестезией при участии сосудистых хирургов, ЛОР-специалистов в амбулаторных условиях.

Современные системы вагусной стимуляции обеспечены пультом управления, программным обеспечением. С помощью персонального компьютера возможна телеметрическая (дистанционная) связь с импульсным генератором, в результате чего осуществляется неинвазивное программирование с диагностикой, тестированием устройства и получением необходимой информации. Существует устройство, благодаря которому и сам пациент способен менять режимы стимуляции, поддерживать ту или иную терапевтическую программу.

Эффективность и безопасность вагусной стимуляции у больных эпилепсией была подтверждена в двух двойных слепых исследованиях (E. Ben-Menachem et al., 1994; A. Handforth et al., 1998) на 313 больных эпилепсией с высокой фармакорезистентностью к терапии. В этой группе неподдающихся лечению больных среднее снижение частоты судорожных припадков составило примерно 25–30 % в сравнении с начальными показателями. С течением времени контроль над судорожными припадками сохранялся или даже улучшался вопреки известному эффекту привыкания (G. Morris et al., 1999; M. Salinsky et al., 1996). В ходе лечения не было зарегистрировано серьезных неблагоприятных эффектов, вероятно связанных с вагусной стимуляцией (A. Handforth et al., 1998; S. Schachter, C. Saper, 1998).

Кратковременные неблагоприятные эффекты, связанные с оперативным вмешательством, были редкими и обычно проходили самостоятельно. Неблагоприятные реакции, связанные со стимуляцией вагуса, регулировались снижением электрических показателей (например, силы тока), либо прекращались самим пациентом при размещении над генератором ручного магнита, который инактивировал устройство до вмешательства врача, снижающего интенсивность стимуляции (G. Morris et al 1999; S. Schachter, C. Saper 1998).

Результаты холтеровского мониторингирования больных с эпилепсией не показали значительных изменений функции сердца в ходе стимуляции по сравнению с начальными показателями (A. Handforth et al., 1998). Не было зарегистрировано ни одного случая асистолии, либо иных нарушений сердечного ритма, вызванного вагусной стимуляцией, при лечении эпилепсии и депрессии (A. Rush et al., 2000).

Исследования показали, что у больных эпилепсией с течением времени эффективность вагусной стимуляции сохранялась или даже возрастала (G. Morris et al., 1999), а по мере адаптации частота неблагоприятных реакций снижалась (M. Salinsky et al., 1996). Согласно данным авторов, продолжительность работы имплантированной системы стимуляции вагуса составляет не менее 10 лет (W. Duffell, 1999; A. Rush et al., 2000).

В результате, Американская неврологическая академия (American Academy of Neurology) сдела-

ла вывод, что вагусная стимуляция при эпилепсии одновременно «эффективна и безопасна» (R. Fisher, A. Handforth, 1999).

Не менее интересен вопрос о стоимости вагусной стимуляции в сравнении с другими методами лечения. Так, в США полная стоимость системы стимуляции NCP компании Cyberonics, Inc. вместе с имплантацией варьирует в диапазоне \$ 12 000–\$ 25 000. Тенденция к использованию хирургического вмешательства в амбулаторных условиях под местной анестезией существенно снижает затраты (B. Vargrett, 1999). Проблему погашения высоких затрат на лечение решают страховые компании, оплачивающие сложную процедуру.

Эксплуатация системы вагусной стимуляции не вызывает проблем. Заряда батарейки хватает на долгие годы, а техническое обслуживание не требуется. Регулировка параметров стимулятора осуществляется лечащим врачом с помощью персонального компьютера и программирующего пульта.

Следует отметить, что лишь часть больных эпилепсией достигают полной ремиссии, что позволяет им снизить дозу, а затем практически отказаться от антиконвульсантов. Большинство пациентов вынуждены комбинировать антиконвульсанты с процедурой вагусной стимуляции. Надежды больных на более выраженный клинический эффект стимуляции блуждающего нерва связаны с точным подбором параметров частот генератора.

