

نقش محور روده-مغز و التهاب عصبی در پاتوفیزیولوژی افسردگی اساسی

مریم سالاریفر

کارشناسی ارشد روانشناسی عمومی دانشگاه پیام نور مرکز تبریز

چکیده

افسردگی اساسی (MDD) یکی از ناتوان کننده ترین اختلالات روان پزشکی در سطح جهان است که با وجود پیشرفت های دارویی، همچنان درصد بالایی از بیماران به درمان های رایج پاسخ مناسبی نمی دهند. در سال های اخیر، پارادایم درک پاتوفیزیولوژی این بیماری از فرضیه کلاسیک کمبود منوآمین ها به سمت فرضیه التهاب عصبی و نقش سیستم ایمنی تغییر مسیر داده است. در این میان، محور میکروبیوم-روده-مغز به عنوان یک سیستم ارتباطی دوطرفه و حیاتی مورد توجه فزاینده ای قرار گرفته است. این مقاله به بررسی مکانیسم هایی می پردازد که از طریق آن ها دیس بیوز یا عدم تعادل میکروبیوتای روده، منجر به القای التهاب عصبی و در نهایت بروز رفتارهای افسردگی می شود. مسیرهای سه گانه عصبی (به ویژه عصب واگ)، ایمنی (سیتوکین های پیش التهابی و اینفلامازوم NLRP ۳ (و غددی) محور (HPA) در این ارتباط نقش کلیدی ایفا می کنند. همچنین، پدیده «روده نشت کننده» و مهاجرت لیپوپلی ساکاریدها (LPS) به جریان خون و عبور از سد خونی-مغزی (BBB) به عنوان محرک های اصلی فعال سازی میکروگلیاها بررسی شده اند. در نهایت، افق های درمانی نوین مبتنی بر تعدیل میکروبیوم، از جمله پروبیوتیک ها و اصلاح سبک زندگی، به عنوان راهکارهای مکمل در مدیریت افسردگی های مقاوم به درمان مورد ارزیابی قرار می گیرند.

واژگان کلیدی: افسردگی اساسی، محور روده-مغز، التهاب عصبی، دیس بیوز روده، میکروبیوم، میکروگلیا، سیستم ایمنی.

۱. مقدمه

اختلال افسردگی اساسی^۱ یکی از چالش برانگیزترین بحران های سلامت روان در قرن حاضر است. بر اساس گزارش های سازمان جهانی بهداشت، این بیماری نه تنها یکی از عوامل اصلی افت کیفیت زندگی و تحمیل بار مالی سنگین بر سیستم های بهداشتی است، بلکه نقش مستقیمی در افزایش آمار مرگ و میر ناشی از خودکشی و بیماری های قلبی-عروقی دارد. چالش بنیادین در مدیریت بالینی افسردگی، نرخ بالای مقاومت به درمان است؛ به طوری که حدود یک سوم از بیماران به داروهای ضد افسردگی رایج که عمدتاً بر پایه مهار باز جذب انتقال دهنده های عصبی عمل می کنند، پاسخ مناسبی نمی دهند. این محدودیت بالینی، محققان را بر آن داشته تا به دنبال یافتن ریشه های پاتوفیزیولوژیک عمیق تری فراتر از مدل های سنتی باشند.

برای دهه ها، «فرضیه منوآمینرژیک» که بر کمبود سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین در شکاف سیناپسی تأکید داشت، سنگ بنای درک ما از افسردگی و توسعه داروهای سایکوفارماکولوژیک را تشکیل می داد. با این وجود، تأخیر در اثربخشی بالینی این داروها و عدم پاسخ دهی بخش بزرگی از بیماران، نشان داد که اختلال در منوآمین ها تنها یک نشانه ثانویه یا بخشی از یک سندرم پیچیده تر است. در سال های اخیر، جامعه علمی با یک تغییر پارادایم اساسی مواجه شده و برای تبیین مکانیسم های زیربنایی این بیماری، به سمت فرضیه التهاب عصبی^۲ حرکت کرده است (سالکودان و همکاران، ۲۰۲۵). این فرضیه بیان می کند که فعال شدن مزمن و با درجه پایین سیستم ایمنی، هم در محیط^۳ و هم در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، می تواند با ایجاد تغییرات ساختاری و عملکردی در شبکه های مغزی، زمینه ساز بروز علائم افسردگی شود.

در جستجوی منشأ این التهاب مزمن و سیستمیک، توجه پژوهشگران به بزرگترین اندام ایمنی و غدد درون ریز بدن، یعنی دستگاه گوارش و فلور میکروبی آن جلب شد. اکوسیستم پیچیده میکروبیوتای روده که شامل تریلیون ها میکروارگانیسم است، نقش غیرقابل انکاری در حفظ هموستاز فیزیولوژیک میزبان ایفا می کند. این میکروارگانیسم ها نه تنها در هضم و جذب مواد مغذی دخیل اند، بلکه در تنظیم توسعه سیستم ایمنی و تولید طیف وسیعی از نوروترانسمیترها، ویتامین ها و اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) مشارکت دارند. ارتباط این اکوسیستم با سیستم عصبی مرکزی از طریق یک شبکه پیچیده، چندوجهی و دوطرفه به نام «محور روده-مغز»^۴ صورت می گیرد. محور روده-مغز به عنوان یک سیستم ارتباطی دوطرفه حیاتی، مسیرهای عصبی، ایمنی و غددی را یکپارچه کرده و به روده اجازه می دهد تا بر عملکردهای شناختی و احساسی مغز تأثیر بگذارد و بالعکس (اورنسل و همکاران، ۲۰۱۹).

