Liječ Vjesn 2026;148:317–323
https://doi.org/10.26800/LV-148-9-10-5

Pregled | Review

Neuroimunomodulacija – od koncepta do primjene

Neuroimmunomodulation – from concept to application

Ana Vrbanović[1]✉, Porin Perić[2,3]

[1] Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[2] Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
NEUROIMUNOMODULACIJA – imunologija, fiziologija; UPALA – imunologija, liječenje; VAGUS – fiziologija, imunologija, metabolizam; STIMULACIJA VAGUSA – metode; TRANSKUTANA ELEKTRIČNA STIMULACIJA ŽIVCA – metode; HIPOTALAMO-HIPOFIZNI SUSTAV – metabolizam; HIPOFIZNO-NADBUBREŽNA OS – metabolizam

SAŽETAK. *Uvod:* Vagusni živac ključna je sastavnica autonomnoga živčanog sustava te ima važnu ulogu u održavanju homeostaze organizma. Putem dvosmjerne komunikacije između živčanog i imunosnog sustava sudjeluje u nadziranju upalnih procesa kroz mehanizme neuroimunomodulacije. *Cilj rada:* Prikazati ulogu vagusnog živca u neuroimunološkom nadziranju organizma te razmotriti mogućnosti primjene transkutane stimulacije vagusnog živca u liječenju kroničnih upalnih bolesti. *Metode:* Rad se temelji na pregledu i analizi dostupne znanstvene i stručne literature o fiziologiji vagusnog živca, mehanizmima neuroimunomodulacije te učincima transkutane stimulacije vagusnog živca u nadziranju upalnih procesa. *Zaključak:* Vagusni živac ima važnu ulogu u neuroimunološkom nadziranju organizma putem upalnog refleksa, kolinergičnoga protuupalnog puta i neuroendokrinih mehanizama. Sve veći broj istraživanja upućuje na mogućnost transkutane stimulacije vagusnog živca kao sigurne i neinvazivne metode podešavanja imunosnog odgovora. Razvoj i primjena ove metode mogli bi pridonijeti liječenju kroničnih upalnih bolesti te unaprijediti terapijske mogućnosti u području neuroimunomodulacije.

Descriptors
NEUROIMMUNOMODULATION – immunology, physiology; INFLAMMATION – immunology, therapy; VAGUS NERVE – immunology, metabolism, physiology; VAGUS NERVE STIMULATION – methods; TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION – methods; HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEAL SYSTEM – metabolism; PITUITARY-ADRENAL SYSTEM – metabolism

SUMMARY. *Introduction:* The vagus nerve is a key component of the autonomic nervous system and plays an important role in maintaining physiological homeostasis. Through bidirectional communication between the nervous and immune systems, it participates in the regulation of inflammatory processes via mechanisms of neuroimmunomodulation. *Objective:* To present the role of the vagus nerve in the neuroimmune surveillance of the organism and to discuss the potential application of transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Methods:* This paper is based on a review and analysis of the available scientific and professional literature regarding the physiology of the vagus nerve, mechanisms of neuroimmunomodulation, and the effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on the regulation of inflammatory processes. *Conclusion:* The vagus nerve plays an important role in neuroimmune surveillance through the inflammatory reflex, the cholinergic anti-inflammatory pathway, and neuroendocrine mechanisms. An increasing number of studies indicate the potential of transcutaneous vagus nerve stimulation as a safe and non-invasive method for modulating the immune response. The development and application of this method may contribute to the treatment of chronic inflammatory diseases and improve therapeutic options in the field of neuroimmunomodulation.

Upala predstavlja temeljni obrambeni mehanizam organizma, no njezin poremećaj nadziranja sve se češće prepoznaje kao zajednički patofiziološki proces brojnih kroničnih bolesti.[1] Iako je akutni upalni odgovor nužan za cijeljenje i oporavak, dugotrajna ili kronična upala može pridonijeti razvoju brojnih bolesti, uključujući maligne, kardiovaskularne i autoimune poremećaje. Zbog toga je nadziranje upalnog odgovora od iznimne važnosti za održavanje homeostaze organizma.[2]