В процессе вагусной стимуляции у большинства больных эпилепсией был отмечен выраженный антидепрессивный эффект (C. Harden et al., 1999; E. Ben-Menachem et al., 1994; A. Handforth et al., 1998), что сопровождалось активацией нейрометаболизма в лимбических структурах, установлено с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) (T. Henry et al., 1998). Вышесказанное дополнялось рассуждениями о роли противосудорожных препаратов при аффективных расстройствах (T. Okuma et al., 1973; J. Ballenger, R. Post, 1980; J. Calabrese et al., 1989; F. Goodwin, K. Jami-son, 1990; R. Post et al., 1992; S. Fatemi et al., 1997; A. Swann et al., 1997). Кроме того, в ходе нейрохимических исследований на животных были получены данные, свидетельствующие об изменении концентрации моноаминов в ЦНС под влиянием вагусной стимуляции (A. Rush et al., 2000).

Так, спустя десятилетие после имплантации больному эпилепсией (M. Penry, J. Dean, 1990) в июне 1998 г. в Медицинском Университете Южной Каролины в г. Чарльстоуне (США) была произведена первая имплантация в целях лечения депрессии, резистентной к фармакотерапии (A. Rush et al., 2000).

Основные механизмы вагусной стимуляции до настоящего времени недостаточно изучены. В основу гипотезы антидепрессивной активности вагусной стимуляции были положены данные преclinical и клинических исследований, подтверждающие достоверное изменение нейротрансмиттеров, вовлечённых в патогенез депрессии уровня, таких как серотонин (E. Ben-Menachem et al., 1995), норадреналин (S. Kahl et al., 1998), ГАМК и глутамата (B. Walker et al., 1999). Вагусная стимуляция у животных активирует locus coeruleus (голубоватое место), locus с наибольшей плотностью нейронов, содержащих норадреналин (D. Naritoku et al., 1995). У пациентов с эпилепсией под влиянием вагусной стимуляции увеличивается содержание в ликворе 5-гидроксиндолуксусной кислоты – метаболита серотонина (E. Ben-Menachem et al., 1995). Кроме того, вагус является связующим звеном в развитии вегетативной дисфункции у больных депрессией. Таким образом, если у больных депрессией есть ней-

рохимические и нейроморфологические изменения мозговых структур, контролирующих блуждающий нерв (нисходящая регуляция), то теоретически восходящая стимуляция вагуса способна оказать влияние на дисфункцию в данной цепи нейронов (M. George et al., 2000; A. Rush et al., 2000).

Особый интерес вызывает позиция авторов на происхождение некоторых психических и соматических страданий, в генезе которых большое значение придаётся вегетативной дисфункции. И в этой связи, стимуляция блуждающего нерва относится учёными к одному из новейших методов физического изменения функции мозга (J. Gray, 1982; W.L. James, 1984; L. Watkins et al., 1998). Так, тревожные расстройства возникают вследствие дефекта обработки периферической информации в ЦНС. В этой связи, вагусной стимуляции, меняющей поток информации, приписывается терапевтический эффект при тревожных расстройствах (генерализованном тревожном расстройстве, панических атаках), психосоматических расстройствах (синдроме раздражённой кишки, бронхиальной астме), аддикциях, хроническом болевом синдроме, некоторых нарушениях сна и сознания (нарколепсия). По мнению K. Clark et al. (1999), стимуляция вагуса способна улучшать обучение и запоминание, усиливая процесс консолидации следов памяти.

Дальнейшее усовершенствование методики вагусной стимуляции связаны с разработкой менее инвазивных способов установки генератора, а также с возможностью давать прогностическую оценку в отношении возможной пользы от данного метода.

Несмотря на значительный арсенал антидепрессантов и диапазон лечебных подходов, в США приблизительно 2 млн. человек страдают резистентной к терапии депрессией (treatment-resistant depression) (РТД). К сожалению, единого мнения выступавшие на форуме исследователи в отношении оценки диагностических критериев резистентной к терапии депрессии, не выразили. Одни заняли позицию, согласно которой РТД определяется отсутствием ответа на монотерапию различными антидепрессантами (2 и более препарата). Напротив, другие исследователи подразумевали неэффективное использование 4 и более антидепрессантов в качестве монотерапии, с последующей аугментацией, комбинированным применением антидепрессантов и ЭСТ.

