The Role of Microglia in the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder

Amir Mohamad Behzad Basirat[1], Faezeh Yaghoubi[2], Nafise Hadei[3] , Fatemeh Davoodi-Dehaghani[4], Zahra Behzad Basirat[2*], Batool Mousavi[5]

[1]Janbazan Medical and Engineering Research Center (JMERC),Tehran, Iran
[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[3]Department of Clinical Psychology, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran
[4]Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[5]Prevention Department, Janbazan Medical and Engineering Research Center (JMERC), Tehran, Iran

Article Info:

Received: **20 Dec 2024** ***Revised:*** **3 May 2025** ***Accepted*****: 23 July 2025**

ABSTRACT

Introduction: The role of immune activation in psychiatric disorders has attracted considerable attention in the past two decades and has become the beginning of a new era for the treatment of psychiatric diseases. Neuroinflammation has been recognized as a key mechanism in the onset and progression of various neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and multiple sclerosis. In addition, chronic inflammation caused by immune cells, especially microglia, plays a significant role in many psychiatric diseases such as autism, chronic stress, anxiety disorders, and posttraumatic stress disorder (PTSD). Epidemiological studies have demonstrated that PTSD is significantly associated with an increased risk of diseases characterized by immune dysregulation and chronic neuroinflammation, often induced by microglial activation and excessive production of inflammatory cytokines. In this regard, several studies have reported that individuals with PTSD exhibit elevated levels of proinflammatory markers, such as interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein compared to healthy subjects. Neuroinflammation is not only associated with PTSD, but may also play an important role in its pathogenesis and pathophysiology. Microglia, as innate immune cells in the brain, play an important role in maintaining the homeostasis of the central nervous system. However, excessive activation of neurotoxic microglia leads to neuroinflammation, resulting in damage to healthy brain tissue. Consequently, understanding microglial function provides a promising avenue for the treatment of psychiatric disorders, such as PTSD.
Conclusion: This review article describes the role of microglial pathophysiology in the development and progression of PTSD, with a focus on neuroinflammatory mechanisms.

Keywords:

1. Neuroinflammatory Diseases
2. Central Nervous System
3. Mental Disorders
4. Cytokines

***Corresponding Author:** Zahra Behzad Basirat

Email: *Behzad.zb77@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

نقش میکروگلیا در پاتوفیزیولوژی اختلال استرس پس از سانحه

امیرمحمد بهزاد بصیرت[۱]، فائزه یعقوبی[۲]، نفیسه هادئی[۳]، فاطمه داودی دهاقانی[۴]، زهرا بهزاد بصیرت[۲*]، بتول موسوی[۵]

[۱]مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۳]گروه روانشناسی بالینی، دانشکده علوم‌انسانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
[۴]گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۵]گروه پیشگیری، مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۳۰ آذر ۱۴۰۳ **اصلاحیه:** ۱۳ اردیبهشت ۱۴۰۴ **پذیرش:** ۱ مرداد ۱۴۰۴