U posljednjih nekoliko desetljeća sve se više prepoznaje važnost međudjelovanja živčanog i imunosnog sustava u nadziranju upale. Ova dvosmjerna komunikacija, poznata kao neuroimunomodulacija, omogućuje preciznu kontrolu imunosnih odgovora putem raznih neuralnih mehanizama.[1] Posebnu ulogu u tom procesu ima vagusni živac, najdulji kranijalni živac koji se proteže od moždanog debla do abdominalnih organa te predstavlja ključnu sastavnicu parasimpatičkog živčanog sustava.[2,3] Vagusni živac sudjeluje u nadziranju sustavne upale putem upalnog refleksa, koji omogućuje brzo i učinkovito podešavanje imunosnog odgovora.[4] Početkom 2000-ih godina pokazano je da stimulacija vagusnog živca može kočiti proizvodnju proupalnog citokina, poput faktora tumorske nekroze alfa (TNF-α) i interleukina 1β (IL-1β), čime je opisan kolinergični protuupalni put. Time se potvrdilo da kolinergični neuroni mogu podešavati akutni upalni odgovor putem refleksnih mehanizama.[5]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ana Vrbanović, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3441-6701,
Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka,
e-pošta: ana.vrbanovic@uniri.hr

Primljeno 10. travnja 2026., prihvaćeno 6. srpnja 2026.

S obzirom na takva svojstva vagusnog živca, razvijeni su različiti pristupi njegovoj terapijskoj stimulaciji. Transkutana stimulacija aurikularne grane vagusnog živca (taVNS) predstavlja neinvazivnu metodu neurološkog podešavanja kojom se nastoje postići učinci slični onima kao u invazivnoj stimulaciji.[6] Ova tehnika temelji se na stimulaciji kožnih ogranaka aurikularne grane vagusa, čime se aktiviraju centralne strukture uključene u autonomno nadziranje.[3] Istraživanja funkcionalnog oslikavanja mozga pokazale su da taVNS aktivira područja poput *nucleus tractus solitarii* (NTS) i *locus coeruleus* (LC) u zdravih ispitanika, što upućuje na slične fiziološke mehanizme djelovanja kao u invazivnoj stimulaciji vagusnog živca.[4] Navedeni nalazi sugeriraju da bi taVNS mogla imati važnu ulogu u nadziranju upalnih procesa putem neuroimunosnih mehanizama.[5] U tom kontekstu, vagus djeluje kao ključna poveznica između živčanog i imunosnog sustava, omogućujući dvosmjernu komunikaciju i održavanje homeostaze tijekom upalnog odgovora. U skladu s navedenim, cilj ovog rada jest detaljnije opisati ulogu vagusnog živca u nadziranju upalnog odgovora te mehanizme kojima ostvaruje svoje učinke.

