

Холинергический контроль воспаления, метаболической дисфункции и когнитивных нарушений при расстройствах, ассоциированных с ожирением: механизмы и новые терапевтические возможности

Реферативный перевод

Источник: *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13:263

Chang E.H.^{1,2}, Chavan S.S.^{1,2}, Pavlov V.A.^{1,2}

¹ Центр биоэлектронной медицины и биомедицинских наук, институт медицинских исследований Фейнштейна, Northwell Health, Манхассет, Нью-Йорк, США, ² Медицинская школа Дональда и Барбары Цукер, Hofstra / Northwell, Хемпстед, Нью-Йорк, США

В этом обзоре обобщена роль холинергической системы головного мозга и блуждающего нерва в регуляции метаболического гомеостаза и роль воспалительного рефлекса блуждающего нерва в контроле воспаления.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ И БЛУЖДАЮЩИЙ НЕРВ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ И РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ

Одно из первых указаний на то, что головной мозг регулирует метаболизм в организме, было получено благодаря исследованиям, проведенным в XIX веке французским физиологом Клодом Бернаром. Он сообщил, что электрическая стимуляция дна четвертого желудочка мозга повышает концентрацию глюкозы в крови и индуцирует тип временного диабета, тем самым, связав головной

мозг с концентрацией глюкозы и диабетом (Bernard, 1855). Эта интересная связь между головным мозгом, метаболизмом организма и диабетом активно не изучалась, так как в сфере лечения диабета в последующем доминировал инсулин, открытый в 1923 году. Однако, недавние исследования дали новые важные сведения о роли головного мозга в контроле периферической метаболической функции и в контексте нарушений, обусловленных ожирением, включая диабет 2-го типа. Накапливающиеся доказательства показывают, что головной мозг тщательно отслеживает периферические метаболические процессы и играет ключевую роль в регуляции поступления энергии и метаболическом гомеостазе (Morton et al., 2006). Механизмы, участвующие в такой регуляции, сложны и включают сигнализацию посредством холецистокинина, лептина и ин-

сулина, а также несколько циклов обратной связи, связанных с жировыми отложениями (Morton et al., 2006; van Dijk et al., 2011).

Холинергические нейроны базальных отделов переднего мозга иннервируют разные области коры, гиппокамп, миндалевидное тело и другие области (рис. 1). Помимо прочих, основные проекции холинергических нейронов в ядрах на границе среднего мозга и моста включают таламус и гипоталамус. Холинергические нейроны, расположенные в дорсальном двигательном ядре (ДДЯ) блуждающего нерва в стволе мозга и двойном ядре (ДЯ), создают периферические проекции аксонов в блуждающем нерве (рис. 1).

Блуждающий нерв — основной проводник, связывающий головной мозг и периферию при регуляции метаболизма (Berthoud, 2008; Andermann and Lowell, 2017; Metz and Pavlov, 2018). Чувствительные (афферентные) волокна в блуждающем нерве, тела клеток которых расположены в узловых ганглиях, передают сигналы изменения питательных и метаболических молекул, включая холецистокинин, лептин и глюкозу из желудочно-кишечного тракта и портальной системы печени в ствол мозга (Pavlov and Tracey, 2012; Kaelberer et al., 2018; рис. 2). Такое взаимодействие включает синаптическую передачу нервных импульсов в миллисекундном временном масштабе и более медленное гуморальное взаимодействие, измеряемое минутами. Эти сигналы поступают к ядру одиночного пути (ЯОП) в продолговатом мозге мозгового ствола, который анатомически и функционально связан с ДДЯ. Эфферентные (двигательные) холинергические нейроны блуждающего нерва берут начало от ДДЯ и ДЯ обеспечивают преганглионарную иннервацию внутренних органов, а также регулируют ряд жизненно важных сердечно-сосудистых, дыхательных и желудочно-кишечных функций, опосредуемых мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами (mAХР) на эффекторных сердечных миоцитах, гладкомышечных и железистых клетках (рис. 1). Блуждающий нерв со своими афферентными волокнами — основной медиатор насыщения и регулятор пищевого поведения (Smith et al., 1981; Berthoud, 2008; Owyang and Heldsinger, 2011; рис. 2). Недавнее исследование показало значительную эффективность имплантируемого устройства без батареи для стимуляции волокон блуждающего нерва (связанных с перистальтикой желудка) для снижения и поддержания веса у крыс (Yao et al., 2018). Эти данные дают основания предполагать возможность специфического воздействия на брюшные афферентные волокна блуждающего нерва биоэлектронными устройствами с целью лечения ожирения.

Регулирующие функции холинергической системы мозга (посредством nAХР и mAХР):

- Познание
- Пищевое поведение
- Нейровоспаление и периферическое воспаление
- Синтез гликогена
- Секреция поджелудочной железы

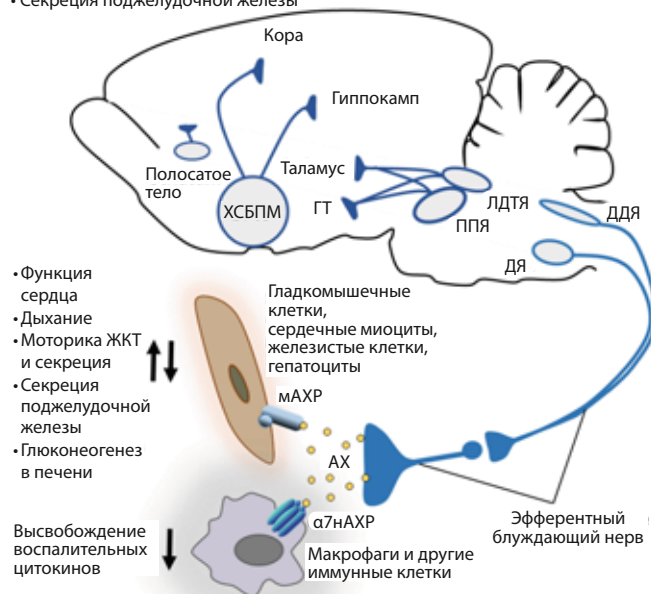


Рис. 1. Холинергическая система головного мозга: анатомия и функциональный контроль. Важные составляющие холинергической системы головного мозга — холинергическая система базальных отделов переднего мозга (ХСБПМ), состоящая из нескольких ядер на границе среднего мозга / моста и в стволе мозга, педункулопонтинного и латеродорсального тегментальных ядер (ППЯ и ЛДТЯ), и вставочные нейроны полосатого тела. Холинергические нейроны обеспечивают иннервацию разных областей коры, гиппокампа, миндалевидного тела, обонятельной луковицы, гипоталамуса (ГТ), таламуса и других областей. В дополнение к подробно описанной роли в регуляции когнитивных функций, холинергическая модуляция головного мозга участвует в регуляции аппетита и пищевого поведения, местных воспалительных реакциях мозга (нейровоспалении), синтезе гликогена в печени, секреции поджелудочной железы и контроле периферического воспаления (по механизмам, опосредованным блуждающим нервом). Холинергические нейроны в дорсальном двигательном ядре (ДДЯ) блуждающего нерва в стволе мозга и двойном ядре (ДЯ) проецируют аксоны в преганглионарные эфферентные волокна блуждающего нерва. Эти длинные волокна взаимодействуют с короткими постганглионарными нейронами в внутри иннервируемых органов или вблизи них, включая сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, печень и поджелудочную железу. Ацетилхолин (АХ), высвобождающийся из этих нейронов, взаимодействует с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами (mAХР) на клетках-мишенях и регулирует несколько метаболических функций. АХ также регулирует (подавляет) высвобождение воспалительных цитокинов и воспаление посредством альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7nAХР$) или иммунных клеток. (Показан мозг грызуна, так как значительная часть представленной информации основана на доклинических исследованиях).