چـــــکیده

مقدمـــه: نقـش فعال‌سـازی سیسـتم ایمـنی در اخـتلالات روانپزشـکی در دو دهـه گذشـته توجـه قابـل توجـهی را بـه خـود جلـب کـرده اسـت و بـه آغـاز دوره جدیـدی بـرای درمـان بیماری‌هـای روانپزشـکی تبدیـل شـده اسـت. التهـاب عصـبی به‌عنـوان یـک مکانیسـم کلیـدی در شـروع و پیشـرفت بیماری‌هـای مختلـف تخریب‌کننـده عصـبی، از جملـه بیمـاری آلزایمـر، بیمـاری پارکینسـون و مولتیپـل اسـکلروزیس، شـناخته شـده اسـت. علاوه بـر ایـن، التهـاب مزمـن نـاشی از سـلول‌های ایمـنی، بـه ویـژه میکروگلیـا، نقـش مهـمی در بسـیاری از بیماری‌هـای روانپزشـکی ماننـد اوتیسـم، اسـترس مزمـن، اخـتلالات اضطـرابی و اخـتلال اسـترس پـس از سـانحه (PTSD) ایفـا می‌کنـد. مطالعـات اپیدمیولوژیـک نشـان داده‌انـد کـه PTSD بـه طـور قابـل توجـهی بـا افزایـش خطـر ابـتلا بـه بیماری‌هـایی کـه بـا اخـتلال تنظیـم ایمـنی و التهـاب عصـبی مزمـن مشـخص می‌شـوند، مرتبـط اسـت، کـه اغلـب توسـط فعال‌سـازی میکروگلیـا و تولیـد بیـش از حـد سیتوکین‌هـای التهـابی القـا می‌شـوند. در ایـن راسـتا، چندیـن مطالعـه گـزارش داده‌انـد کـه افـراد مبـتلا بـه PTSD در مقایسـه بـا افـراد سـالم، سـطوح بالاتـری از نشـانگرهای پیش‌التهـابی ماننـد اینترلوکیـن-۱ بتـا، اینترلوکیـن-۶، فاکتـور نکـروز تومـور آلفـا و پروتئیـن واکنشـگر C را نشـان می‌دهنـد. التهـاب عصـبی نـه تنهـا بـا PTSD مرتبـط اسـت، بلکـه ممکـن اسـت نقـش مهـمی در پاتوژنـز و پاتوفیزیولـوژی آن نیـز داشـته باشـد. میکروگلیـا، به‌عنـوان سـلول‌های ایمـنی ذاتی در مغـز، نقـش مهـمی در حفـظ هومئوسـتاز سیسـتم عصـبی مرکـزی ایفـا می‌کننـد. بـا ایـن حـال، فعال‌سـازی بیـش از حـد میکروگلیاهـای نوروتوکسیـک منجـر بـه التهـاب عصـبی شـده و در نتیجـه بـه بافـت سـالم مغـز آسـیب می‌رسـاند. در نتیجـه، درک عملکـرد میکروگلیـا یـک مسـیر امیدوارکننـده بـرای درمـان اخـتلالات روانپزشـکی، ماننـد PTSD، فراهـم می‌کنـد. **نتیجه‌گیـــری:** ایـن مقالـه مـروری بـه شـرح نقـش پاتوفیزیولـوژی میکروگلیـا در ایجـاد و پیشـرفت PTSD، بـا تمرکـز بـر مکانیسـم‌های التهـاب عصـبی، می‌پـردازد.

واژه‌های کلیدی:
۱- بیماری‌های التهاب عصبی
۲- سیستم عصبی مرکزی
۳- اختلالات روانی
۴- سیتوکین‌ها

***نویسنده مسئول:** زهرا بهزاد بصیرت

پست الکترونیک: *behzad.zb77@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی مجهز به شبکه ای پراکنده و کارآمد از فاگوسیت‌های تک هسته‌ای است. میکروگلیا سلول‌های ایمنی مغز و اولین پاسخ دهندگان در خط دفاعی سیستم عصبی مرکزی و آسیب‌های مغزی هستند (۱). مطالعات نشان داده‌اند که میکروگلیا از اجداد میلوئیدی اولیه در کیسه زرده جنینی منشا می‌گیرد که از طریق لوله عصبی در حال رشد مهاجرت می‌کنند و کل پارانشیم[1] را در بر می‌گیرند (۲). میکروگلیاها با تولید فاکتورهای ضد التهابی و التهابی به طیف وسیعی از آسیب‌ها پاسخ می‌دهند (۳). میکروگلیاها در سیستم عصبی مرکزی با نورون ها تعامل دارند، از طریق فاگوسیتوز در هرس سیناپسی شرکت می‌کنند، گیرنده‌های سیناپسی را تنظیم می‌کنند، بر حافظه تأثیر می‌گذارند و نقش مهمی در حافظه ترس (fear memory) ایفا می‌کنند (۴، ۵). میکروگلیاها در طول عمر از طریق تقسیم آهسته باقی می‌مانند و عملکردهای خود را حفظ می‌کنند. آن‌ها همچنین فعالیت‌های حیاتی مانند نظارت بر سیستم ایمنی، مقاومت در برابر عفونت و پاسخ به عوامل بیماری زا را انجام می‌دهند (۶، ۷).