Protuupalni putevi vagusnog živca

Upalni refleks – kolinergični *protuupalni put*

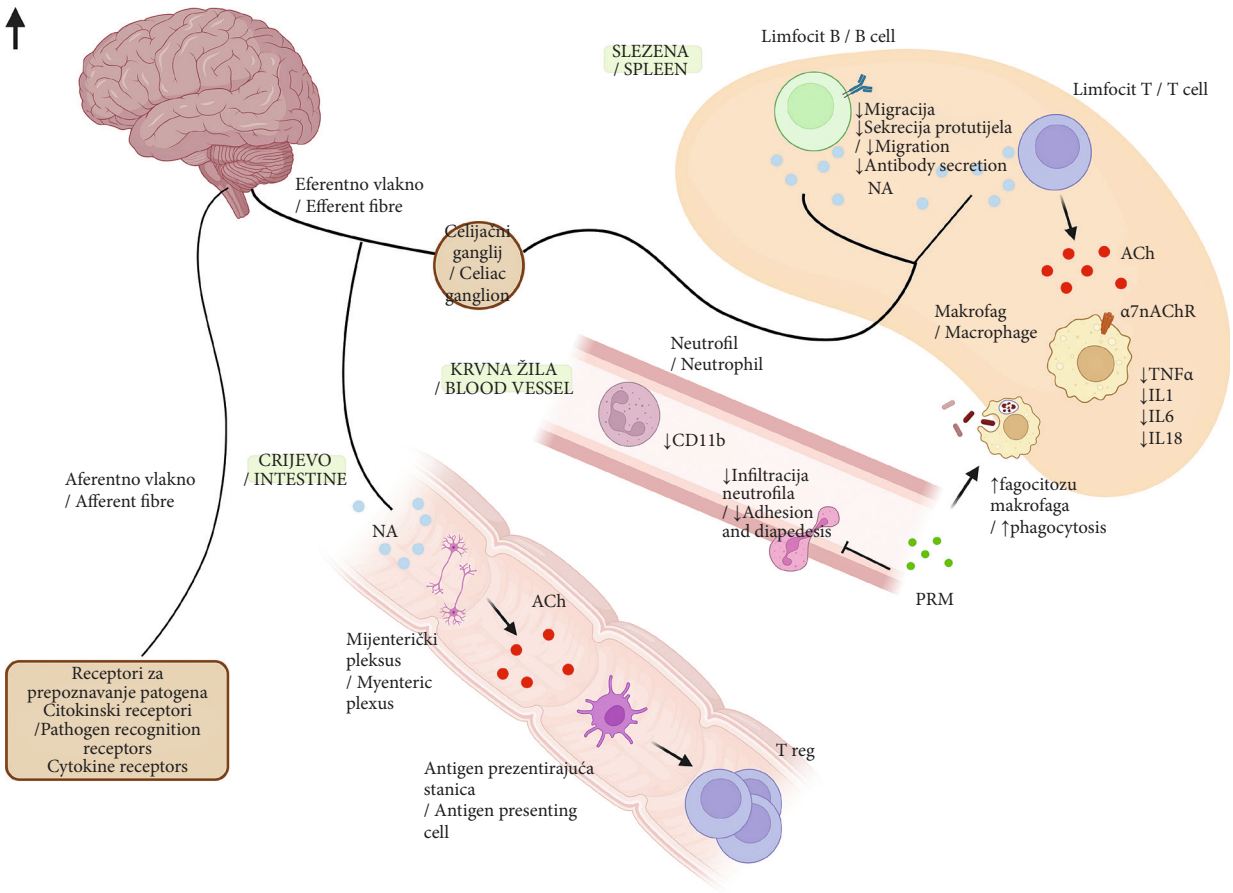
Živčana vlakna inerviraju kožu i visceralne organe, stoga nije iznenađujuće da sudjeluju u prepoznavanju infekcija i oštećenja tkiva.[6] Neuroni mogu prepoznati patogene i oštećenje tkiva jer na svojoj površini izražavaju receptore za prepoznavanje patogena[7–9] te kemokinske[10] i citokinske receptore[11]. Zahvaljujući tim molekularnim svojstvima neuroni mogu registrirati upalne signale u tkivima te sudjelovati u nadziranju imunosnih odgovora putem refleksnih mehanizama (slika 1). Aferentna vlakna vagusnog živca reagiraju na upalne posrednike i prenose signal do jezgre u moždanom deblu, NTS. Nakon obrade signala, eferentnim vlaknima vagusa, protuupalni signal prenosi se od moždanog debla do perifernih organa.[6,12] Signal se prenosi do spleničnog živca, što dovodi do oslobađanja noradrenalina (NA).[13] Određeni $CD4^+$ limfociti T mogu preuzeti NA i kao odgovor na to osloboditi acetilkolin (ACh).[14] ACh potom djeluje na makrofage koji izražavaju α7 nikotinske acetilkolinske receptore (α7nAChR), na takav način da koči proizvodnju proupalnih citokina.[15] Istraživanja su pokazala da ACh koči stvaranje TNF-α, IL-1β, interleukina 6 (IL-6) i interleukina 18 (IL-18).[16] Osim toga, stimulacija vagusnog živca također utječe na putovanje limfocita B i smanjuje izlučivanje protutijela[17] te smanjuje izražaj adhezijskih molekula na endotelnim stanicama[18] i putovanje leukocita tako što smanjuje membranski izražaj CD11b na neutrofilima[19]. Protuupalni refleks također sudjeluje u smanjenju upale poticanjem oslobađanja lipidnih posrednika poznatih kao prorezolucijski posrednici (PRM, engl. *pro-resolving mediators*) iz stanica imunosnog sustava.[20] Te molekule pokreću protuupalne i prorezolucijske procese te potiču eliminaciju mikroorganizama. Njihove funkcije uključuju ograničavanje infiltracije polimorfonuklearnih leukocita, smanjenje oštećenja tkiva te povećanje fagocitne aktivnosti makrofaga.[21] U crijevu ACh putem muskarinskih receptora stimulira antigen predočne stanice, čime doprinosi održavanju regulatornih limfocita T (T reg).[22] Zahvaljujući tomu, učinkovito se ograničava jačina upalnog odgovora. U usporedbi sa sustavnim imunosupresivnim terapijama, koje često dovode do široke supresije imunosnog sustava, ovaj mehanizam omogućuje ciljanije nadziranje upale.[23] Iako kolinergični protuupalni put predstavlja najistraženiji mehanizam neuralnog nadziranja upale putem vagusnog živca, sve je više dokaza da njegovi učinci uključuju i dodatne, neuroendokrine puteve. Unatoč raznim pozitivnim preliminarnim istraživanjima, sve ove poveznice još su uvijek u procesu istraživanja.