^۱ Major Depressive Disorder

^۲ Neuroinflammation

^۳ Peripheral

^۴ Gut-Brain Axis

شواهد بالینی متعددی وجود این ارتباط تنگاتنگ را تأیید می کنند. به عنوان مثال، همبستگی بالایی میان اختلالات گوارشی عملکردی مانند سندرم روده تحریک پذیر (IBS) با تظاهرات مغزی-روانشناختی از جمله اضطراب و افسردگی مشاهده شده است (روشنی و همکاران، ۱۴۰۱). هنگامی که تعادل ظریف میکروبیوتای روده در اثر عواملی چون استرس مزمن، رژیم غذایی نامناسب، مصرف آنتی بیوتیک ها یا عفونت ها به هم می خورد (وضعیتی که دیس بیوز نامیده می شود)، پیامدهای آن فراتر از دستگاه گوارش رفته و سیستم عصبی را هدف قرار می دهد. دیس بیوز می تواند منجر به کاهش یکپارچگی سد اپیتلیال روده شده و پدیده «روده نشت کننده»^۵ را ایجاد کند؛ پدیده ای که اجازه ورود متابولیت های باکتریایی و توکسین ها به جریان خون و متعاقباً تحریک پاسخ های التهابی در مغز را می دهد. با توجه به اهمیت روزافزون این حوزه، هدف از پژوهش حاضر، ارائه یک مرور ساختاریافته و جامع بر مکانیسم های متقابل در محور روده-مغز و نقش دیس بیوز در القای التهاب عصبی است. در این مقاله، پس از مرور پیشینه پژوهش های داخلی و بین المللی، مسیرهای سه گانه ارتباطی (عصبی، ایمنی و غددی) با جزئیات بررسی خواهند شد. سپس، به تشریح پاتوفیزیولوژی تبدیل استرس و دیس بیوز به التهاب عصبی مزمن پرداخته و در نهایت، افق های درمانی نوین مبتنی بر اصلاح میکروبیوم به عنوان استراتژی های امیدوارکننده در درمان افسردگی معرفی می گردند. جدول و شکل های زیر به منظور انسجام بصری و طبقه بندی اطلاعات در ساختار مقاله تنظیم شده اند:

۲. پیشینه تحقیق و مبانی نظری (ادبیات پژوهش)

بررسی متون علمی و پیشینه پژوهشی در زمینه پاتوفیزیولوژی افسردگی نشان دهنده یک دگرگونی بنیادین در دهه های اخیر است. مدل های تقلیل گرایانه پیشین که منحصرأ بر عدم تعادل ناقل های عصبی در مغز تمرکز داشتند، جای خود را به رویکردهای سیستمی و کل نگر داده اند که بدن و مغز را به عنوان یک واحد یکپارچه و در هم تنیده در نظر می گیرند. در این میان، ادبیات پژوهش به دو دسته کلان یافته های بین المللی و مطالعات داخلی قابل تقسیم است که هر یک از زوایای مختلفی به تبیین نقش محور میکروبیوم-روده-مغز در اختلالات روان پزشکی پرداخته اند.

۲-۱. پیشینه بین المللی: تحول درک فیزیولوژی مغز و میکروبیوم

در سطح جهانی، مسیر پژوهش ها از شناسایی اولیه ارتباط میان فلور روده و سلامت عمومی، به سمت بررسی دقیق مکانیسم های مولکولی و سلولی درگیر در عملکرد مغز تکامل یافته است. پژوهشگران در ابتدا دریافتند که موش های فاقد میکروبیوم^۶ دارای پاسخ های استرسی اغراق آمیز و تغییرات ساختاری در هیپوکامپ هستند، که این امر نقطه عطفی در شناخت محور روده-مغز بود.

سیر تحول نقش میکروبیوم در فیزیولوژی مغز: مطالعات بنیادین نشان داده اند که میکروبیوتای روده تنها یک همزیست منفعل نیست، بلکه نقشی فعال و تعیین کننده در تکامل و تنظیم سیستم عصبی مرکزی (CNS) ایفا می کند. بررسی های ساختاری حاکی از آن است که تغییرات در ترکیب میکروبیوم می تواند مستقیماً بر سنتز فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) که برای پلاستیسیته سیناپسی و بقای نورون ها ضروری هستند، تأثیر بگذارد (لیانگ و همکاران،

^۵ Leaky Gut

^۶ Germ-free

۲۰۱۸). در همین راستا، تحقیقات نشان داده‌اند که حضور باکتری‌های خاصی در روده برای بلوغ طبیعی میکروگلیاها (سلول‌های ایمنی مقیم مغز) الزامی است و اختلال در این فرآیند می‌تواند به پاسخ‌های التهابی نامتناسب در مغز منجر شود (روتش و همکاران، ۲۰۲۰). این مطالعات تأیید می‌کنند که فیزیولوژی مغز در شرایط سلامت و بیماری، به شدت تحت استیلای سیگنال‌های دریافتی از محیط گوارشی قرار دارد.

نفوذپذیری روده و مسیر کینورین در اختلالات عصبی: یکی از مهم‌ترین محورهای تحقیقاتی در سال‌های اخیر، تمرکز بر پدیده «روده نشت‌کننده» و پیامدهای متابولیک آن است. استرس مزمن و رژیم غذایی نامناسب می‌تواند با کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم^۷ در اپیتلیوم روده، نفوذپذیری این سد را افزایش دهند. این امر به ورود محصولات جانبی باکتریایی به گردش خون سیستمیک منجر می‌شود که مستقیماً سیستم ایمنی را تحریک می‌کند (پیرس و آلوینا، ۲۰۱۹). در پی این فعال‌سازی ایمنی و ترشح سیتوکین‌های التهابی، آنزیم‌های ایندولامین ۲،۳-دی‌اکسیژناز (IDO) و تریپتوفان ۲،۳-دی‌اکسیژناز (TDO) فعال می‌شوند. این آنزیم‌ها اسید آمینه تریپتوفان (پیش‌ساز سروتونین) را به جای تبدیل به سروتونین، به سمت «مسیر کینورین» سوق می‌دهند. مطالعات جدید ثابت کرده‌اند که تجمع متابولیت‌های نوروتوکسیک این مسیر، نظیر اسید کینولینیک، یکی از مکانیسم‌های اصلی بروز التهاب عصبی و علائم افسردگی است (کرنز، ۲۰۲۴).