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА И ГОЛОВНОГО МОЗГА В КОНТРОЛЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление — жизненно необходимая физиологическая реакция на вредоносные раздражители, включая внедрение патогенных микроорганизмов и повреждение тканей, в котором участвует ряд процессов и путей, включая активацию специфических иммунных клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) и высвобождение посредников воспаления (цитокинов и хемокинов) (Chen and Nunez, 2010; Olofsson et al., 2017). Обычно воспаление — это локальное событие, после разрешения которого гомеостаз организма восстанавливается (Chen and Nunez, 2010; Serhan and Levy, 2018). Однако разные формы неразрешившегося, усилившегося или хронического воспаления вызывают вторичные повреждения тканей и опосредуют патогенез при сепсисе, воспалительном заболевании кишечника (ВЗК), ревматоидном артрите и многих других заболеваниях (Firestein, 2003; Tracey, 2007; Chavan and Tracey, 2017). Таким образом, контроль воспаления имеет решающее значение для профилактики болезни и является хорошей стратегией ее лечения. В дополнение к иммунной и гормональной регуляции, исследования за последние 20 лет показали важную роль нервных механизмов, опосредованных блуждающим нервом, в контроле воспаления (Chavan and Tracey, 2017). Несколько исследований показали возможность активации нейронов блуждающего нерва цитокинами, в том числе, интерлейкином 1β (ИЛ- 1β), фактором некроза опухолей (ФНО) и другими воспалительными молекулами (Goehler et al., 2000; Steinberg et al., 2016; Zanos et al., 2018). Информация об этих периферических воспалительных изменениях передается в ствол мозга и генерируется ответ в виде холинергических противовоспалительных импульсов по механизму рефлекторной дуги (Tracey, 2002).

На основании этих исследований появилась концепция физиологического механизма иммунной регуляции, называемого воспалительным рефлексом (Tracey, 2002). Эфферентная часть этого механизма получила название холинергического противовоспалительного пути (Borovikova et al., 2000; Pavlov et al., 2003). Электрическая стимуляция блуждающего нерва (СБН) использовалась в качестве инструмента изучения противовоспалительной роли блуждающего нерва, иннервирующего печень, желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу и другие органы в экспериментах на животных (Borovikova et al., 2000; de Jonge et al., 2005; Bonaz et al., 2018; Metz and Pavlov, 2018). Холинергическая модуляция ведет к подавлению высвобождения воспалительных цитокинов посредством $\alpha 7$ нАХР-опосредованной

сигнализации (Wang et al., 2003; Olofsson et al., 2012) и внутриклеточных механизмов, включая подавление ядерной транслокации NF- κ B и активацию JAK2/STAT3 (рис. 3) (Guarini et al., 2004; de Jonge et al., 2005; Parrish et al., 2008). Кроме того, недавние исследования показали опосредующую роль ингибирования инфламмосомы и сигнализации цАМФ (Tarnawski et al., 2018). Открытие функциональной корреляции между блуждающим и селезеночным нервами и обнаружение подгруппы селезеночных Т-лимфоцитов, содержащих фермент холинацетилтрансферазу, в качестве источника ацетилхолина в этой цепи значительно улучшило наше понимание воспалительного рефлекса (Rosas-Ballina et al., 2011; рис. 3). Определение роли альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ нАХР) как посредника в воспалительном рефлексе послужило поводом к ряду исследований, показавших противовоспалительную эффективность агонистов $\alpha 7$ нАХР и их способность облегчать течение болезни в экспериментах с моделированием воспалительных заболеваний на мышах (Pavlov et al., 2007; Parrish et al., 2008; Pavlov and Tracey, 2015). Несколько исследований также показали, что воспалительный рефлекс и его эфферентная часть — холинергический противовоспалительный путь — можно активировать посредством сигнализации с участием мАХР в головном мозге. Противовоспалительное и благоприятное метаболическое действие лигандов мАХР центрального действия и ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) галантамина показано в экспериментах с моделированием эндотоксемии, ВЗК, геморрагического шока, волчанки и других заболеваний на мышах и связано с воспалительным рефлексом (Pavlov et al., 2006, 2009; Lee et al., 2010; Ji et al., 2014; Munyaka et al., 2014; Rosas-Ballina et al., 2015; Pham et al., 2018). В дополнение к галантамину существуют другие ингибиторы АХЭ с противовоспалительным эффектом и холинергические препараты, клинически одобренные для лечения болезни Альцгеймера, такие как донепезил и ривастигмин (Lataro et al., 2015; Pavlov and Tracey, 2015; Zhang et al., 2016).

В дополнение к периферическому воспалению, в ответ на повреждение тканей и патогенные микроорганизмы также развивается воспаление в центральной нервной системе и, в частности, в головном мозге. Постоянное нейровоспаление — характерная особенность травмы головного мозга, сепсиса, рассеянного склероза, других нейродегенеративных и прочих заболеваний (Amor et al., 2014; Borst et al., 2018; Pavlov et al., 2018). Также найдена связь между воспалением, нейровоспалением и когнитивными нарушениями (Nizri et al., 2008; Terrando et al., 2011; Miller and Spencer, 2014; McManus and Heneka, 2017;