Vagus-adrenalna os

Vagus-adrenalna os predstavlja jedan od mogućih mehanizama putem kojih taVNS može utjecati na nadziranje sustavne upale, pri čemu se aktivacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi odvija putem paraventrikularne jezgre hipotalamusa i aferentnih vlakana vagusa[24], što dovodi do oslobađanja kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH, engl. *corticotropin-releasing hormone*) iz hipotalamusa. Kortikotropin-oslobađajući hormon potom stimulira lučenje adreno-kortikotropnog hormona (ACTH, engl. *adrenocorticotropic hormone*) iz hipofize, koji djeluje na nadbubrežne žlijezde i potiče sintezu kortizola i adrenalina (slika 2). Kortizol djeluje protuupalno smanjujući poticanje proupalnih signalnih puteva. Adrenalin dodatno doprinosi smanjenju upalnog odgovora potičući rezoluciju imunosne reakcije.[25] Zajedničkim djelovanjem ovi hormonski odgovori učinkovito ublažavaju upalne procese.[26] Ovi mehanizmi ukazuju da vagusni živac može regulirati upalne procese ne samo putem kolinergičkog protuupalnog puta, nego i putem neuroendokrinog poticanja hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi. Iz potrebe neinvazivne stimulacije vagusnog živca i želje za utjecajem na protuupalne procese razvila se taVNS.

Transkutana stimulacija vagusnog živca

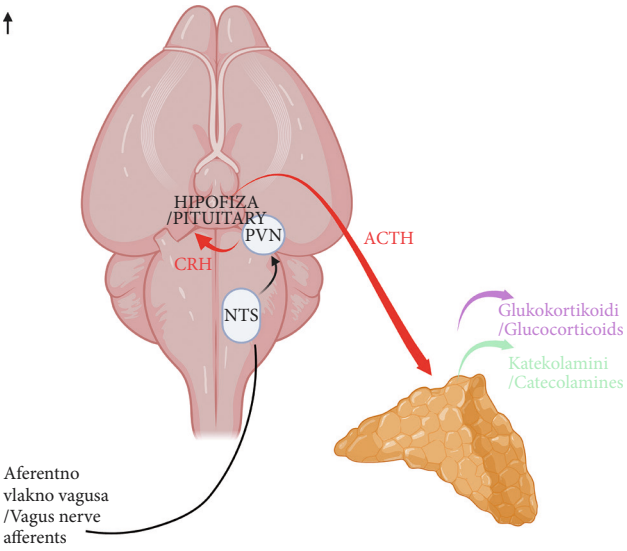
taVNS predstavlja neinvazivnu neuromodulacijsku metodu kojom se nastoje stimulirati vagalni putevi.[3] Metoda se temelji na stimulaciji aurikularne grane vagusnog živca, koja inervira određena područja vanjskog uha, osobito područje *cymba conchae*. Ova anatomska regija smatra se optimalnim mjestom stimula-



ACh: acetilkolin / acetylcholine, α7nAChR: α7 nikotinski acetilkolinski receptor / α7-nicotinic acetylcholine receptor, NA: noradrenalin / noradrenaline, NTS: *nucleus tractus solitarii* / nucleus tractus solitarii, PRM: prorezolucijski medijatori / pro-resolving mediators, T reg / T cell: regulacijski limfociti T / Lymphocyte T cell. Preuzeto i prilagođeno prema: Ramos-Martínez et al., *Int. J. Mol. Sci.* Napravljeno uz pomoć https://BioRender.com.
/ Adapted and modified from: Ramos-Martínez, et al., *Int. J. Mol. Sci.* Figure created using https://BioRender.com.

Slika 1. Kolinergični protuupalni put. Upalni refleks započinje aktivacijom receptora za prepoznavanje patogena te kemokinskih i citokinskih receptora na aferentnim vlaknima vagusnog živca kao odgovor na perifernu upalu. Ti se signali prenose u moždano deblo i obrađuju u *nucleus tractus solitarii* (NTS). Nakon obrade signala, NTS jezgra koordinira eferentni vagalni odgovor. Eferentna vlakna vagusa preko celijačnog ganglija komuniciraju sa slezenom potičući otpuštanje noradrenalina (NA) u slezeni. Otpušteni NA veže se na receptore na limfocitima T koji posljedično izlučuju acetilkolin (ACh). U slezeni se ACh veže na α7 nikotinski acetilkolinski receptor (α7nAChR) na makrofazima, što sprječava izlučivanje proupalnih citokina. Osim toga, u slezeni dolazi do smanjenje pokretanja limfocita B te izlučivanja protutijela. Na razini krvnih žila otpušta se prorezolucijski medijator (PRM) koji djeluje na smanjenje izražaja adhezijskih molekula CD11b na neutrofilima, čime se smanjuje njihov odlazak u tkiva te potiče fagocitnu aktivnost makrofaga. U crijevu kolinergička stimulacija preko mijenteričkog pleksusa osigurava protuupalno okruženje poticanjem antigen-predočnih stanica putem muskarinskih receptora, što dovodi do povećanja broja regulacijskih limfocita T. Kombinacija aferentne i eferentne sastavnice ove interakcije između vagusnog živca i imunosnog sustava naziva se upalni refleks.