ارتباط دیس‌بیوز با التهاب مجاری و پاسخ‌های رفتاری: پژوهش‌های متعددی به بررسی ارتباط مستقیم میان تغییرات پاتولوژیک در جمعیت میکروبی روده (دیس‌بیوز) و بروز رفتارهای شبه‌افسردگی پرداخته‌اند. کاهش تنوع میکروبی، به‌ویژه افت جمعیت باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب زنجیره کوتاه مانند باکترئوئیدتها و فیرمیکوتها، با افزایش التهاب سیستمیک و موضعی در مجاری گوارشی همراه است (دو و همکاران، ۲۰۲۰). این التهاب، شبکه‌ای از سیگنال‌های استرسی را به مغز ارسال می‌کند که به پدیده‌ای به نام «رفتار مرضی»^۸ منجر می‌شود. رفتار مرضی که به صورت تکاملی برای حفظ انرژی در زمان عفونت شکل گرفته است، با علائمی نظیر بی‌حالی، انزوای اجتماعی، بی‌اشتهایی و اختلال خواب بروز می‌کند که هم‌پوشانی بالایی با معیارهای تشخیصی افسردگی اساسی (MDD) دارد (کارلسی و همکاران، ۲۰۲۱).

۲-۲. پیشینه داخلی: مطالعات بالینی و تجربی در ایران

همگام با پیشرفت‌های جهانی، پژوهشگران داخلی نیز در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای به نقش سیستم گوارش و میکروبیوم در اختلالات روانی معطوف داشته‌اند. این مطالعات، با در نظر گرفتن متغیرهای بومی، ژنتیکی و سبک زندگی ایرانی، شواهد ارزشمندی را به ادبیات پژوهش افزوده‌اند.

تأثیرات کلی میکروبیوتای روده بر مغز و رفتار: بررسی‌های مروری در داخل کشور به تبیین اهمیت فلور طبیعی روده در حفظ سلامت روان پرداخته‌اند. این پژوهش‌ها تأکید دارند که میکروبیوم روده از طریق تولید مستقل انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند گابا (GABA)، سروتونین و دوپامین، می‌تواند به عنوان یک غده درون‌ریز مجازی عمل کرده و بر خلق‌وخو،

^۷ Tight Junctions

^۸ Sickness Behavior

شناخت و رفتارهای انسانی تأثیر بگذارد (باباخانی و حسینی، ۱۳۹۷). این متون به عنوان پایه نظری برای بسط تحقیقات تجربی در ایران مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

اختلالات گوارشی عملکردی و تظاهرات روان‌شناختی: بخش عمده‌ای از پژوهش‌های بالینی داخلی بر روی بیماران مبتلا به اختلالات گوارشی، به‌ویژه سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)، متمرکز شده است. نتایج این مطالعات نشان‌دهنده هم‌ابتلائی^۹ بسیار بالای IBS با اختلالات اضطرابی و افسردگی است. شواهد حاکی از آن است که تغییرات در حساسیت احشایی و دیس‌بیوز روده در این بیماران، از طریق تحریک مداوم مسیرهای آوران عصبی، به طور مستقیم با شدت تظاهرات مغزی-روانشناختی مرتبط است (روشنی و همکاران، ۱۴۰۱). این یافته‌ها، اهمیت ارزیابی‌های روان‌شناختی در بیماران گوارشی و لزوم رویکردهای درمانی چندتخصصی را برجسته می‌سازند.

شواهد تجربی در مدل‌های حیوانی و نقش پروبیوتیک‌ها: در حوزه علوم پایه و مطالعات پیش‌بالینی، محققان ایرانی به بررسی اثرات مداخلات هدفمند بر محور روده-مغز پرداخته‌اند. در یک پژوهش تجربی برجسته، اثرات تجویزی سویه‌های خاص باکتریایی نظیر بیفیدوباکتریوم بیفیدوم بر بهبود علائم شبه‌افسردگی ناشی از تغییرات هورمونی (مانند افت استروژن در دوران پس از یائسگی) در مدل‌های حیوانی بررسی شد. نتایج نشان داد که این پروبیوتیک با تعدیل پاسخ‌های التهابی سیستمیک، کاهش استرس اکسیداتیو و بازیابی یکپارچگی سد روده‌ای، قادر است رفتارهای افسردگی‌گونه را به طور معناداری کاهش دهد و نقش کلیدی محور روده-مغز را در این فرآیند اثبات کند (نیکجو و سیادت، ۱۴۰۳).

جدول ۲: ماتریس خلاصه یافته‌های پیشینه پژوهش‌های داخلی و بین‌المللی

مراجع	یافته‌های کلیدی	متغیرهای اصلی مورد بررسی	نوع پژوهش / جامعه هدف
(اورنسل و همکاران، ۲۰۱۹؛ سالکودان و همکاران، ۲۰۲۵)	شناسایی التهاب عصبی به عنوان حلقه مفقوده پاتوفیزیولوژی افسردگی؛ فعال‌سازی سیستم ایمنی واسطه‌ای از طریق نفوذپذیری مجاری	محور میکروبیوم- روده-مغز و MDD	مرور جامع / بالینی
(نیکجو و سیادت، ۱۴۰۳)	بهبود معنادار رفتارهای شبه‌افسردگی در مدل‌های پس از یائسگی؛ تعدیل پاسخ‌های التهابی از طریق تنظیم مجدد گام‌های محور روده-مغز	پروبیوتیک بافیدوباکتریوم بیفیدوم	پژوهش تجربی (حیوانی)
(روشنی و همکاران، ۱۴۰۱)	ارتباط مستقیم بین شدت علائم گوارشی و تظاهرات اضطراب و افسردگی؛ نقش واسطه‌ای	اختلالات مغزی- روانشناختی و IBS	مطالعه بالینی (همبستگی)

^۹ Comorbidity

	دیس بیوز روده در تحریک مسیرهای آوران عصبی		
تحلیل مکانیسمی	اینفلامازوم NLRP3 و عصب واگ	نقش کلیدی سیگنال دهی واگ در افسردگی های مقاوم به درمان (TRD)؛ مهار مسیرهای التهابی اینفلامازوم به عنوان استراتژی نوین درمانی	(هاشیموتو، ۲۰۲۳؛ ماکیاک و همکاران، ۲۰۲۳)

۳. مسیرهای سه گانه ارتباطی محور روده-مغز

ارتباط میان روده و مغز یک پدیده یک سویه نیست، بلکه شبکه ای پویا و چندبعدی است که از طریق سه مسیر اصلی و درهم تنیده شامل مسیر عصبی، مسیر ایمنی و مسیر غددی (اندوکرین) مدیریت می شود. درک دقیق پاتوفیزیولوژی افسردگی مستلزم شناخت عمیق نحوه عملکرد و اختلال در هر یک از این مسیرهاست.