Мета-анализ многочисленных рандомизированных клинических исследований подтвердил, что среди пациентов, получающих монотерапию антидепрессантами, в 15–20 % случаев наблюдается непереносимость медикаментов. У 60–70 % наблюдается ответ (эффект) в инициальном периоде терапии, проявляющийся в редукции 50 % и более клинических признаков. В 5–10 % многократные терапевтические попытки заканчиваются полной неудачей. Только каждый третий пациент в инициальном периоде терапии добился лишь частичного ответа, каждый пятый рассматривался в качестве нон-респондера (C. Nemeroff, 2007a). Как следствие, затраты здравоохранения на пациентов с РТД значительно возрастают по мере смены и подбора антидепрессантов. С учётом алгоритма долгосрочной пошаговой терапии антидепрессантами, при смене двух антидепрессантов у одного пациента ежегодные затраты на лекарство составляют чуть меньше \$ 7 000. Восьмикратная замена препаратов в течение года увеличивает затраты вдвое, до \$ 14 000 в год.

Таким образом, по мнению C. Nemeroff (2007a), такие соматические интервенции, как электросудорожная терапия (ЭСТ), вагусная стимуляция (vagus

nerve stimulation – VNS), глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation – DBS), терапия магнитными разрядами (magnetic seizure therapy), повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS) могут быть весьма эффективными у пациентов с депрессией, не реагирующих на фармакосредства и/или когнитивно-поведенческую терапию.

Другое выступление С. Nemeroff (2007b) было посвящено механизму действия вагусной стимуляции при резистентной к терапии депрессии. Метод вагусной стимуляции одобрен FDA в качестве дополнительной и долгосрочной терапии хронической или рекуррентной большой депрессии у взрослых пациентов с резистентностью к лечению. Основным механизм вагусной стимуляции, по-прежнему, связывают с активацией через афферентные пути мозговых структур, вовлечённых в патогенез депрессии, включая миндалевидное тело, голубоватое место (locus ceruleus), дорзальное ядро. При этом увеличивается активность нейротрансмиттерных систем, в большей степени вовлечённых в регуляцию настроения. Данные подтверждают, что вагусная стимуляция активирует locus ceruleus, средоточие в ЦНС норадреналиновых нейронов и дорзальное ядро, где расположены преимущественно серотониновые нейроны. Роль последних в активации лобной коры подтверждается данными современных методов нейровизуализации. Таким образом, вагусная стимуляция рассматривается как метод выбора при РТД.

Выступление Р. Holtzheimer (2007) было также посвящено исследованию эффективности вагусной стимуляции у пациентов с резистентной к терапии депрессией. Опубликованные данные продемонстрировали как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность терапии вагусной стимуляции. Краткосрочное исследование показало, что более чем 30 % резистентных к терапии пациентов, получавших стимуляцию вагуса в течение 10 недель, выявили не менее 50 % улучшения по шкале HAM-D. Часть этих пациентов, продолживших терапию в течение последующих 9 месяцев, продемонстрировали ответ и длительную ремиссию, хотя в острую фазу терапии (10 недель) антидепрессивный эффект не подтверждался и был схож с контрольной группой. Анализ результатов терапии данной когорты пациентов в течение года, продолжавших получать вагусную стимуляцию, выявил значительную редукцию по 24-балльной шкале Гамильтона (HRSD-24, $p < 0,001$). Ответ на лечение продемонстрировали 27,2 % пациентов, ремиссии достигли 15,8 % больных. Шкалы MADRS и CGI-I показали схожие показатели. Исследование и терапия в течение года с помощью вагусной стимуляции в сравнении с контрольной группой резистентных к терапии пациентов показало, что методика ассоциируется со значительным ежемесячным улучшением показателей шкалы депрессии и ответ по шкале (HRSD-24, $p < 0,011$).