Figure 1. Cholinergic anti-inflammatory pathway. The inflammatory reflex is initiated by the activation of pathogen recognition receptors as well as chemokine and cytokine receptors on afferent vagal nerve fibers in response to peripheral inflammation. These signals are transmitted to the brainstem and processed in the nucleus tractus solitarius (NTS). Following signal integration, the NTS coordinates the efferent vagal response. Efferent vagal fibers communicate via the celiac ganglion with the spleen, promoting the release of noradrenaline (NA) within the splenic tissue. Released NA binds to receptors on T lymphocytes, which subsequently secrete acetylcholine (ACh). In the spleen, ACh binds to α7 nicotinic acetylcholine receptors (α7nAChR) on macrophages, thereby inhibiting the release of proinflammatory cytokines. In addition, this pathway leads to reduced activation of B lymphocytes and decreased antibody production. At the level of blood vessels, pro-resolving mediators (PRM) are released, which reduce the expression of the adhesion molecule CD11b on neutrophils, thereby limiting their migration into tissues and enhancing macrophage phagocytic activity. In the intestine, cholinergic stimulation via the myenteric plexus creates an anti-inflammatory environment by modulating antigen-presenting cells through muscarinic receptors, which results in an increased number of regulatory T lymphocytes. The combination of afferent and efferent components of this interaction between the vagus nerve and the immune system is referred to as the inflammatory reflex.



ACTH: adrenokortikotropni hormon / adrenocorticotropic hormone, CRH: kortikotorpin-oslobađajući hormon / corticotropin-releasing hormone, NTS: *nucleus tractus solitarii* / nucleus tractus solitarii, PVN: paraventrikularna jezgra hipotalamusa / paraventricular nucleus of the hypothalamus.
Preuzeto i prilagođeno prema: Pedro Trevizan-Baú et al., *J. Comp. Neurol.* Napravljeno uz pomoć https://BioRender.com.
/ Adapted and modified from: Pedro Trevizan-Baú et al., J. Comp. Neurol. Figure created using https://BioRender.com.

Slika 2. Vagus-adrenalna os. Pretpostavljeni mehanizam kojim vagusni živac može utjecati na funkciju kore i srži nadbubrežne žlijezde.

Figure 2. Vagus–adrenal axis. Proposed mechanism by which the vagus nerve may influence the function of the adrenal cortex and medulla.

cije jer sadrži gustu mrežu vlakana vagusnog živca.[27] Primjenom električnih impulsa putem kožnih elektroda dolazi do poticanja aferentnih vlakana vagusa, koja prenose signal prema središnjem živčanom sustavu, osobito u NTS.[28,29] Time se pokreću kompleksni refleksni mehanizmi koji uključuju autonomni, neuroendokrini i imunosni sustav. Za razliku od invazivne stimulacije vagusnog živca, koja zahtijeva kirurišku implantaciju elektroda, taVNS omogućuje sigurniju i dostupniju primjenu uz manji rizik od nuspojava, što ju čini posebno privlačnom za širu kliničku primjenu.[30,31]

Invazivna stimulacija vagusnog živca već ima etabliranu primjenu u liječenju određenih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, dok se neinvazivni oblici poput taVNS-a sve više istražuju u širem spektru bolesti. Klinička primjena obuhvaća stanja u kojima je prisutna disfunkcija autonomnoga živčanog sustava ili kronična upala.[32,33] U liječenju depresije i epilepsije, neka istraživanja s taVNS-om pokazala su učinkovitost, osobito u bolesnika koji ne reagiraju na standardne terapije.[34,35] U bolesnika s migrenom i klaster glavoboljom zabilježeno je smanjenje učestalosti i jačine napada.[36] U području upalnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis i Crohnovu bolest, preliminarna istraživanja ukazuju na smanjenje aktivnosti bolesti i koncentracije proupalnih citokina.[37–39] Međutim, ostaje neodgovoreno temeljno pitanje koje je vrijedno istraživanja: koji su optimalni parametri stimulacije?

Nema još dovoljno istraživanja koja pokazuju koji parametri mogu dati prednost jednom od mehanizama djelovanja vagusnog živca više od drugog. Zbog toga se još uvijek ne zna kako bi se ova terapija mogla bolje personalizirati i prilagoditi pojedinom bolesniku. taVNS se može provoditi TENS uređajima prilagođenim za aurikularnu stimulaciju (uz ušne klipse) u ambulantnim uvjetima ili uz pomoć medicinski certificiranih uređaja kod kuće. U većini istraživanja koriste se frekvencije između 20 i 25 Hz, uz širinu impulsa od 0,2 ili 0,25 ms te trajanje stimulacije od 30 minuta do nekoliko sati dnevno. Stimulacija se često provodi jednom do dva puta dnevno, iako postoje protokoli s višestrukim dnevnim stimulacijama ili kontinuiranom stimulacijom. Jačina se u većini istraživanja namješta do ispod praga boli. Unatoč mnogim istraživanjima, optimalni parametri stimulacije još uvijek nisu standardizirani.[40]