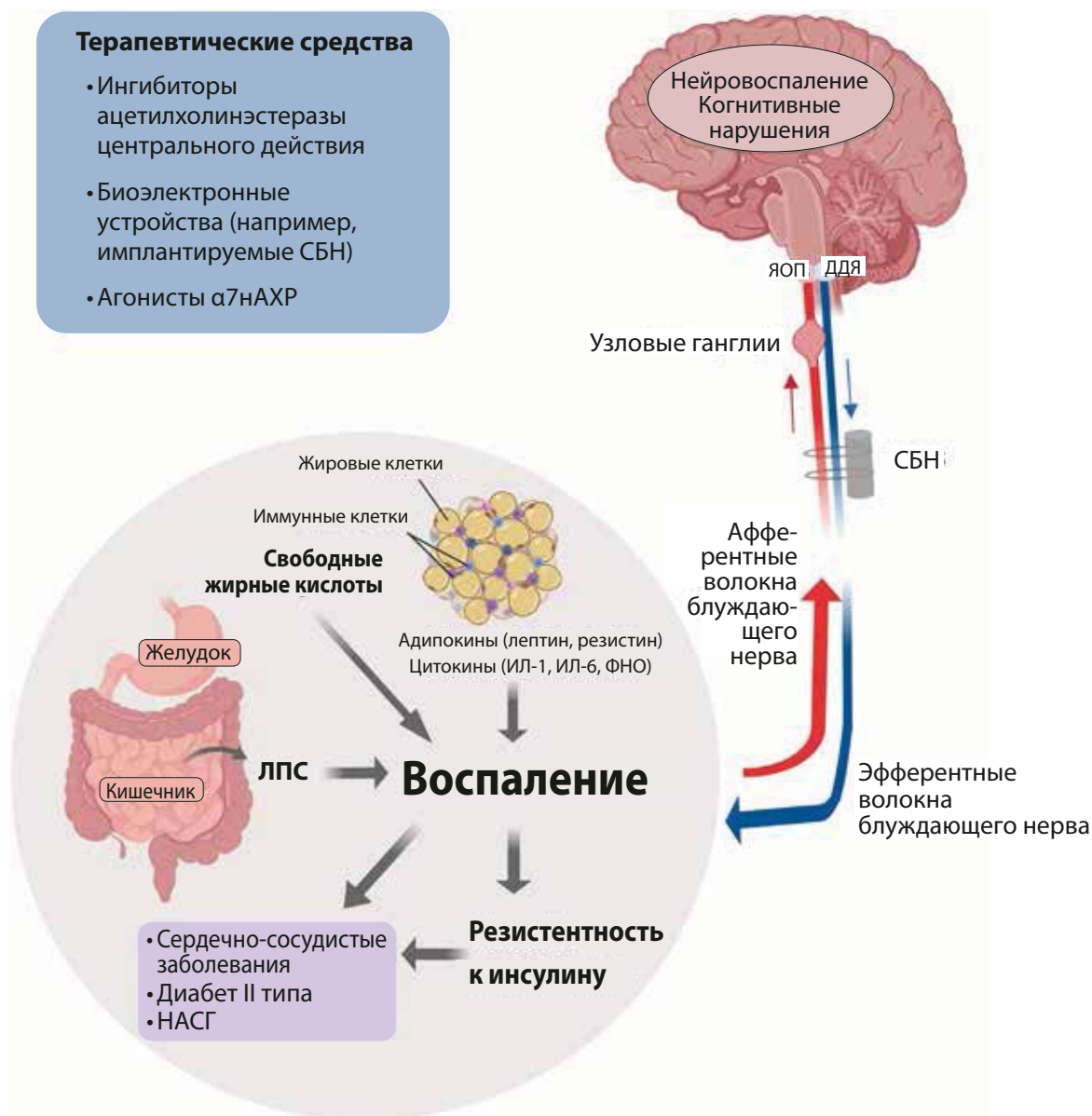


Рис. 2. Холинергический контроль воспаления и метаболические нарушения при заболеваниях, обусловленных ожирением. Воспаление при ожирении — основной фактор, способствующий резистентности и другим метаболическим нарушениям и связанный с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания, диабета 2 типа, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и других нарушений. Основные факторы, способствующие этому неспецифическому хроническому воспалению: адипокины и цитокины, высвобождающиеся из увеличенных адипоцитов и иммунных клеток, инфильтрирующих белую жировую ткань увеличенного объема; липополисахариды (ЛПС) в результате изменений микробиоты и повышения проницаемости кишечника; и повышенная концентрация свободных жирных кислот. Воспаление и нейровоспаление при ожирении также связаны с когнитивными нарушениями. Блуждающий нерв — основной проводник для связи между головным мозгом и периферией. Афферентные (чувствительные) нейроны, находящиеся в узловых ганглиях и оканчивающиеся в ЯОП, воспринимают изменения периферических воспалительных и метаболических молекул и передают эту информацию мозгу. Модуляция посредством эфферентных холинергических волокон, берущих начало в дорсальном двигательном ядре (ДДЯ), играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений. Холинергическая система мозга также участвует в регуляции познавательной функции и контроле нейровоспаления. Холинергическую модуляцию в мозге и на периферии (блуждающий нерв) можно исследовать на предмет терапевтической пользы при ожирении и связанных с ним нарушениях. Доклинические и клинические исследования показали эффективность галантамина и других ингибиторов ацелихолинэстеразы центрального действия, биоэлектронной СБН и агонистов альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ НАХР) в облегчении воспаления, метаболических нарушений, нейровоспаления и улучшении когнитивной функции.

Borst et al., 2018). Следует отметить, что галантамин, ривастигмин и донепезил показали свою способность облегчать нейровоспаление и улучшать когнитивную функцию в доклинических исследованиях (Nizri et al., 2008; Dasuri et al., 2016; Wang et al., 2018; **рис. 2**). Кроме того, совсем недавнее исследование показало, что в дополнение к подавлению периферического воспаления, СБН также облегчает нейровоспаление и когнитивную дисфункцию при эндотоксемии у мышей (Huffman et al., 2019).

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ, И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Хроническое неспецифическое воспаление — характерная патологическая особенность ожирения и метаболического синдрома (МС) (Eckel et al., 2005; Tilg and Moschen, 2006; Nathan, 2008; Gregor and Hotamisligil, 2011; Lumeng and Saltiel, 2011; Pavlov and Tracey, 2012). Воспаление и ожирение проявляются повышением концентрации классических воспалительных цитокинов в крови, таких как ФНО, и изменением концентрации адипокинов, включая лептин, резистин и адипонектин (Tilg and Moschen, 2006; Lumeng and Saltiel, 2011; Pavlov and Tracey, 2012). Известно, что основным источником цитокинов и адипокинов, вносящих вклад в это неспецифическое воспаление, является белая жировая ткань увеличенного объема в области живота при ожирении, и взаимное влияние метаболически активных адипоцитов и иммунных клеток, инфильтрирующих жировую ткань, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты (Tilg and Moschen, 2006; Nishimura et al., 2009; Pavlov and Tracey, 2012; Engin, 2017; **рис. 2**). И увеличенные адипоциты, и инфильтрирующие иммунные клетки высвобождают воспалительные цитокины, такие как ФНО, ИЛ-1 β и ИЛ-6 (Pavlov and Tracey, 2012; Engin, 2017). При ожирении также обнаружены повышенные концентрации липополисахаридов в крови (ЛПС, эндотоксин) (Cani et al., 2007). С такой «метаболической эндотоксемией» связаны изменения микробиоты в кишечнике (повышение численности микробиоты, содержащей ЛПС) в результате жирного рациона и повышения веса тела, а также последующее повышение проницаемости кишечника, также сильно способствующее воспалению при ожирении (Cani et al., 2007; Cani and Delzenne, 2009; Delzenne et al., 2011). ЛПС, действующие по механизму, опосредованному толл-подобным рецептором 4 (TLR4), запускают высвобождение ФНО и других воспалительных цитокинов, опосредуя воспалительные сигналы в печени, скелетных мышцах и жировой ткани (Cani et al., 2007; Castanon et al., 2014). Еще один важный фактор, способствующий воспалению и другим мета-

болическим нарушениям при ожирении — высокая концентрация свободных жирных кислот (Lumeng and Saltiel, 2011). Действуя на адипоциты, макрофаги и гепатоциты по механизмам, опосредованным TLR4, свободные жирные кислоты запускают внутриклеточную сигнализацию, приводящую к активации ядерного фактора κ B (NF- κ B) и повышению высвобождения ФНО и других воспалительных цитокинов (Shi et al., 2006; Baker et al., 2011; Lumeng and Saltiel, 2011; Pavlov and Tracey, 2012). Воспаление при ожирении связано с резистентностью к инсулину (Cani et al., 2007; Shoelson et al., 2007; Olefsky and Glass, 2010; Vandanmagsar et al., 2011). Например, показано, что ФНО непосредственно индуцирует резистентность к инсулину (Hotamisligil et al., 1993; Hotamisligil et al., 1996). Кроме того, обусловленное ожирением воспаление и резистентность к инсулину связаны с жировой дистрофией печени и развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Shoelson et al., 2007; Carter-Kent et al., 2008; Lumeng and Saltiel, 2011; Schuppan and Schattenberg, 2013; **рис. 2**).