۳-۱. مسیر عصبی: نقش حیاتی عصب واگ

عصب واگ (زوج دهم اعصاب مغزی) شاهراه اصلی ارتباط عصبی بین دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی است. حدود ۸۰ درصد از رشته های عصبی واگ از نوع آوران^{۱۰} هستند، بدین معنا که اطلاعات حسی را از اندام های محیطی، به ویژه روده، به مغز منتقل می کنند.

انتقال سیگنال های محیطی: پایانه های عصب واگ در دیواره روده به طور مستقیم با لومن (فضای داخلی روده) در تماس نیستند، بلکه محیط شیمیایی روده را از طریق حسگرهای تخصصی (کمورسپتورها و مکانورسپتورها) و همچنین از طریق سلول های انتراندوکرین ارزیابی می کنند. در شرایط هموستاز، متابولیت های مفید باکتریایی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) باعث تحریک مثبت این پایانه ها می شوند. سیگنال های دریافتی از طریق عصب واگ به «هسته مسیر انزوا»^{۱۱} (NTS) در ساقه مغز منتقل شده و از آنجا به شبکه های گسترده تری در سیستم لیمبیک، آمیگدال و قشر پیش پیشانی که مراکز اصلی تنظیم هیجانات هستند، مخابره می گردند (تان و همکاران، ۲۰۲۲).

اختلال در مسیر عصبی طی دیس بیوز: هنگامی که دیس بیوز رخ می دهد، کاهش تولید SCFAs و افزایش متابولیت های پاتولوژیک، ماهیت سیگنال دهی آوران واگ را تغییر می دهد. این تغییر سیگنال ها می تواند منجر به کاهش بیان فاکتورهای رشد عصبی (مانند BDNF) در هیپوکامپ شده و پلاستیسیته سیناپسی را مختل کند. علاوه بر این، تحقیقات جدید نشان می دهند که التهاب موضعی در روده می تواند مستقیماً توسط پایانه های واگ حس شده و به عنوان سیگنال خطر به مغز ارسال شود، که این امر به ویژه در پاتوفیزیولوژی افسردگی های مقاوم به درمان نقش کلیدی ایفا می کند (هاشیموتو، ۲۰۲۳).

۳-۲. مسیر ایمنی و اینفلامازوم: پل ارتباطی التهاب

^{۱۰} Afferent

^{۱۱} Nucleus Tractus Solitarius

سیستم ایمنی مخاطی روده (GALT) بزرگترین بخش سیستم ایمنی بدن است و به طور مداوم با ترلیون ها آنتی ژن باکتریایی در تعامل است. در حالت طبیعی، این سیستم در وضعیت تحمل ایمنولوژیک^{۱۲} قرار دارد. نقش اینفلامازوم NLRP^۳ و سیتوکین ها: در شرایط استرس مزمن یا رژیم های غذایی محرک، کاهش یکپارچگی سد روده موجب نشت لیپوپولی ساکاریدها (LPS) از غشای خارجی باکتری های گرم-منفی به لایه زیرمخاطی و جریان خون می شود. سیستم ایمنی محیطی، LPS را از طریق گیرنده های Toll-like (به ویژه TLR^۴) روی ماکروفاژها شناسایی کرده و یک آبخار التهابی قدرتمند را آغاز می کند. یکی از مهم ترین اجزای این آبخار، کمپلکس درون سلولی «اینفلامازوم NLRP^۳» است. فعال سازی اینفلامازوم NLRP^۳ منجر به بلوغ و ترشح مقادیر بالایی از سیتوکین های پیش التهابی شامل اینترلوکین-یک بتا (IL-1\beta)، اینترلوکین-شش (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-\alpha) می شود (ریس-مارتینز و همکاران، ۲۰۲۳).

تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی: این سیتوکین های محیطی قادرند از طریق نواحی فاقد سد خونی-مغزی (مانند اندام های دور بطنی) یا از طریق انتقال دهنده های فعال، وارد مغز شوند. ورود سیتوکین ها به مغز باعث فعال سازی میکروگلیاها و آستروسیت ها شده و یک محیط التهابی مزمن در مغز ایجاد می کند. این التهاب عصبی نه تنها مسیر سنتز سروتونین را مختل می کند، بلکه با افزایش استرس اکسیداتیو، به نورون های هیپوکامپ آسیب رسانده و علائم کلاسیک افسردگی را تقلید و تشدید می نماید (ماکیاک و همکاران، ۲۰۲۳).

۳-۳. مسیر غددی (اندوکراین): محور HPA و ترشح کورتیزول

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA) سیستم اصلی پاسخ به استرس در بدن است. ارتباط تنگاتنگی میان تنظیم میکروبیوم روده و فعالیت محور HPA وجود دارد که یک حلقه بازخورد حیاتی را در محور روده-مغز تشکیل می دهد.

پاسخ به استرس و تعادل میکروبیوم: در مواجهه با استرس فیزیکی یا روانی، هیپوتالاموس هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) را ترشح می کند که در نهایت منجر به آزادسازی کورتیزول از غدد فوق کلیوی می شود. در شرایط طبیعی، کورتیزول به سازگاری بدن با استرس کمک کرده و سپس از طریق فیدبک منفی، محور HPA را مهار می کند. با این حال، استرس مزمن و ترشح طولانی مدت کورتیزول تأثیرات مخربی بر دستگاه گوارش دارد؛ از جمله تغییر حرکات روده، کاهش ترشح موکوس محافظ و سرکوب سیستم ایمنی موضعی، که همگی زمینه ساز بروز دیس بیوز و رشد باکتری های پاتوژن هستند (ماکرینس و همکاران، ۲۰۲۱).