Rasprava

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju da vagusni živac ima ključnu ulogu u nadziranju upalnih procesa putem složenog međudjelovanja živčanog, imunosnog i endokrinog sustava.[41] Kao dio autonomnoga živčanog sustava, vagusni živac omogućuje brzo i precizno podešavanje imunosnog odgovora, čime doprinosi održavanju homeostaze organizma.

Dva glavna mehanizma putem kojih vagusni živac ostvaruje svoje protuupalne učinke jesu upalni refleks i vagus-adrenalna os. Upalni refleks djeluje putem kolinergičnoga protuupalnog puta, pri čemu ACh koči proizvodnju proupalnih citokina putem α7nAChR na imunološkim stanicama.[42] S druge strane, vagus-adrenalna os uključuje poticanje hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi i oslobađanje hormona poput kortizola i adrenalina, koji dodatno podešavaju upalni odgovor.[43] Ova dva mehanizma djeluju komplementarno, pri čemu prvi predstavlja brzi neuralni odgovor, a drugi sporiji, ali dugotrajniji neuroendokrini učinak.

U tom kontekstu, taVNS predstavlja obećavajući terapijski pristup koji omogućuje ciljano podešavanje ovih mehanizama. Prednost taVNS-a leži u njegovoj neinvazivnosti, sigurnosnom profilu i mogućnosti ponavljane primjene, što ga čini moguće primjenjivim u širokom spektru bolesti povezanih s kroničnom upalom i autonomnom disfunkcijom.[33] Mogućnost neurološkog podešavanja u liječenju upalnih procesa sve se više prepoznaje u mišićno-koštanim etiologijama i u drugim upalnim poremećajima[44], međutim potrebno je provesti višestruka i opsežna istraživanja kako bi se došlo do konačnih, neupitnih i primjenjivih zaključaka.

Reumatoidni artritis. Reumatoidni artritis (RA) je autoimunosna bolest obilježena sinovijskom hiperplazijom, razaranjem hrskavice i povišenim razinama proupalnih citokina.[45] Ideja primjene taVNS u liječenju ove bolesti jest poticanje kolinergičnoga protuupalnog puta koji bi putem α7nAChR receptora djelovao smanjenjem oslobađanja proupalnih citokina u sinovijskim makrofagima. U istraživanju gdje su primjenjivali taVNS četiri tjedna u bolesnika s RA, rezultati su pokazali značajno smanjenje C-reaktivnog proteina (CRP) te smanjenje aktivnosti bolesti (DAS28/CRP) uz smanjenja razine IL-6 i poboljšanja ultrazvučnih znakova sinovitisa.[46] U drugom većem istraživanju dodatno je dokazan klinički odgovor na smanjenje aktivnosti bolesti u usporedbi s kontrolom.[47]

Sustavni eritemski lupus. taVNS se pokazala učinkovitom u podešavanju upalnog odgovora u autoimunosnoj bolesti s multisistemskim zahvaćanjem, sustavnom eritemskom lupusu (SLE).[48] Poticanjem kolinergičnoga protuupalnog puta smanjuje se oslobađanje IL-1β, IL-18 i reaktivnih kisikovih jedinki. Ovi učinci doprinose smanjenju kronične upale posredovane interferonom tipa I i smanjenju proizvodnje autoantitijela.[49] Osim toga, bolesnici liječeni taVNS-om pokazali su značajno smanjenje aktivnosti bolesti (SLAQ ljestvica) u odnosu na kontrolnu skupinu. Uz to su zabilježeni analgetski učinci, smanjena potreba za opioidima i snižene razine supstance P.[50]

Urični artritis. Urični artritis jedan je od najčešćih uzroka kroničnoga upalnog artritisa, obilježen taloženjem kristala mononatrijevog urata u tkivima.[51] U istraživačkim modelima uričnog artritisa zabilježeno je značajno smanjenje TNF-α, IL-1β i IL-6 već nekoliko sati nakon pojave upale uz primjenu taVNS-a. Osim toga, došlo je do smanjenja edema, boli i infiltracije neutrofila, uz učinak ovisan o α7nAChR receptorima.[52]

Unatoč obećavajućim rezultatima, postoje značajna ograničenja postojećih istraživanja. Istraživanja se međusobno razlikuju u dizajnu, veličini uzorka i parametrima stimulacije, što otežava usporedbu rezultata i donošenje čvrstih zaključaka. Iako su osnovni mehanizmi djelovanja djelomično razjašnjeni, potpuna slika neuroimunosnih i neuroendokrinih međudjelovanja još uvijek nije u potpunosti definirana.