Выступление Т. Schlaepfer (2007) об эффективности rTMS и терапии магнитными разрядами (magnetic seizure therapy – MST) также вызвало большой интерес. rTMS сулит немалую выгоду в качестве альтернативного метода терапии депрессии. Технология заключается в повторяющемся посыле импульсной электромагнитной энергии в кортикальные поля мозга, вовлечённые в патологический процесс при депрессии. Три сравнительных слепых плацебо-контролируемых исследования на больных с большим депрессивным расстройством позволили установить превосходство rTMS по отношению к плацебо, ЭСТ и антидепрессантам.

Терапия магнитными разрядами (magnetic seizure therapy – MST) относится к сложным процедурам, когда магнитный разряд в терапевтических целях вызывают в условиях анестезии и миорелаксации. В исследованиях было показано, что влияние магнитных полей более точно достигает цели в сравнении с ЭСТ. Этот метод весьма схож с эффектом, который оказывают современные антидепрессанты. Высокая безопасность и надёжность терапии магнитными разрядами была подтверждена клиническими исследованиями, в которых переносимость и безопасность MST сравнивалась с ЭСТ. На основании рейтинговых шкал оценки побочных эффектов и нейропсихологического тестирования сравнительному исследованию после MST и ЭСТ подвергались такие когнитивные функции, как восстановление ориентации, внимания, тесты на ретроградную и антероградную амнезии. Превосходство MST над ЭСТ при депрессии выглядит многообещающим (Т. Schlaepfer, 2007).

Выступление Н. Mayberg (2007) было посвящено механизмам действия и эффективности глубокой мозговой стимуляции (deep brain stimulation – DBS), одобренной FDA при тяжёлом течении болезни Паркинсона, и находящейся в фазе исследования при лечении резистентной к терапии депрессии. Самый анатомически точный, но наиболее инвазивный из применяемых методов стимуляции глубоких мозговых структур, заключается в установлении тонкого электрода непосредственно в мозг с подбором различных токов и глубины воздействия до тех пор, пока желаемый эффект не будет получен. Так, высокочастотная (> 80 Гц) электростимуляция среднего таламуса или субталамических ядер показала свою высокую эффективность в лечении болезни Паркинсона (Bejjani, 1998; Р. Limousin et al., 1998). Преимуществом глубокой мозговой стимуляции перед нейрохирургическими вмешательствами (паллидотомией) при болезни Паркинсона является её обратимость. Несмотря на это, уровень смертности и осложнений остаются высокими, что связано с процедурой имплантации.

В ходе выступления Н. Mayberg (2007) была дана оценка длительной высокочастотной глубокой мозговой стимуляции (DBS), применённой у шести пациентов с резистентной к терапии депрессией. Так, длительная стимуляция белого вещества близлежащих трактов к цингулярной извилине вызвала длительную стабильную ремиссию высокого качества у 4 из 6 пациентов. Одновременно с редукцией депрессивных нарушений с помощью ПЭТ было отмечено изменение локального церебрального кровотока в лимбических и кортикальных отделах. По мнению исследователей, в результате стимуляции была устранена фокальная патологическая активность в лимбико-кортикальных трактах. Тем не менее, в сравнении с иными нейростимулирующими методами, применяемыми при резистентной к терапии депрессии, DBS является инвазивной хирургической процедурой, что может ограничивать её применение.

Таким образом, вагусная стимуляция уже утверждена как клинически эффективный метод терапии у больных с фармакорезистентной эпилепсией и депрессией. Известные анатомические связи блуждающего нерва позволяют предположить, что у вагусной стимуляции могут быть и другие психоневрологические показания. Другие современные методы соматической интервенции для лечения нервно-психических расстройств требуют серьёзного и глубокого дальнейшего изучения. Механизмы их действия, потенциальная клиническая выгода интригуют в связи с открытием новых соматических методов воздействия на ЦНС.