بازخورد دیس بیوز بر محور HPA: ارتباط در این مسیر دوطرفه است. همان طور که استرس و فعالیت محور HPA میکروبیوم را تغییر می دهند، متابولیت های تولید شده توسط یک میکروبیوم مختل شده (دیس بیوز) نیز می توانند به طور مزمن محور HPA را تحریک کنند. سیتوکین های التهابی ناشی از دیس بیوز (مانند IL-6) قادرند مستقیماً غده هیپوفیز را تحریک کرده و ترشح کورتیزول را افزایش دهند. این بیش فعالی مزمن محور HPA باعث آسیب به گیرنده های

^{۱۲} Immune Tolerance

گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ مغز شده و قدرت فیدبک منفی مغز را از بین می برد؛ چرخه ای معیوب که یکی از مشخصه های بارز بیولوژیک در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی است.

جدول ۱: مسیرهای اصلی ارتباطی در محور روده-مغز و پیامدهای نوآرگانیک در افسردگی

مسیر ارتباطی	اجزای کلیدی درگیر	مکانیسم عملکرد در شرایط دیس بیوز	پیامد پاتوفیزیولوژی افسردگی	مراجع مستند (فارسی)
عصبی	عصب واگ (مکانورسپتورها و کومورسپتورها)	کاهش سیگنال دهی آوران واگ به دلیل کاهش اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)	مهار پلاستیسیته سیناپسی و کاهش بیان BDNF در هیپوکامپ	(هاشیموتو، ۲۰۲۳؛ تان و همکاران، ۲۰۲۲)
ایمنی	سیتوکین های پیش التهابی (IL-1, IL-6, TNF-α, اینفلامازوم NLRP3)	نشت LPS به سیستم گردش خون و فعال سازی میکروگلیای مغزی	القای رفتارهای مرضی (Sickness Behavior) و کاهش دسترسی به سروتونین	(لی و همکاران، ۲۰۲۵؛ ماکیاک و همکاران، ۲۰۲۳)
غددی	محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA)، کورتیزول	بیش فعالی محور HPA ناشی از استرس مزمن و اختلال در سد روده	افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی (BBB) و تشدید التهاب عصبی	(ماکرینس و همکاران، ۲۰۲۱؛ کرنز، ۲۰۲۴)

۴. مکانیسم های دیس بیوز و القای التهاب عصبی

برای درک چگونگی تأثیر تغییرات محیط روده بر عملکردهای شناختی و خلقی، بررسی دقیق مکانیسم های سلولی و مولکولی که در طول دیس بیوز^{۱۳} فعال می شوند، ضروری است. دیس بیوز صرفاً به معنای تغییر در تنوع گونه های باکتریایی نیست، بلکه به معنای یک شیفت متابولیک و ایمنونولوژیک است که سدهای دفاعی طبیعی بدن را در هم می شکند و یک مسیر مستقیم برای انتقال عوامل پیش التهابی به سمت سیستم عصبی مرکزی (CNS) باز می کند.

۴-۱. اختلال در سد روده ای و مهاجرت لیپوپلی ساکاریدها (LPS)

^{۱۳} Dysbiosis

در شرایط هموستاز فیزولوژیک، اپیتلیوم روده به واسطه مجموعه‌ای از پروتئین‌های «اتصال محکم»^{۱۴} نظیر کلودین‌ها^{۱۵}، اکلودین^{۱۶} و ZO-۱، یک سد نفوذناپذیر در برابر عوامل بیماری‌زا و توکسین‌ها ایجاد می‌کند. این سد فیزیکی توسط یک لایه ضخیم موکوسی و ترشحات ایمنی (مانند IgA ترشحی) تقویت می‌شود.

هنگامی که تعادل میکروبیوم به نفع باکتری‌های پاتوژن و به ضرر باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) تغییر می‌کند، تغذیه سلول‌های اپیتلیال روده (انتروسیت‌ها) مختل می‌شود. کاهش SCFAs، به ویژه بوتیرات، منجر به کاهش بیان ژن‌های سازنده پروتئین‌های اتصال محکم شده و لایه موکوسی را تضعیف می‌کند. این پدیده که در اصطلاح علمی «افزایش نفوذپذیری روده» یا «روده نشت‌کننده» نامیده می‌شود، به ماکرومولکول‌ها و اجزای ساختاری باکتری‌ها اجازه می‌دهد تا از لومن روده به بافت زیرمخاطی^{۱۷} و متعاقباً به گردش خون سیستمیک نفوذ کنند (ملینارسکا و همکاران، ۲۰۲۲).

مهم‌ترین و مخرب‌ترین عاملی که در این فرآیند وارد خون می‌شود، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) یا اندوتوکسین است که جزء اصلی دیواره سلولی باکتری‌های گرم-منفی می‌باشد. ورود مزمن مقادیر کم LPS به جریان خون، وضعیتی به نام «اندوتوکسمی متابولیک» ایجاد می‌کند. در این وضعیت، LPS به گیرنده‌های TLR۴ در سطح سلول‌های ایمنی محیطی (مانند ماکروفاژها و مونوسیت‌ها) متصل شده و یک آبشار التهابی قدرتمند را استارت می‌زند که به تولید مقادیر انبوهی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی منجر می‌گردد (لی و همکاران، ۲۰۲۵).

۲-۴. آسیب به سد خونی-مغزی (BBB) و نفوذ التهاب

التهاب سیستمیک ناشی از مهاجرت LPS، به روده محدود نمی‌ماند. سیتوکین‌های التهابی در گردش (مانند TNF- α و IL-1 β) به همراه خود LPS، از طریق جریان خون به عروق مغزی می‌رسند. سد خونی-مغزی^{۱۸} که از سلول‌های اندوتلیال تخصصی، پریمیست‌ها و پایه‌های انتهایی آستروسیت‌ها تشکیل شده است، وظیفه محافظت از محیط ظریف مغز را بر عهده دارد.