Zaključak

Vagusni živac ima ključnu ulogu u neuroimunosnom podešavanju, a taVNS predstavlja obećavajući neinvazivni način poticanja protuupalnih puteva. Potrebna su daljnja istraživanja, osobito randomizirana kontrolirana ispitivanja, kako bi se bolje razumjela učinkovitost i sigurnost taVNS-a te kako bi se definirali optimalni terapijski protokoli. Standardizacija uređaja i poticajnih protokola predstavlja ključan preduvjet za širu kliničku implementaciju transkutane stimulacije vagusnog živca. Rezultati upućuju na to da bi bioelektronička medicina mogla predstavljati novu terapijsku paradigmu u liječenju upalnih bolesti.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: AV, PP
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AV
Pisanje prve verzije rada: AV
Kritička revizija: PP

LITERATURA

1. *Bender EC, Tareq HS, Suggs LJ.* Inflammation: a matter of immune cell life and death. NPJ Biomed Innov. 2025;2(1):7.
2. *Chavda VP, Feehan J, Apostolopoulos V.* Inflammation: The cause of all diseases. Cells. 2024;13(22):1906.
3. *Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q.* The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. J Anat. 2020;236(4):588–611.
4. *Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR.* Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. Brain Stimul. 2015;8(3):624–36.
5. *Fang YT, Lin YT, Tseng WL, Tseng P, Hua GL, Chao YJ i sur.* Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications. Front Aging Neurosci. 2023;15:1173987.
6. *Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ.* Molecular and functional neuroscience in immunity. Annu Rev Immunol. 2018;36:783–812.
7. *Lee H, Lee S, Cho IH, Lee SJ.* Toll-like receptors: sensor molecules for detecting damage to the nervous system. Curr Protein Pept Sci. 2013;14(1):33–42.
8. *Kaushal V, Dye R, Pakavathkumar P, Foveau B, Flores J, Hyman B i sur.* Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation. Cell Death Differ. 2015;22(10):1676–86.
9. *Wilhelm I, Nyúl-Tóth Á, Kozma M, Farkas AE, Krizbai IA.* Role of pattern recognition receptors of the neurovascular unit in inflamm-aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;313(5):H1000–12.
10. *Trettel F, Di Castro MA, Limatola C.* Chemokines: Key molecules that orchestrate communication among neurons, microglia and astrocytes to preserve brain function. Neuroscience. 2020;439:230–40.
11. *Steinberg BE, Silverman HA, Robbiati S, Gunasekaran MK, Tsaava T, Battinelli E i sur.* Cytokine-specific neurograms in the sensory vagus nerve. Bioelectron Med. 2016;3:7–17.
12. *Tracey KJ.* The inflammatory reflex. Nature. 2002;420(6917):853–9.