Литература

1. Amar A.P., Heck C.N., Levy M.L., Smith T., De Giorgio C.M., Oviedo S., Apuzzo M.L.J. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique and outcome // *Neurosurgery*. 1998. 43. P. 1265–1280.
2. Bailey P., Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve. // *J. Neurophysiol.* 1938. P. 405–412.
3. Bejjani B.P., Damier P., Arnulf I., Papadopoulos S., Bonnet A.M., Vidailhet M., Agid Y., Pidoux B., Cornu P., Dormont D., Marsault C. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: opposite effects of stimulation in the pallidum // *Mov Disord.* 1998. 13(6). P. 969–70.
4. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine (Tegretol) in manic-depressive illness: A new treatment // *Am. J. Psychiatry*. 1980. 137. P. 782–790.
5. Ben-Menachem E., Hamberger A., Hedner T., Hammond E.J., Uthman B.M., Slater J. et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures // *Epilepsy Res.* 1995. 20. P. 221–227.
6. Ben-Menachem E., Manon-Espaillet R., Ristanovic R., Wilder B.J., Stefan H., Mirza W. et al. Vagus Nerve Stimulation for treatment of partial seizures: a controlled study of effect on seizures // *Epilepsia*. 1995. 35. P. 616–626.
7. Calabrese J.R., Delucchi G.A. Phenomenology of rapid cycling manic depression and its treatment with valproate // *J. Clin. Psychiatry*. 1989. 50. P. 30–34.
8. Clark K.B., Naritoku D.K., Smith D.C., Browning R.A., Jensen R.A. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects // *Nat. Neurosci.* 1999. 2. P. 94–98.
9. Fatemi S.H., Rapport D.J., Calabrese J.R., Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. // *J. Clin. Psychiatry*. 1997. 58. P. 522–527.
10. Fisher R.S., Handforth A. Reassessment: Vagus nerve stimulation for epilepsy: A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee for the American Academy of Neurology // *Neurology*. 1999. 53. P. 666–669.
11. Foley J.O., DuBois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory and motor studies // *J. Comp. Neurol.* 1937. 67. P. 49–67.
12. George M.S., Lisanby S.H., Sackeim H.A. Transcranial magnetic stimulation: Applications in neuropsychiatry // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999. 56. P. 300–311.
13. George M.S., Post R.M., Ketter T.A., Kimbrell T.A., Speer A.M. Neural mechanisms of mood disorders // *Curr. Rev. Mood. Anxiety Disord.* 1997. 1. P. 71–83.
14. George M.S., Sackeim H.A. et al. Vagus Nerve Stimulation: A New Tool for Brain Research and Therapy // *Biol. Psychiatry*. 2000. 47. P. 287–295.
15. George M.S., Rush A.G., Marangell L.B. et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation (VNS) with treatment as usual for treatment-resistant depression // *Biol. Psychiatry*, 2005. 58 (2). P. 364–373.
16. Goodwin F.K., Jamison K.R. Medical treatment of acute bipolar depression. In: Goodwin F.K., editor. *Manic-Depressive Illness*. 1990. Oxford, UK: Oxford University Press. P. 630–664.
17. Gray J.A. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. 1982. New York: Oxford University Press.
18. Handforth A., DeGiorgio C.M., Schachter S.C., Uthman B.M., Naritoku D.K., Tecoma E.S. et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial // *Neurology*. 1998. 51. P. 48–55.
19. Harden C.L., Pulver M.C., Nikolov B., Halper J.P., Labar D.R. Effect of vagus nerve stimulation on mood in adult epilepsy patients (abstract) // *Neurology*. 1999. 52 (suppl. 2): A 238. P. 03122.
20. Henry T.R., Bakay R.A.E., Votaw J.R., Pennell P.B., Epstein C.M., Faber T.L. et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: Acute effects at high and low levels of stimulation // *Epilepsia*. 1998. 39. P. 983–990.
21. Henry T.R., Votaw J.R., Pennell P.B., Epstein C.M., Bakay R.A.E., Faber T.L. et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy // *Neurology*. 1999. 52. P. 1166–1173.
22. Holtzheimer P. Assessing the efficacy of vagus nerve stimulation (VNS) in patients with treatment resistant depression // *Syllabus & Proceedings Summary*. In Summary Form (160th Annual Meetings of the American Psychiatric Association, San Diego, May 19–24, 2007). P. 28.
23. James W. What is an emotion? // *Mind*. 1984. 9. P. 188–205.