Как отмечалось выше, воспалительный рефлекс можно активировать холинергическим препаратом центрального действия, ингибитором АХЭ галантамином (Pavlov et al., 2009; Ji et al., 2014; Pham et al., 2018). Галантамин облегчает воспаление и снижает метаболические нарушения в модели ожирения и МС, индуцированного жирным кормом (Satapathy et al., 2011). Введение галантамина мышам с развившимся ожирением (после 8 недель кормления жирным кормом) значительно снижает концентрацию в плазме ИЛ-6, CCL2, лептина и резистина, а также снижает вес, потребление корма и брюшные жировые отложения (Satapathy et al., 2011). Галантамин также снижает концентрацию глюкозы в крови, инсулина и холестерина в плазме и снижает резистентность к инсулину и жировое перерождение печени у этих мышей (Satapathy et al., 2011). Недавняя работа также показала, что галантамин обладает противодиабетическим действием в экспериментах на мышах (Ali et al., 2015; Hanes et al., 2015).

НЕЙРОВосПАЛЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОЖИРЕНИЕМ: СВЯЗЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ С ЛЕЧЕНИЕМ

В дополнение к периферическому воспалению, ожирение связано с нейровоспалением (Miller and Spencer, 2014; Guillemot-Legriss and Muccioli, 2017; Lainez et al., 2018; **рис. 2**). Это нейровоспаление возникает в различных структурах мозга, включая гипоталамус, гиппокамп, миндалевидное тело, неокортекс и мозжечок, и есть данные в пользу его поло-

вой специфичности (Miller and Spencer, 2014; Guillemot-Legrис and Muccioli, 2017; Lainez et al., 2018). В этих областях мозга ожирение, индуцированное рационом, сопровождается повышенным уровнем воспалительных цитокинов вместе с более высокой экспрессией NF- κ B и TLR4, двух важных молекулярных медиаторов врожденного иммунного ответа (Biessels et al., 2014). В этом типе нейровоспаления могут участвовать периферические иммунные клетки (Miller and Spencer, 2014; Lainez et al., 2018), и существуют доказательства, что периферическое воспаление провоцирует воспаление мозга (Miller and Spencer, 2014; Guillemot-Legrис and Muccioli, 2017). Исследования выявили связь между ожирением и когнитивными нарушениями; как воспаление, так и нейровоспаление могут играть роль посредников в этом контексте (Pistell et al., 2010; Sellbom and Gunstad, 2012; Miller and Spencer, 2014). Также была показана связь ожирения и диабетических нарушений с повышенным риском развития деменции (Whitmer et al., 2005; Strachan et al., 2011; Biessels et al., 2014).

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕЧАНИЯ

При ожирении и связанных с ним состояниях нарушение иммунной и метаболической регуляции приводит к хроническому системному воспалению, нейровоспалению, усилению резистентности к инсулину, жировому перерождению печени, когнитивным нарушениям и другим патологическим проявлениям. Лучшее понимание этой сложной патологии требует новых данных о регулирующей роли нервной системы. Нейронные связи, включая холинергическую сигнализацию блуждающего нерва, играют основную роль в контроле метаболического и иммунного гомеостаза (рис. 1–3). Холинергическая модуляция блуждающего нерва в составе воспалительного рефлекса играет важную регулирующую роль во взаимном влиянии иммунных и метаболических изменений при нарушениях, обусловленных ожирением. Активация холинергической модуляции с помощью СБН, агонистов α 7нАХР и препаратов центрального действия,

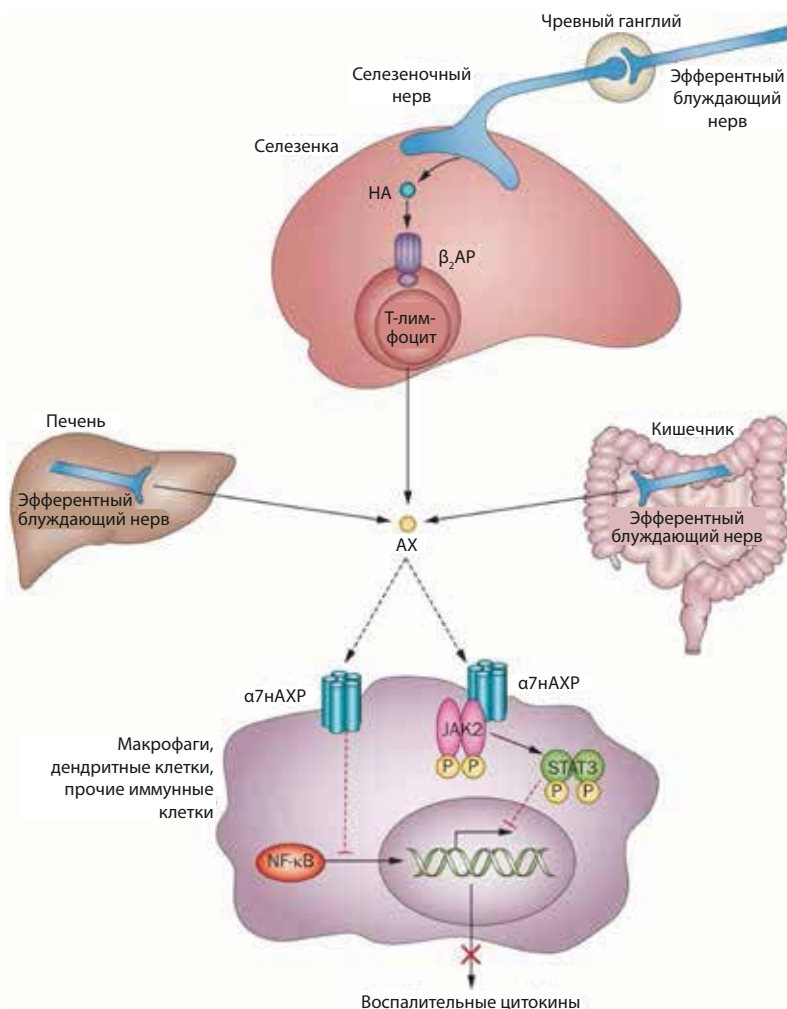


Рис. 3. Молекулярные механизмы холинергического контроля воспаления. Активность эфферентных волокон блуждающего нерва преобразуется в опосредованную катехоламинами активацию высвобождения Т-клеточного АХ в селезенке и прямое высвобождение АХ из эфферентных окончаний блуждающего нерва в других органах. Ингибирование ядерной транслокации NF- κ B и активация JAK2-STAT3-опосредованного сигнального каскада в макрофагах и других иммунных клетках участвует в холинергическом α 7нАХР-опосредованном контроле выработки воспалительных цитокинов. АХ ацетилхолин; β 2АР, β 2-адренорецептор; JAK2, янус-киназа 2; α 7нАХР, α -7 никотиновый ацетилхолиновый рецептор; НА, норадреналин; NF- κ B, ядерный фактор κ B; STAT3, переносчик сигнала и активатор транскрипции 3. (Этот рисунок изначально опубликован в *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; 8: 743–754 и используется здесь в соответствии с законами об авторских правах Springer Nature о повторном использовании собственной работы автора.)