التهاب یک موضوع جدایی ناپذیر در فیزیولوژی بدن است. هرگونه آسیب به بدن منجر به شروع واکنش های التهابی می‌شود. سیستم عصبی مرکزی و محیطی عاری از آسیب نیست. در سیستم عصبی مرکزی، نورون‌ها وظایف بسیاری از جمله :تنظیم وضعیت فیزیولوژیکی، مدیریت و تنظیم سیستم ایمنی، مشارکت در رفتارهای اجتماعی، احساسات و انتقال سیگنال‌های عصبی را به عهده دارند (۸)، از این رو آسیب به نورون‌ها منجربه فعال شدن سلول‌های ایمنی برای ترمیم، اصلاح و تنظیم عملکرد سیناپسی و در نهایت حمایت از نورون‌ها در برابر استرس می‌شود (۹). تولید فاکتورهای التهابی توسط سلول‌های ایمنی می‌تواند منجر به کاهش عوامل بیماری‌زا و محافظت از نورون‌ها در برابر عفونت و عوامل ویروسی شود (۱۰، ۱۱). در صورتی که تولید عوامل التهابی توسط سلول‌های ایمنی کنترل نشود، پیشرفت مداوم آن باعث آسیب به نورون و در نهایت التهاب عصبی می‌شود (۱۲، ۱۳). میکروگلیاها به‌عنوان سلول‌های ایمنی مغز، طیف وسیعی از عوامل التهابی و ضدالتهابی را تولید می‌کنند. مطالعات متعددی نشان داده است که میکروگلیا نقش مهم و کلیدی در بیماری‌زایی بیماری‌های تخریب کننده عصبی ناشی از التهاب مزمن دارد (۱۴-۱۷).

اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) به‌عنوان یک اختلال روانشناختی تعریف می‌شود که افراد ممکن است پس از قرارگرفتن در معرض مرگ واقعی یا تهدید شده، خشونت (مانند جنسی، فیزیکی) یا آسیب جدی آن را تجربه کنند (۱۸، ۱۹). ویژگی‌های PTSD شامل علائم مزاحم (مانند تجربه مجدد رویداد به شکل «فلاش‌بک»)، رفتارهای اجتنابی (مثلاً اجتناب از یادآوری بیرونی رویداد یا تلاش برای اجتناب از افکار ناراحت‌کننده)، شناخت‌ها یا احساسات تغییریافته است (۲۰، ۲۱). PTSD یک نگرانی مهم برای جانبازان و سربازان در مناطق جنگی است و آنها در معرض خطر بالایی برای ابتلا به این اختلال هستند. ایالات متحده از سال ۲۰۰۱ بیش از ۲,۵ میلیون نیروی نظامی را در عراق مستقر کرده است و حدود ۱۷-۱۲ درصد از آنها پس از تجربه رزمی خود دچار PTSD شده‌اند (۲۲-۲۴). PTSD باعث اختلالات رفتاری و همچنین اختلالات ایمنی می شود (۲۵، ۲۶). در افراد مبتلا به PTSD، تعادل در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA) مختل شده و میزان بیان سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، پروتئین واکنشی C و نشانگرهای استرس اکسیداتیو تغییر می‌کند؛ این تغییرات ممکن است در عملکرد مناطقی از مغز که مسئول تنظیم ترس و فرآیندهای حافظه هستند، اختلال ایجاد کنند (۲۷-۲۹).

عملکرد میکروگلیا

میکروگلیاها بسیار ناهمگن و منشعب هستند و با یک هسته کوچک با بازوهای[2] زیاد و ظریف مشخص می‌شوند. بازوهای میکروگلیا به طور مداوم، تصادفی و مکرر در همه جهات منبسط و منقبض می‌شوند و به‌عنوان ناظر ایمونولوژیک سیستم عصبی مرکزی را بررسی می‌کنند (۳۰). فاکتورهای ترشح شده از پاتوژن باعث می‌شود که میکروگلیاها توسط بازوهای خود از طریق پاسخ به گرادیان‌های شیمیایی به سمت محل آسیب مهاجرت کرده و با تشکیل ساختارهای توپی و زنجیره ای بافت آسیب دیده را فاگوسیتوز کند. میکروگلیاها به طور کلی بر اساس عملکردشان به دنبال فعال‌سازی توسط عوامل مختلف به دو فنوتیپ طبقه‌بندی می‌شوند: فنوتیپ M1 و فنوتیپ M2 (۳۱-۳۴).