با این حال، التهاب مزمن محیطی می‌تواند بیان آنزیم‌هایی به نام متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) را در سلول‌های اندوتلیال عروق مغز افزایش دهد. این آنزیم‌ها پروتئین‌های اتصال محکم در BBB را تجزیه کرده و نفوذپذیری این سد حیاتی را افزایش می‌دهند. با شکسته شدن BBB، سیتوکین‌های محیطی و سلول‌های ایمنی (مانند لنفوسیت‌های T) وارد پارانشیم مغز می‌شوند و محیطی کاملاً ملتهب را در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کنند که بستری ایده‌آل برای بروز علائم اختلالات خلقی است (لی و همکاران، ۲۰۲۵).

۲-۴. فعال شدن میکروگلیاها: بازیگران اصلی التهاب عصبی

^{۱۴} Tight Junctions

^{۱۵} Claudins

^{۱۶} Occludin

^{۱۷} Lamina Propria

^{۱۸} Blood-Brain Barrier

میکروگلیاها، ماکروفاژهای مقیم بافت مغز هستند که در حالت طبیعی (فنتوپ $0M$) وظیفه پایش محیط سیناپسی، هرس سیناپسی^{۱۹} و پاکسازی بقایای سلولی را بر عهده دارند. با ورود LPS و سیتوکین های التهابی به مغز در اثر دیس بیوز روده، میکروگلیاها از حالت استراحت خارج شده و به فنتوپ پیش التهابی ($1M$) تغییر شکل می دهند. میکروگلیای فعال شده در فنتوپ $1M$ ، خود شروع به ترشح مقادیر بیشتری از سیتوکین های التهابی، گونه های فعال اکسیژن (ROS) و اسید کینولینیک (متابولیت سمی مسیر تریپتوفان) می کند. این فاکتورهای نورو توکسیک مستقیماً به نورو نها آسیب رسانده، نوروژنز (تولید نورو نهای جدید) در هیپوکامپ را مهار کرده و انعطاف پذیری سیناپسی را مختل می کنند؛ عواملی که همگی از پایه های اساسی پاتوفیزیولوژی افسردگی به شمار می آیند (ملینارسکا و همکاران، ۲۰۲۲).

۴-۴. بررسی متقاطع: پاتولوژی های همپوشان (آسیب تروماتیک مغزی و افسردگی)

برای درک بهتر قدرت محور روده-مغز در القای التهاب عصبی، بررسی شرایط پاتولوژیک همپوشان بسیار راه گشاست. یکی از بارزترین این موارد، آسیب تروماتیک مغزی^{۲۰} (TBI) است. بیماران مبتلا به TBI با خطر بسیار بالایی برای ابتلا به افسردگی اساسی در سال های پس از تروما مواجه هستند. مطالعات اخیر نشان داده اند که ارتباط میان TBI و افسردگی، از مسیر روده می گذرد. ضربه مکانیکی به مغز باعث ترشح فوری سیگنال های استرس و التهاب از مغز به سمت دستگاه گوارش می شود که در عرض چند ساعت، تحرک روده را کاهش داده و نفوذ پذیری آن را بالا می برد. این پدیده منجر به یک دیس بیوز ثانویه و نشت LPS به خون می شود. التهاب سیستمیک ناشی از روده، مجدداً به مغز بازگشته و التهاب عصبی اولیه ناشی از ضربه را تشدید و مزمن می کند. این حلقه بازخورد پاتولوژیک نشان می دهد که چگونه اختلال در محور روده-مغز می تواند به عنوان موتور محرک برای تداوم التهاب عصبی و بروز افسردگی پس از تروما عمل کند (اویووی و اودی، ۲۰۲۵).

۵. پاتوفیزیولوژی افسردگی و رویکردهای مداخله ای

با شناخت مسیرهای ارتباطی و مکانیسم های سلولی، اکنون می توان پاتوفیزیولوژی افسردگی را به عنوان یک سندرم سیستمیک که در آن مغز و روده در یک «حلقه معیوب» گرفتار شده اند، تبیین کرد. خروج از این چرخه مخرب، نیازمند مداخلات نوینی است که فراتر از سیناپس های عصبی، اکوسیستم میکروبی را هدف قرار دهند.

۵-۱. حلقه معیوب پاتوفیزیولوژیک در افسردگی اساسی

پاتوفیزیولوژی افسردگی در بستر محور روده-مغز، اغلب به صورت یک چرخه خود تقویت کننده عمل می کند. استرس روانی مزمن (ناشی از عوامل محیطی، تروما های کودکی یا فشارهای اجتماعی)، به عنوان محرک اولیه، محور HPA و سیستم عصبی سمپاتیک را به شدت فعال می کند. آزادسازی مداوم کورتیزول و کاتکول آمین ها، محیط فیزیوشیمیایی دستگاه گوارش را تغییر داده و باعث کاهش ترشح اسید معده، کند شدن حرکات پرستالتیک و تغییر در ترشح موکوس

^{۱۹} Synaptic Pruning

^{۲۰} Traumatic Brain Injury

می شود. این تغییرات، بقای گونه های باکتریایی مفید را دشوار ساخته و به سرعت به دیس بیوز منجر می گردد (دونوسو و همکاران، ۲۰۲۳).

در مرحله بعد، همان طور که پیش تر مکانیسم آن تشریح شد، دیس بیوز موجب نشت روده و فعال سازی سیستم ایمنی محیطی و ترشح سیتوکین ها می شود. با عبور این سیتوکین ها از سد خونی-مغزی و فعال شدن میکروگلیاها، التهاب عصبی مزمن در مغز مستقر می شود. این التهاب عصبی مستقیماً مناطقی از مغز را که مسئول پردازش پاداش و تنظیم هیجانات هستند (مانند قشر پیش پیشانی و آمیگدال) دچار اختلال عملکردی می کند و علائم بالینی افسردگی نظیر آنهدونیا (فقدان لذت) و خلق پایین ظاهر می شوند (ریس-مارتینز و همکاران، ۲۰۲۳).

بخش تراژیک این حلقه آنجاست که التهاب عصبی و علائم افسردگی، خود به عنوان یک استرسور بیولوژیک قدرتمند عمل کرده و مجدداً محور HPA را تحریک می کنند؛ بدین ترتیب، افسردگی باعث تشدید دیس بیوز شده و دیس بیوز به نوبه خود افسردگی را عمیق تر و در برابر درمان های دارویی مقاوم تر می سازد.