13. *Vida G, Peña G, Deitch EA, Ulloa L.* α7-cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. J Immunol. 2011;186(7):4340–6.
14. *Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C i sur.* Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science. 2011; 334(6052):98–101.
15. *Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S i sur.* Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature. 2003;421(6921): 384–8.
16. *Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR i sur.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405 (6785):458–62.
17. *Mina-Osorio P, Rosas-Ballina M, Valdes-Ferrer SI, Al-Abed Y, Tracey KJ, Diamond B.* Neural signaling in the spleen controls B-cell responses to blood-borne antigen. Mol Med. 2012;18 (1):618–27.
18. *Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, Sherry B, Balakhaneh D, Huston J i sur.* Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. J Exp Med. 2005;201(7):1113–23.
19. *Huston JM, Rosas-Ballina M, Xue X, Dowling O, Ochani K, Ochani M i sur.* Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. J Immunol. 2009;183(1):552–9.
20. *Mirakaj V, Dalli J, Granja T, Rosenberger P, Serhan CN.* Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. J Exp Med. 2014;211(6):1037–48.
21. *Serhan CN, Chiang N, Dalli J.* The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. Semin Immunol. 2015;27(3):200–15.
22. *Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K i sur.* The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. Nature. 2020;585(7826):591–6.
23. *Kelly MJ, Breathnach C, Tracey KJ, Donnelly SC.* Manipulation of the inflammatory reflex as a therapeutic strategy. Cell Rep Med. 2022;3(7):100696.
24. *Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S.* Vagus nerve stimulation at the interface of brain-gut interactions. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(8):a034199.
25. *Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S.* The vagus nerve in the neuroimmune axis: Implications in the pathology of the gastrointestinal tract. Front Immunol. 2017;8:1452.
26. *Thrivikraman KV, Zejnelovic F, Bonsall RW, Owens MJ.* Neuroendocrine homeostasis after vagus nerve stimulation in rats. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(7):1067–77.
27. *Badran BW, Brown JC, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J i sur.* Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). Brain Stimul. 2018;11(4):947–8.
28. *Farmer AD, Strzelczyk A, Finisguerra A, Gourine AV, Gharabaghi A, Hasan A i sur.* International consensus based review and recommendations for minimum reporting standards in research on transcutaneous vagus nerve stimulation (Version 2020). Front Hum Neurosci. 2020;14:568051.
29. *Cooper CM, Farrand AQ, Andresen MC, Beaumont E.* Vagus nerve stimulation activates nucleus of solitary tract neurons via supramedullary pathways. J Physiol. 2021;599(23): 5261–79.
30. *Anfinogenova Y.* Vagus nerve stimulation: Invasive or noninvasive? Anatol J Cardiol. 2016;16(10):811–2.
31. *Giraudier M, Ventura-Bort C, Szeska C, Weymar M.* A pooled analysis of the side effects of non-invasive transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). Front Hum Neurosci. 2025;19:1539416.
32. *Chen Z, Liu K.* Mechanism and applications of vagus nerve stimulation. Curr Issues Mol Biol. 2025;47(2):122.
33. *Wang Y, Li SY, Wang D, Wu MZ, He JK, Zhang JL i sur.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: From concept to application. Neurosci Bull. 2020;37(6):853–62.
34. *He W, Jing X, Wang X, Rong P, Li L, Shi H i sur.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. Epilepsy Behav. 2013;28(3):343–6.
35. *Tan C, Qiao M, Ma Y, Luo Y, Fang J, Yang Y.* The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in the treatment of depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Affect Disord. 2023;337:37–49.
36. *Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C i sur.* Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. Cephalalgia. 2018;38(5):959–69.
37. *Marsal S, Corominas H, Agustín JJ, Pérez-García C, López-Lasanta M, Borrell H i sur.* Non-invasive vagus nerve stimulation for rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. Lancet Rheumatol. 2021;3(4):e262–9.
38. *Sinniger V, Pellissier S, Fauvelle F, Trocmé C, Hoffmann D, Vercueil L i sur.* A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(10):e13911.
39. *Han R, Peng Z, Zhuo M, Song Y, Liu Y, Zhang X i sur.* Cholinergic reflex control of inflammation: mechanistic and translational advances in transcutaneous auricular vagus nerve stimulation across rheumatic, metabolic, and postoperative disorders. Front Immunol. 2026;16:02185.
40. *Gerges ANH, Williams EER, Hillier S, Uy J, Hamilton T, Chamberlain S i sur.* Clinical application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: a scoping review. Disabil Rehabil. 2024;46(24):5730–60.
41. *Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S.* Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. J Physiol. 2016;594(20):5781–90.
42. *Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: A missing link in neuroimmunomodulation. Mol Med. 2003;9(5-8):125–34.
43. *Trevizan-Baú P, McAllen RM.* What is the vagal-adrenal axis? J Comp Neurol. 2024;532(7):e25656.
44. *Courties A, Berenbaum F, Sellam J.* Vagus nerve stimulation in musculoskeletal diseases. Joint Bone Spine. 2021;88(3):105149.
45. *Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA.* Rheumatoid arthritis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/ [Pristupljeno 18. ožujka 2026.].
46. *Bai X, Zhou B, Wu S, Zhang X, Zuo X, Li T.* GTS-21 alleviates murine collagen-induced arthritis through inhibition of peripheral monocyte trafficking into the synovium. Int Immunopharmacol. 2023;122:110676.
47. *Baker MC, Kavanagh S, Cohen S, Matsumoto AK, Dikranian A, Tesser J i sur.* A Randomized, double-blind, sham-con-

trolled, clinical trial of auricular vagus nerve stimulation for the treatment of active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2023;75(12):2107–15.

48. *Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo MA.* Systemic lupus erythematosus. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/ [Pristupljeno 18. ožujka 2026.].
49. *Ramkissoon CM, Güemes A, Vehi J.* Overview of therapeutic applications of non-invasive vagus nerve stimulation: a motivation for novel treatments for systemic lupus erythematosus. Bioelectron Med. 2021;7(1):8.
50. *Aranow C, Atish-Fregoso Y, Lesser M, Mackay M, Anderson E, Chavan S i sur.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial. Ann Rheum Dis. 2021;80(2):203–8.
51. *Afzal M, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J.* Gout. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/ [Pristupljeno 18. ožujka 2026.].
52. *Shin JH, Lee CM, Song JJ.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation mitigates gouty inflammation by reducing neutrophil infiltration in BALB/c mice. Sci Rep. 2024;14(1):25630.