таких как галантамин, приводит к противовоспалительному действию, снижению резистентности к инсулину и уменьшению стеатоза печени, а также другим благоприятным эффектам в экспериментах на мышах с моделированием ожирения, МС, НАСГ и диабета 2 типа. Значительный пласт доклинических данных и тот факт, что ингибиторы АХЭ центрального действия и СБН уже применяются в клинической практике, дают обоснования

для расширения таких подходов на клиническую практику лечения ожирения. Недавнее клиническое исследование галантамина при МС показало возможность внедрения результатов этого исследования в практику, а также противовоспалительные и благоприятные метаболические эффекты ингибиторов АХЭ (Consolim-Colombo et al., 2017). Усиление холинергической модуляции под действием этих препаратов и применение СБН для облегчения патологии мозга, связанной с ожирением, включая нейровоспа-

ление и ухудшение когнитивной функции у людей — осуществимые подходы, которые еще предстоит изучить. Недавние открытия нейронных связей между кишечником и головным мозгом, включающих блуждающий нерв (Han et al., 2018; Kaelberer et al., 2018), и будущие исследования на основе достижений молекулярной генетики (Olofsson and Tracey, 2017; Pavlov and Tracey, 2019) должны улучшить наше понимание нервной регуляции иммунитета и метаболизма, а также ее значения при ожирении.

Комментарий главного редактора

Одним из препаратов, повышающих уровень ацетилхолина, является ипидакрин (референтный препарат **Нейромидин**, OlainFarm, Латвия). Это производное 4-аминопиридина, особый представитель антихолинэстеразных препаратов, который, обладая способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывает терапевтическое воздействие, как на периферическое, так и центральное звено нервной системы [1]. Доказанным эффектом препарата является влияние на нервно-мышечную передачу, процессы разрастания нервных волокон (спраутинг и арборизацию) и восстановление функций поврежденных нервных волокон [2]. Нейромидин включен в стандарты и рекомендации по лечению радикулопатий и мононейропатий [3, 4]. В последнее время активно обсуждается роль холинергической системы в модуляции боли как на спинальном, так и центральном уровне [5]. Вероятнее всего, именно этим механизмом можно объяснить продемонстрированный в целом ряде клинических исследований обезболивающий эффект Нейромидина при нейропатиях, полинейропатиях и радикулярном поражении поясничной локали-

зации. Помимо уменьшения неврологического дефицита также отмечается регресс боли, парестезий, крампи [6]. Описанные выше эффекты Нейромидина связаны с обратимым ингибированием ацетилхолинэстеразы и блокадой калиевых каналов пресинаптической мембраны, которая, в свою очередь, приводит к увеличению выброса нейромедиатора в синаптическую щель. В результате реализуются четыре основных эффекта Нейромидина: стимуляция пресинаптического нервного волокна, увеличение выброса нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшение разрушения медиатора ацетилхолина ферментом и повышение активности постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием [6]. Вполне вероятно, что, по крайней мере, частично, клиническая эффективность Нейромидина при этих нарушениях может быть связана с его противовоспалительной (антицитокиновой) активностью по механизмам, описанным в статье.

Схема терапии Нейромидином предполагает ступенчатый подход: подкожное или внутримышечное введение раствора в течение 10–15 дней с последующим переходом на таблетированную

форму сроком на 2–6 месяцев, в зависимости от нозологии и тяжести заболевания [1]. Такая схема лечения позволяет добиться наилучшего результата и способствует сокращению сроков лечения [7]. Полученные данные показывают высокий потенциал Нейромидина в качестве нейрореабилитационного препарата и модулятора нейропластичности. Вместе с тем, безусловно, требуется проведение дополнительных исследований для более подробного изучения механизма действия препарата.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейромидин таблетки 20 мг от 28.09.2018 г.
2. Строчков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 6. С. 91–98.
3. Федеральные клинические рекомендации по лечению мононейропатий, 2017 г., коллектив авторов.
4. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 №1547 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)».
5. Naser P. V., Kumer R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. Neuroscience. 2018 Sep 1; 387:135–148.
6. Дамулин И.В. и соавт. Нейромидин в клинической практике. Изд-во «МИА», 2-е издание, 2016 г., 60 стр.
7. Сулейманова С.Ю. и соавт. Оценка эффективности Нейромидина у больных с поясничной дорсалгией. Медицинский журнал Западного Казахстана № 1–2 (38). 2013 г. С. 101–103.