۲-۵. افق های درمانی: پروبیوتیک ها و اصلاح سبک زندگی

با تأیید نقش محوری فلور روده در پاتوفیزیولوژی افسردگی، استراتژی های درمانی جدیدی با هدف تنظیم مجدد محور روده-مغز^{۲۱} توسعه یافته اند. این رویکردها نویدبخش گزینه های مکمل یا جایگزین برای بیمارانی هستند که به داروهای ضد افسردگی رایج پاسخ نمی دهند.

نقش سایکوبیوتیک ها: سایکوبیوتیک ها^{۲۲}، دسته خاصی از پروبیوتیک ها هستند که با مصرف در مقادیر مناسب، اثرات مفیدی بر سلامت روان میزبان می گذارند. شواهد تجربی و بالینی نشان داده اند که مکمل سازی با سویه های خاصی از باکتری ها می تواند التهاب سیستمیک را کاهش داده و علائم افسردگی را بهبود بخشد. برای مثال، مطالعات داخلی اثبات کرده اند که تجویز بیفیدوباکتریوم بیفیدوم در مدل های حیوانی تحت استرس (مانند مدل های اورکتومی شده شبیه ساز پس از یائسگی)، با بازسازی سد روده ای، کاهش سطح سیتوکین های التهابی در جریان خون و تنظیم مجدد سیگنال دهی محور روده-مغز، موجب بهبود معنادار رفتارهای شبه افسردگی می شود (نیکجو و سیادت، ۱۴۰۳). مکانیسم عمل این باکتری های مفید شامل تولید مستقیم ناقل های عصبی (نظیر گابا)، افزایش تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و رقابت با پاتوژن ها برای اتصال به دیواره روده است.

فاکتورهای سبک زندگی (رژیم غذایی و فعالیت بدنی): علاوه بر مداخلات میکروبی مستقیم، اصلاح فاکتورهای سبک زندگی قدرتمندترین ابزار برای بازسازی پایدار میکروبیوم روده است. رژیم های غذایی غنی از فیبرهای گیاهی، پلی فنول ها و اسیدهای چرب امگا-۳ (مانند رژیم غذایی مدیترانه ای)، بستر تغذیه ای ایده آلی برای باکتری های ضد التهابی فراهم می کنند. فیبرهای غذایی توسط باکتری های روده تخمیر شده و بوتیرات تولید می کنند که نقش مستقیمی در سرکوب التهاب عصبی دارد (دونوسو و همکاران، ۲۰۲۳).

همچنین، مطالعات نشان داده اند که فعالیت بدنی منظم، مستقل از رژیم غذایی، می تواند تنوع میکروبیوم روده را افزایش دهد. ورزش با تعدیل تونوس عصب واگ و کاهش فعالیت پایه سیستم عصبی سمپاتیک، محیط گوارشی را آرام کرده و

^{۲۱} Microbiome-targeted therapies

^{۲۲} Psychobiotics

به بازسازی یکپارچگی سد روده‌ای کمک می‌کند. ترکیب این رویکردهای غیردارویی با روان‌درمانی و درمان‌های کلاسیک، یک الگوی جامع و چندوجهی برای مدیریت بالینی افسردگی اساسی ارائه می‌دهد.

۶. نتیجه‌گیری و جهت‌گیری‌های آینده

پژوهش‌های انجام‌شده در دهه گذشته، درک ما را از پاتوفیزیولوژی افسردگی اساسی (MDD) به‌طور بنیادین تغییر داده است. دیگر نمی‌توان افسردگی را صرفاً یک اختلال موضعی در بیوشیمی مغز و محدود به کمبود ناقل‌های عصبی منوآمینرژیک دانست. در عوض، شواهد علمی به شکلی فزاینده و غیرقابل‌انکار نشان می‌دهند که افسردگی یک سندرم سیستمیک است که در آن اختلال در ارتباطات شبکه‌ای کل بدن، به‌ویژه محور میکروبیوم-روده-مغز، نقشی محوری ایفا می‌کند (اورنسل و همکاران، ۲۰۱۹). این مقاله با مرور جامع ادبیات پژوهشی نشان داد که چگونه دیس‌بیوز روده و کاهش تنوع میکروبی می‌تواند سد دفاعی اپیتلیوم روده را تضعیف کرده و پدیده روده نشت‌کننده را به دنبال داشته باشد. نشت متابولیت‌های باکتریایی نظیر لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) به جریان خون، سیستم ایمنی محیطی را تحریک کرده و از طریق مسیرهای سه‌گانه عصبی (همچون کاهش سیگنال‌دهی آوران واگ)، ایمنی (ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی و فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP۳) و غددی (بیش‌فعالی محور HPA)، التهاب را به سیستم عصبی مرکزی منتقل می‌کند. فعال‌سازی میکروگلیاها در مغز و تغییر مسیر متابولیسم تریپتوفان به سمت تولید متابولیت‌های نوروتوکسیک در مسیر کینورینین، به وضوح نشان‌دهنده مکانیسم‌هایی هستند که استرس‌های روان‌شناختی و فیزیکی را به آسیب‌های بیولوژیک و التهاب عصبی مزمن تبدیل می‌کنند. این چرخه معیوب دیس‌بیوز و التهاب عصبی، نه‌تنها توجیه‌کننده بسیاری از علائم بالینی افسردگی است، بلکه دلیل مقاومت دارویی در بخش بزرگی از بیماران را نیز روشن می‌سازد (کرنز، ۲۰۲۴). با توجه به این یافته‌ها، افق‌های درمانی جدیدی پیش روی روان‌پزشکی و علوم اعصاب قرار گرفته است. استفاده از مداخلات هدفمند مبتنی بر میکروبیوم، نظیر سایکوبیوتیک‌ها (به‌ویژه سویه‌هایی چون بیفیدوباکتریوم بیفیدوم)، و همچنین اصلاح سبک زندگی از طریق رژیم غذایی ضدالتهابی و فعالیت بدنی منظم، می‌توانند با بازیابی هموستاز روده، التهاب عصبی را مهار کنند (نیکجو و سیادت، ۱۴۰۳). این رویکردها نویدبخش ادغام روان‌پزشکی زیستی با پزشکی گوارش و ایمنی‌شناسی هستند.