24. Krali S.E., Clark K.B., Smith D.C., Browning R.A. Locus coeruleus lesions suppress the seizure attenuating effects of vagus nerve stimulation // *Epilepsia*. 1998. 39. P. 709–714.
25. Limousin P., Krack P., Pollak P., Bannazou A., Ardouin C., Hoffman D., Benabid A. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's Disease // *N. Engl. J. Med.* 1998. 339. P. 1105–1111.
26. Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression // *Neuron*, 2005. 45. P. 651–660.
27. Mayberg H.S. Mechanism of action and efficacy of deep brain stimulation // *Syllabus & Proceedings Summary*. In Summary Form (160th Annual Meetings of the American Psychiatric Association, San Diego, May 19–24, 2007). P. 28.
28. Morris G.L., Mueller W.M., Vagus Nerve Stimulation Study Group (E01–E05). Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy // *Neurology*. 1999. 53. P. 1731–1735.
29. Naritoku D.K., Terry W.J., Helfert R.H. Regional induction of Fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. // *Epilepsy Res.* 1995. 22. P. 53–62.
30. Nemeroff C.B., Mayberg H.S., Krali S.E. et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms // *Neuropsychopharmacol.* 2006 (in press).
31. Nemeroff C.B. Caring for our most challenging patients with depression: an interactive forum on novel treatments // *Syllabus & Proceedings Summary*. In Summary Form (160th Annual Meetings of the American Psychiatric Association, San Diego, May 19–24, 2007). 2007a. P. 27.
32. Nemeroff C.B. Mechanism of action of vagus nerve stimulation (VNS) // *Syllabus & Proceedings Summary*. In Summary Form (160th Annual Meetings of the American Psychiatric Association, San Diego, May 19–24, 2007). 2007b. P. 27.
33. Okuma T., Kishimoto A., Inoue K., Matsumoto H., Ogura A., Matsushita T. et al. Antimanic and prophylactic effects of carbamazepine (tegretol) on manic depressive psychosis // *Folia Psychiatr. Neurol.* 1973. 27. P. 283–297.
34. Penry M., Dean J.C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results (abstract) // *Epilepsy*. 1990. 31 (suppl.): S. 40–43.
35. Post R.M., Weiss S.R.B., Chuang D.M. Mechanisms of action of anti-convulsants in affective disorders: Comparisons with lithium // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992. 12 (suppl. 1): S. 23–35.
36. Salinsky M.C., Uthman B.M., Ristanovic R.K., Wernicke J.F., Tarver W.B. Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus Nerve Stimulation for the treatment of medically intractable seizures: Results of a 1-year open-extension trial // *Arch. Neurol.* 1998. 53. P. 1176–1180.
37. Schachter S.C., Saper C.B. Vagus nerve stimulation (progress in epilepsy research) // *Epilepsia*. – 1998. – 39. – P. 677–686.
38. Schlaepfer T.E., Kosel M., Nemeroff C.B. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders // *Neuropsychopharmacology*, 2003. 28 (2). P. 201–205.
39. Schlaepfer T.E. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and magnetic seizure therapy (MST) // *Syllabus & Proceedings Summary*. In Summary Form (160th Annual Meetings of the American Psychiatric Association, San Diego, May 19–24, 2007). P. 27–28.
40. Swann A.C., Bowden C.L., Morris D., Calabrese J.R., Petty F., Small J. et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997. 54. P. 37–42.
41. Rush A.J., George M.S., Sackeim H.A., Marangell L.B., Husain M.M., Giller C. et al. Vagus Nerve Stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: A multicenter study // *Biol. Psychiatry*. 2000. 47. P. 276–286.
42. Rutecki P. Anatomical, physiological and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation // *Epilepsia*. 1990. 31. S. 1–6.
43. Walker B.R., Easton A., Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius // *Epilepsia*. 1999. 40. P. 1051–1057.
44. Watkins L.L., Grossman P., Krishnan R., Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart rate // *Psychosom. Med.* 1998. 60. P. 498–502.
45. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985a. 61: S. 162.
46. Zabara J. Time course of seizure control to brief, repetitive stimuli (abstract) // *Epilepsia* 1985b. 26. P. 518.
47. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation // *Epilepsia*. 1992. 33. P. 1005–1012.