Литература

- Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., and Wong R. J. (2015). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA* 313, 1973–1974. doi: 10.1001/jama.2015.4260
- Ali M. A., El-Abhar H. S., Kamel M. A., and Attia A. S. (2015). Antidiabetic effect of galantamine: novel effect for a known centrally acting drug. *PLoS One* 10:e0134648. doi: 10.1371/journal.pone.0134648
- Amor S., Peferoen L. A., Vogel D. Y., Breur M., van der Valk P., Baker D., et al. (2014). Inflammation in neurodegenerative diseases—an update. *Immunology* 142, 151–166. doi: 10.1111/imm.12233
- Andermann M. L., and Lowell B. B. (2017). Toward a wiring diagram understanding of appetite control. *Neuron* 95, 757–778. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.014
- Baker R. G., Hayden M. S., and Ghosh S. (2011). NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab.* 13, 11–22. doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.008
- Ballinger E. C., Ananth M., Talmage D. A., and Role L. W. (2016). Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron* 91, 1199–1218. doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.006
- Ben-Menachem E. (2001). Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J. Clin. Neurophysiol.* 18, 415–418. doi: 10.1097/00004691-200109000-00005
- Bernard C. (1855). *Leçons de Physiologie Expérimentale Appliquée à la Médecine: Faites au Collège de France*. Paris: Hachette Livre. doi: 10.5962/bhl.title.1818
- Berthoud H. R. (2008). The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul. Pept.* 149, 15–25. doi: 10.1016/j.regpep.2007.08.024
- Biessels G. J., Strachan M. W., Visseren F. L., Kappelle L. J., and Whitmer R. A. (2014). Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 246–255. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70088-3
- Bonaz B. (2018). Is there a place for vagus nerve stimulation in inflammatory bowel diseases? *Bioelectron. Med.* 4:4. doi: 10.1186/s42234-018-0004-9
- Bonaz B., Bazin T., and Pellissier S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front. Neurosci.* 12:49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049
- Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., et al. (2016). Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol. Motil.* 28, 948–953. doi: 10.1111/nmo.12792
- Borovikova L. V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G. I., Watkins L. R., et al. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405, 458–462. doi: 10.1038/35013070
- Borst K., Schwabenland M., and Prinz M. (2018). Microglia metabolism in health and disease. *Neurochem. Int.* doi: 10.1016/j.neuint.2018.11.006 [Epub ahead of print].
- Burneo J. G., Fought E., Knowlton R., Morawetz R., and Kuzniecky R. (2002). Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology* 59, 463–464. doi: 10.1212/WNL.59.3.463
- Cancello R., Zulian A., Maestrini S., Mencarelli M., Della Barba A. G., Invitti C., et al. (2012). The nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ in subcutaneous mature adipocytes: downregulation in human obesity and modulation by diet-induced weight loss. *Int. J. Obes.* 36, 1552–1557. doi: 10.1038/ijo.2011.275
- Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., et al. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56, 1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491
- Cani P. D., and Delzenne N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 15, 1546–1558. doi: 10.2174/138161209788168164
- Carnethon M. R., Jacobs D. R. Jr., Sidney S., and Liu K. (2003). Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 26, 3035–3041. doi: 10.2337/diacare.26.11.3035
- Carter-Kent C., Zein N. N., and Feldstein A. E. (2008). Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 1036–1042. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01709.x
- Castanon N., Lasselín J., and Capuron L. (2014). Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. *Front. Endocrinol.* 5:74. doi: 10.3389/fendo.2014.00074
- Chang S. H., Stoll C. R., Song J., Varela J. E., Eagon C. J., and Colditz, G. A. (2014). The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg.* 149, 275–287. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654
- Chavan S. S., Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2017). Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity* 46, 927–942. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.008
- Chavan S. S., and Tracey K. J. (2017). Essential neuroscience in immunology. *J. Immunol.* 198, 3389–3397. doi: 10.4049/jimmunol.1601613
- Chen G. Y., and Nunez G. (2010). Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 826–837. doi: 10.1038/nri2873
- Consolim-Colombo F. M., Sangaletti C. T., Costa F. O., Morais T. L., Lopes H. F., Motta J. M., et al. (2017). Galantamine alleviates inflammation and insulin resistance in patients with metabolic syndrome in a randomized trial. *JCI Insight* 2:93340. doi: 10.1172/jci.insight.93340
- Dantzer R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 98, 477–504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016
- Dasuri K., Zhang L., Kim S. O., Bruce-Keller A. J., and Keller J. N. (2016). Dietary and donepezil modulation of mTOR signaling and neuroinflammation in the brain. *Biochim. Biophys. Acta* 1862, 274–283. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.11.002
- de Jonge W. J., van der Zanden E. P., The F. O., Bijlsma M. F., van Westerloo D. J., Bennink R. J., et al. (2005). Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat. Immunol.* 6, 844–851. doi: 10.1038/ni1229
- Delzenne N. M., Neyrinck A. M., Backhed F., and Cani P. D. (2011). Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 639–646. doi: 10.1038/nrendo.2011.126
- Eckel R. H., Grundy S. M., and Zimmet P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- Engin A. (2017). The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 960, 221–245. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_9
- Esser N., Paquot N., and Scheen A. J. (2015). Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 24, 283–307. doi: 10.1517/13543784.2015.974804
- Firestein G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423, 356–361. doi: 10.1038/nature01661
- Gautam D., Han S. J., Hamdan F. F., Jeon J., Li B., Li J. H., et al. (2006). A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo. *Cell Metab.* 3, 449–461. doi: 10.1016/j.cmet.2006.04.009
- Goehler L. E., Gaykema R. P., Hansen M. K., Anderson K., Maier S. F., and Watkins L. R. (2000). Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton. Neurosci.* 85, 49–59. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00219-8
- Goldfine A. B., Fonseca V., and Shoelson S. E. (2011). Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes. *Clin. Chem.* 57, 162–167. doi: 10.1373/clinchem.2010.148833
- Gregor M. F., and Hotamisligil G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415–445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322
- Groves D. A., and Brown V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 493–500. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.004
- Grundy S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 629–636. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
- Guarini S., Cainazzo M. M., Giuliani D., Mioni C., Altavilla D., Marini H., et al. (2004). Adrenocorticotropic reverses hemorrhagic shock in anesthetized rats through the rapid activation of a vagal anti-inflammatory pathway. *Cardiovasc. Res.* 63, 357–365. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.03.029
- Guilherme A., Henriques F., Bedard A. H., and Czech M. P. (2019). Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* doi: 10.1038/s41574-019-0165-y [Epub ahead of print].
- Guillemot-Legrès O., and Muccioli G. G. (2017). Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. *Trends Neurosci.* 40, 237–253. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005
- Hampel H., Mesulam M. M., Cuello A. C., Farlow M. R., Giacobini E., Grossberg G. T., et al. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 141, 1917–1933. doi: 10.1093/brain/awy132
- Han W., Tellez L. A., Perkins M. H., Perez I. O., Qu T., Ferreira J., et al. (2018). A neural circuit for gut-induced reward. *Cell* 175, 665–678.e23. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.049
- Hanes W. M., Olofsson P. S., Kwan K., Hudson L. K., Chavan S. S., Pavlov V. A., et al. (2015). Galantamine attenuates type 1 diabetes and inhibits antiinsulin antibodies in non-obese diabetic mice. *Mol. Med.* 21, 702–708. doi: 10.2119/molmed.2015.00142
- Heneka M. T., Carson M. J., El Khoury J., Landreth G. E., Brosseron F., Feinstein D. L., et al. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 14, 388–405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
- Herman A. M., Ortiz-Guzman J., Kochukov M., Herman I., Quast K. B., Patel J. M., et al. (2016). A cholinergic basal forebrain feeding circuit modulates appetite suppression. *Nature* 538, 253–256. doi: 10.1038/nature19789
- Hotamisligil G. S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M. F., and Spiegelman B. M. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271, 665–668. doi: 10.1126/science.271.5249.665
- Hotamisligil G. S., Shargill N. S., and Spiegelman B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91. doi: 10.1126/science.7678183