جهت‌گیری‌های آینده

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، هنوز شکاف‌های دانشی متعددی در این حوزه وجود دارد. مطالعات آینده باید بر روی طراحی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی و کنترل‌شده با حجم نمونه بالا متمرکز شوند تا اثربخشی بالینی و ایمنی سایکوبیوتیک‌ها در جمعیت‌های انسانی به‌دقت ارزیابی گردد. علاوه بر این، حرکت به سمت «پزشکی شخصی‌سازی‌شده» نیازمند آن است که پروفایل میکروبیوم هر بیمار پیش از شروع درمان بررسی شود تا مداخلات پروبیوتیکی مختص به آن اکوسیستم تجویز شود. همچنین، استفاده از تکنیک‌های نوین چندگانه (Multi-omics) از جمله متابولومیکس و متاترانومیکس برای تحلیل دقیق‌تر تغییرات هم‌زمان در روده و مغز ضروری است. در نهایت، شناسایی دقیق‌تر مسیرهای سیگنال‌دهی مولکولی میان متابولیت‌های خاص باکتریایی و گیرنده‌های مغزی، می‌تواند به کشف نسل جدیدی از داروهای ضدافسردگی با اثربخشی بالاتر و حداقل عوارض جانبی منجر شود (سالکودان و همکاران، ۲۰۲۵).

منابع

منابع فارسی

- باباخانی، سجاد، و حسینی، فرزانه. (۱۳۹۷). میکروبیوتای روده: عاملی مؤثر بر مغز و رفتار انسان. *مجله علوم اعصاب شفای خاتم*، ۷(۱)، ۱۱۸-۱۰۶.
- روشنی، طاهره، فضیلت، احمد، و روشنی، فاطمه. (۱۴۰۱). بررسی رابطه بین اختلالات مغزی-روانشناختی با سندرم روده تحریک پذیر. *پرستار و پزشک در رزم*، ۱۰(۳۷)، ۶۳-۵۶.
- نیکجو، مهسا، و سیادت، سید داور. (۱۴۰۳). بررسی تأثیر پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم بیفیدوم بر رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل های حیوانی اورکتومی شده: نقش محور روده-مغز در بهبود علائم پس از یائسگی. *انفورماتیک در زیست شناسی، بهداشت و غذا*، ۱۱(۱)، ۶۰-۵۲.

منابع انگلیسی

- Carlessi, A. S., Borba, L. A., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Réus, G. Z. (۲۰۲۱). Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *European Journal of Neuroscience*, 53(۱), ۲۲۲-۲۳۵.
- Donoso, F., Cryan, J. F., Olavarria-Ramirez, L., Nolan, Y. M., & Clarke, G. (۲۰۲۳). Inflammation, lifestyle factors, and the microbiome-gut-brain Axis: relevance to depression and antidepressant action. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 113(۲), ۲۴۶-۲۵۹.
- Du, Y., Gao, X. R., Peng, L., & Ge, J. F. (۲۰۲۰). Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*, 6(۶).
- Evrensel, A., Ünsalver, B. Ö., & Ceylan, M. E. (۲۰۱۹). Neuroinflammation, gut-brain axis and depression. *Psychiatry investigation*, 17(۱), ۲.
- Hashimoto, K. (۲۰۲۳). Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression. *Progress in Brain Research*, 278, ۶۱-۷۷.
- Kearns, R. (۲۰۲۴). Gut-brain axis and neuroinflammation: the role of gut permeability and the kynurenine pathway in neurological disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 44(۱), ۶۴.
- Li, J., Wan, B., Zhou, L., Qian, X., Wang, F., Gu, S., ... & Huang, J. H. (۲۰۲۵). Gut microbiota dysbiosis induces neuroinflammation in major depressive disorders: mechanisms targeting the gut-brain axis. *Frontiers in Psychiatry*, 16, ۱۶۲۹۱۸۲.
- Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (۲۰۱۸). Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *International journal of molecular sciences*, 19(۶), ۱۵۹۲.

- Maciak, K., Dziedzic, A., & Saluk, J. (۲۰۲۳). Possible role of the NLRP۳ inflammasome and the gut-brain axis in multiple sclerosis-related depression. *The FASEB Journal*, 37(۱), e۲۲۶۸۷.
- Makris, A. P., Karianaki, M., Tsamis, K. I., & Paschou, S. A. (۲۰۲۱). The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones*, 20(۱), ۱-۱۲.
- Młynarska, E., Gadzinowska, J., Tokarek, J., Forycka, J., Szuman, A., Franczyk, B., & Rysz, J. (۲۰۲۲). The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder. *Nutrients*, 14(۹), ۱۹۲۱.
- Oyovwi, M. O., & Udi, O. A. (۲۰۲۵). The gut-brain axis and neuroinflammation in traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*, 62(۴), ۴۵۷۶-۴۵۹۰.
- Peirce, J. M., & Alviña, K. (۲۰۱۹). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of neuroscience research*, 97(۱۰), ۱۲۲۳-۱۲۴۱.
- Reyes-Martínez, S., Segura-Real, L., Gómez-García, A. P., Tesoro-Cruz, E., Constantino-Jonapa, L. A., Amedei, A., & Aguirre-García, M. M. (۲۰۲۳). Neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, and depression: the vicious circle. *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(۳), ۶۵.
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (۲۰۲۰). The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers in immunology*, 11, ۶۰۴۱۷۹.
- Sălcudean, A., Bodo, C. R., Popovici, R. A., Cozma, M. M., Păcurar, M., Crăciun, R. E., ... & Strete, E. G. (۲۰۲۵). Neuroinflammation—a crucial factor in the pathophysiology of depression—a comprehensive review. *Biomolecules*, 15(۴), ۵۰۲.
- Tan, C., Yan, Q., Ma, Y., Fang, J., & Yang, Y. (۲۰۲۲). Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota-gut brain axis. *Frontiers in neurology*, 13, ۱۰۱۵۱۷۵.