- Huffman W. J., Subramanian S., Rodriguiz R. M., Wetsel W. C., Grill W. M., and Terrando N. (2019). Modulation of neuroinflammation and memory dysfunction using percutaneous vagus nerve stimulation in mice. *Brain Stimul.* 12, 19–29. doi: 10.1016/j.brs.2018.10.005
- Ji H., Rabbi M. F., Labis B., Pavlov V. A., Tracey K. J., and Ghia J. E. (2014). Central cholinergic activation of a vagus nerve-to-spleen circuit alleviates experimental colitis. *Mucosal Immunol.* 7, 335–347. doi: 10.1038/mi.2013.52
- Jo Y. H., Talmage D. A., and Role L. W. (2002). Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J. Neurobiol.* 53, 618–632. doi: 10.1002/neu.10147
- Kaelberer M. M., Buchanan K. L., Klein M. E., Barth B. B., Montoya M. M., Shen X., et al. (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361:eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236
- Kahn S. E., and Hull R. L. (2006). Utschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 840–846. doi: 10.1038/nature05482
- Karason K., Molgaard H., Wikstrand J., and Sjöström L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol.* 83, 1242–1247. doi: 10.1016/S0002-9149(99)00066-1
- Kim M., Basharat A., Santosh R., Mehdi S. F., Razvi Z., Yoo S. K., et al. (2019). Reuniting over-nutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 35:e3072. doi: 10.1002/dmrr.3072
- Kimura K., Inaba Y., Watanabe H., Matsukawa T., Matsumoto M., and Hiroshi I. (2018). Nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor deficiency exacerbates hepatic inflammation and fibrosis in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Diabetes Investig.* doi: 10.1111/jdi.12964 [Epub ahead of print]
- Konner A. C., Janoschek R., Plum L., Jordan S. D., Rother E., Ma X., et al. (2007). Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab.* 5, 438–449. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.004
- Koopman F. A., Chavan S. S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P. R., et al. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, 8284–8289. doi: 10.1073/pnas.1605635113
- Kovatchev B. (2018). Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectron. Med.* 4:14. doi: 10.1186/s42234-018-0015-6
- Lainez N. M., Jonak C. R., Nair M. G., Ethell I. M., Wilson E. H., Carson M. J., et al. (2018). Diet-induced obesity elicits macrophage infiltration and reduction in spine density in the hypothalamus of male but not female mice. *Front. Immunol.* 9:1992. doi: 10.3389/fimmu.2018.01992
- Lataro R. M., Silva C. A., Tefe-Silva C., Prado C. M., and Salgado H. C. (2015). Acetylcholinesterase inhibition attenuates the development of hypertension and inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 28, 1201–1208. doi: 10.1093/ajh/hpv017
- Lee S. T., Chu K., Jung K. H., Kang K. M., Kim J. H., Bahn J. J., et al. (2010). Cholinergic anti-inflammatory pathway in intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 1309, 164–171. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.076
- Li Y., Wu X., Zhu J., Yan J., and Owyang C. (2003). Hypothalamic regulation of pancreatic secretion is mediated by central cholinergic pathways in the rat. *J. Physiol.* 552, 571–587. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049122
- Lumeng C. N., and Saltiel A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investig.* 121, 2111–2117. doi: 10.1172/JCI57132
- Malbert C. H., Picq C., Divoux J. L., Henry C., and Horowitz M. (2017). Obesity-associated alterations in glucose metabolism are reversed by chronic bilateral stimulation of the abdominal vagus nerve. *Diabetes* 66, 848–857. doi: 10.2337/db16-0847
- Marrero M. B., Lucas R., Salet C., Hauser T. A., Mazurov A., Lippello P. M., et al. (2010). An alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-selective agonist reduces weight gain and metabolic changes in a mouse model of diabetes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 332, 173–180. doi: 10.1124/jpet.109.154633
- Martinelli I., Tomassoni D., Moruzzi M., Traini E., Amenta F., and Tayebati S. K. (2017). Obesity and metabolic syndrome affect the cholinergic transmission and cognitive functions. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 16, 664–676. doi: 10.2174/1871527316666170428123853
- Masi E. B., Valdes-Ferrer S. J., and Steinberg B. E. (2018). The vagus neurometabolic interface and clinical disease. *Int. J. Obes.* 42, 1101–1111. doi: 10.1038/s41366-018-0086-1
- Matsushita H., Ishikawa K., and Shimazu T. (1979). Chemical coding of the hypothalamic neurones in metabolic control. I. Acetylcholine-sensitive neurones and glycogen synthesis in liver. *Brain Res.* 163, 253–261. doi: 10.1016/0006-8993(79)90353-6
- McManus R. M., and Heneka M. T. (2017). Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights. *Alzheimers Res. Ther.* 9:14. doi: 10.1186/s13195-017-0241-2
- Metz C. N., and Pavlov V. A. (2018). Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 315, G651–G658. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2018
- Miller A. A., and Spencer S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav. Immun.* 42, 10–21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001
- Mineur Y. S., Abizaid A., Rao Y., Salas R., DiLeone R. J., Gundisch D., et al. (2011). Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science* 332, 1330–1332. doi: 10.1126/science.1201889
- Morton G. J., Cummings D. E., Baskin D. G., Barsh G. S., and Schwartz M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443, 289–295. doi: 10.1038/nature05026
- Munyaka P., Rabbi M. F., Pavlov V. A., Tracey K. J., Khafipour E., and Ghia J. E. (2014). Central muscarinic cholinergic activation alters interaction between splenic dendritic cell and CD4CD25- T cells in experimental colitis. *PLoS One* 9:e109272. doi: 10.1371/journal.pone.0109272
- Nathan C. (2008). Epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol. Med.* 14, 485–492. doi: 10.2119/2008-00038.Nathan
- Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., et al. (2009). CD8c effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 15, 914–920. doi: 10.1038/nm.1964
- Nishio T., Taura K., Iwaisako K., Koyama Y., Tanabe K., Yamamoto G., et al. (2017). Hepatic vagus nerve regulates Kupffer cell activation via alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 52, 965–976. doi: 10.1007/s00535-016-1304-z
- Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Faranesh N., Lavon I., Lavi E., Weinstock M., et al. (2008). Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine. *J. Neuroimmunol.* 203, 12–22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.018
- Olefsky J. M., and Glass C. K. (2010). Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 72, 219–246. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846
- Olofsson P. S., Katz D. A., Rosas-Ballina M., Levine Y. A., Ochani M., Valdes-Ferrer S. I., et al. (2012). alpha7 nicotinic acetylcholine receptor (alpha 7nAChR) expression in bone marrow-derived non-T cells is required for the inflammatory reflex. *Mol. Med.* 18, 539–543. doi: 10.2119/molmed.2011.00405
- Olofsson P. S., Metz C. N., and Pavlov V. A. (2017). “The neuroimmune communicome in inflammation,” in *Inflammation: from Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*, eds J. Cavaillon and M. Singer (Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co), 1485–1516. doi: 10.1002/9783527692156.ch59
- Olofsson P. S., and Tracey K. J. (2017). Bioelectronic medicine: technology targeting molecular mechanisms for therapy. *J. Intern. Med.* 282, 3–4. doi: 10.1111/joim.12624
- O’Reardon J. P., Cristancho P., and Peshek A. D. (2006). Vagus Nerve Stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry* 3, 54–63.
- Owyang C., and Heldsinger A. (2011). Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 17, 338–348. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.338
- Pardo J. V., Sheikh S. A., Kuskowski M. A., Surerus-Johnson C., Hagen M. C., Lee J. T., et al. (2007). Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int. J. Obes.* 31, 1756–1759. doi: 10.1038/sj.jco.0803666
- Parrish W. R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., Ochani K., Yang L. H., et al. (2008). Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol. Med.* 14, 567–574. doi: 10.2119/2008-00079.Parrish
- Pavlov V. A., Chavan S. S., and Tracey K. J. (2018). Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 36, 783–812. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158
- Pavlov V. A., Ochani M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani K., Huston J. M., Czura C. J., et al. (2006). Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 5219–5223. doi: 10.1073/pnas.0600506103
- Pavlov V. A., Ochani M., Yang L. H., Gallowitsch-Puerta M., Ochani K., Lin X., et al. (2007). Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit. Care Med.* 35, 1139–1144. doi: 10.1097/01.CCM.0000259381.56526.96
- Pavlov V. A., Parrish W. R., Rosas-Ballina M., Ochani M., Puerta M., Ochani K., et al. (2009). Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.* 23, 41–45. doi: 10.1016/j.bbi.2008.06.011
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2012). The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 743–754. doi: 10.1038/nrendo.2012.189
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2015). Neural circuitry and immunity. *Immunol. Res.* 63, 38–57. doi: 10.1007/s12026-015-8718-1
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2017). Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat. Neurosci.* 20, 156–166. doi: 10.1038/nn.4477
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2019). Bioelectronic medicine: updates, challenges and paths forward. *Bioelectron. Med.* 5:1. doi: 10.1186/s42234-019-0018-y
- Pavlov V. A., Wang H., Czura C. J., Friedman S. G., and Tracey K. J. (2003). The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med.* 9, 125–134. doi: 10.1007/BF03402177
- Pham G. S., Wang L. A., and Mathis K. W. (2018). Pharmacological potentiation of the efferent vagus nerve attenuates blood pressure and renal injury in a murine model of systemic lupus

- erythematosus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 315, R1261–R1271. doi: 10.1152/ajpregu.00362.2017
- Picciotto M. R., Higley M. J., and Mineur Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron* 76, 116–129. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.036
- Pistell P. J., Morrison C. D., Gupta S., Knight A. G., Keller J. N., Ingram D. K., et al. (2010). Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* 219, 25–32. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010
- Pocai A., Lam T. K., Gutierrez-Juarez R., Obici S., Schwartz G. J., Bryan J., et al. (2005). Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 434, 1026–1031. doi: 10.1038/nature03439
- Rosas-Ballina M., Olofsson P. S., Ochani M., Valdes-Ferrer S. I., Levine Y. A., Reardon C., et al. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 334, 98–101. doi: 10.1126/science.1209985
- Rosas-Ballina M., Valdes-Ferrer S. I., Dancho M. E., Ochani M., Katz D., Cheng K. F., et al. (2015). Xanomeline suppresses excessive pro-inflammatory cytokine responses through neural signal-mediated pathways and improves survival in lethal inflammation. *Brain Behav. Immun.* 44, 19–27. doi: 10.1016/j.bbi.2014.07.010
- Ruiz de Azua I., Gautam D., Guettier J. M., and Wess J. (2011). Novel insights into the function of beta-cell M3 muscarinic acetylcholine receptors: therapeutic implications. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 74–80. doi: 10.1016/j.tem.2010.10.004
- Sackeim H. A., Rush A. J., George M. S., Marangell L. B., Husain M. M., Nahas Z., et al. (2001). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25, 713–728. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00271-8
- Satapathy S. K., Ochani M., Dancho M., Hudson L. K., Rosas-Ballina M., Valdes-Ferrer S. I., et al. (2011). Galantamine alleviates inflammation and other obesity-associated complications in highfat diet-fed mice. *Mol. Med.* 17, 599–606. doi: 10.2119/molmed.2011.00083
- Schuppan D., and Schattenberg J. M. (2013). Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28(Suppl. 1), 68–76. doi: 10.1111/jgh.12212
- Schwartz M. W., and Porte D. Jr. (2005). Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 307, 375–379. doi: 10.1126/science.1104344
- Schwartz T. W. (1983). Pancreatic polypeptide: a unique model for vagal control of endocrine systems. *J. Auton. Nerv. Syst.* 9, 99–111. doi: 10.1016/0165-1838(83)90134-0
- Sellbom K. S., and Gunstad J. (2012). Cognitive function and decline in obesity. *J. Alzheimers Dis.* 30(Suppl. 2), S89–S95. doi: 10.3233/JAD-2011-111073
- Serhan C. N., and Levy B. D. (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Investig.* 128, 2657–2669. doi: 10.1172/JCI97943
- Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K., Zzamel I., Yin H., and Flier J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 116, 3015–3025. doi: 10.1172/JCI28898
- Shimazu T., Matsushita H., and Ishikawa K. (1976). Cholinergic stimulation of the rat hypothalamus: effects of liver glycogen synthesis. *Science* 194, 535–536. doi: 10.1126/science.9692
- Shin A. C., Filatova N., Lindtner C., Chi T., Degann S., Oberlin D., et al. (2017). Insulin receptor signaling in POMC, but Not AgRP, neurons controls adipose tissue insulin action. *Diabetes* 66, 1560–1571. doi: 10.2337/db16-1238
- Shoelson S. E., Herrero L., and Naaz A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 132, 2169–2180. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059
- Smith G. P., Jerome C., Cushin B. J., Eterno R., and Simansky K. J. (1981). Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science* 213, 1036–1037. doi: 10.1126/science.7268408
- Steinberg B. E., Silverman H. A., Robbiati S., Gunasekaran M. K., Tsaava T., Battinelli E., et al. (2016). Cytokine-specific neurograms in the sensory vagus nerve. *Bioelectron. Med.* 3, 7–17.
- Strachan M. W., Reynolds R. M., Marioni R. E., and Price J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 108–114. doi: 10.1038/nrendo.2010.228
- Suarez A. N., Hsu T. M., Liu C. M., Noble E. E., Cortella A. M., Nakamoto E. M., et al. (2018). Gut vagal sensory signaling regulates hippocampus function through multi-order pathways. *Nat. Commun.* 9:2181. doi: 10.1038/s41467-018-04639-1
- Tarnawski L., Reardon C., Caravaca A. S., Rosas-Ballina M., Tusche M. W., Drake A. R., et al. (2018). Adenylyl Cyclase 6 Mediates Inhibition of TNF in the Inflammatory Reflex. *Front. Immunol.* 9:2648. doi: 10.3389/fimmu.2018.02648
- Terrando N., Eriksson L. I., Ryu J. K., Yang T., Monaco C., Feldmann M., et al. (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann. Neurol.* 70, 986–995. doi: 10.1002/ana.22664
- Tilg H., and Moschen A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 772–783. doi: 10.1038/nri1937
- Tracey K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature* 420, 853–859. doi: 10.1038/nature01321
- Tracey K. J. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Investig.* 117, 289–296. doi: 10.1172/JCI30555
- Val-Laillet D., Biraben A., Randuineau G., and Malbert C. H. (2010). Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite* 55, 245–252. doi: 10.1016/j.appet.2010.06.008
- van Dieren S., Beulens J. W., van der Schouw Y. T., Grobbee D. E., and Neal B. (2010). The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 17(Suppl. 1), S3–S8. doi: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a
- van Dijk G., Evers S. S., Guidotti S., Thornton S. N., Scheurink A. J., and Nyakas C. (2011). The lateral hypothalamus: a site for integration of nutrient and fluid balance. *Behav. Brain Res.* 221, 481–487. doi: 10.1016/j.bbr.2011.01.047
- Vandanmagsar B., Youm Y. H., Ravussin A., Galgani J. E., Stadler K., Mynatt R. L., et al. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 17, 179–188. doi: 10.1038/nm.2279
- Vonck K., Raedt R., Naulaerts J., De Vogelaere F., Thiery E., Van Roost D., et al. (2014). Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 45, 63–71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.005
- Wadden T. A., Sternberg J. A., Letizia K. A., Stunkard A. J., and Foster G. D. (1989). Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int. J. Obes.* 13(Suppl. 2), 39–46.
- Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C. A., Tanovic M., Susarla S., et al. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421, 384–388. doi: 10.1038/nature01339
- Wang T., Zhu H., Hou Y., Gu W., Wu H., Luan Y., et al. (2018). Galantamine reversed early post-operative cognitive deficit via alleviating inflammation and enhancing synaptic transmission in mouse hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* 846, 63–72. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.034
- Wang X., Yang Z., Xue B., and Shi H. (2011). Activation of the cholinergic antiinflammatory pathway ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Endocrinology* 152, 836–846. doi: 10.1210/en.2010-0855
- Whitmer R. A., Gunderson E. P., Barrett-Connor E., Quesenberry C. P. Jr. and Yaffe K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 330:1360. doi: 10.1136/bmj.38446.466238.E0
- Woolf, N. J., and Butcher, L. L. (2011). Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behav. Brain Res.* 221, 488–498. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.046
- Yao G., Kang L., Li J., Long Y., Wei H., Ferreira C. A., et al. (2018). Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device. *Nat. Commun.* 9:5349. doi: 10.1038/s41467-018-07764-z
- Zanos T. P., Silverman H. A., Levy T., Tsaava T., Battinelli E., Lorraine P. W., et al. (2018). Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 115, E4843–E4852. doi: 10.1073/pnas.1719083115
- Zhang J., Zhang L., Sun X., Yang Y., Kong L., Lu C., et al. (2016). Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease treatment ameliorate acetaminophen-induced liver injury in mice via central cholinergic system regulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 359, 374–382. doi: 10.1124/jpet.116.233841
- Zimmet P., Alberti K. G., and Shaw J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414, 782–787. doi: 10.1038/414782a