میکروگلیاها با فنوتیپ M1 که با نشانگرهای سطحی شامل HLA-DR، CD80، CD86 و CD197 مشخص می شوند و توسط اینترفرون گاما (IFN-γ)، لیپوپلی ساکارید (LPS)، فاکتور نکروزکننده ی تومور-آلفا (TNF-α) فعال شده و باعث تولید سیتوکین‌های پیش التهابی مانند: اینترلوکین-۱ (IL-1) ، اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۱۲ (IL-12) ، اینترلوکین-۱۸

[1] Parenchyma
[2] Processes

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

(IL-18)، اینترلوکین- ۲۳ (IL-23) می‌شوند (۳۸-۳۵).

میکروگلیاهای M2 با نشانگرهای سطحی خود شامل CD206، CD209،CD301 و CD163 مشخص می‌شوند و توسط اینترلوکین-۴ (IL-4)، اینترلوکین- ۱۳(IL-13) و اینترلوکین-۱۰ (IL-10) فعال می‌شوند (۳۷). میکروگلیاهای M2 با ترشح فاکتورهای ضدالتهابی مانند فاکتور رشد تغییردهنده بتا) (TGF-β، ، فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) ، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) و اینترلوکین- ۳ (IL-3)، IL-10 پاسخ‌های التهابی را سرکوب می‌کنند و باعث ترمیم، بازسازی نورون‌ها می‌شوند. بنابراین دارای یک اثر محافظت کننده عصبی هستند (۳۹). میکروگلیاهای M2 برای مونتاژ مناسب شبکه های عصبی پیچیده ضروری هستند. همچنین میکروگلیاها توانایی پاکسازی سلول‌های آپوپتوتیک و آزادسازی عوامل نوروتروفیک و هورمون‌های رشد را در فضای خارج سلولی نشان می‌دهند (۴۰). مطالعات نشان داده در روند افزایش سن، فعال شدن پیشرونده و ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی توسط میکروگلیا یک ریزمحیط ضد نوروژنز ایجاد می‌کند که تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی را تضعیف می‌کند. میکروگلیا با نورون‌ها، آستروسیت‌ها و رگ‌های خونی ارتباط برقرار کرده و آن‌ها را پردازش می‌کند و به طور مداوم وضعیت عملکردی سیناپس‌ها را کنترل می‌کند (۴۳-۴۱).

علاوه بر گیرنده‌های ایمنی، میکروگلیا گیرنده‌های متعددی را برای انتقال‌دهنده‌های عصبی و نوروپپتیدهای آزاد شده توسط نورون‌ها که ارتباطات عصبی- گلیا را ارتقا می‌دهند، بیان می‌کند (۳۸). این گیرنده‌ها به میکروگلیا اجازه می‌دهند تا با هدایت بازوهای خود به سمت سیناپس‌های عصبی به منظور تأثیرگذاری بر شکل‌پذیری سیناپسی و ترمیم بازسازی نورون، فعالیت نورون‌ها را کنترل کند (۴۴).

باتوجه‌به طیف وسیعی از ترشح فاکتورهای مختلف از سلول‌های میکروگلیا آن‌ها را به‌عنوان سلول‌های مؤثری در پاسخ ایمنی و کلید اصلی التهاب در سیستم عصبی مرکزی در نظر می‌گیرند. میکروگلیا با فنوتیپ M1 عوامل بیماری‌زا را به درون خود کشیده و آن‌ها را می‌بلعد و در پاسخ‌های التهابی شرکت می‌کند. همچنین می‌توان میکروگلیاها را توسط گیرنده‌های تشخیص الگو مرتبط با آسیب برای ترویج فاگوسیتوز باقی‌مانده سلولی فعال کرد (۴۶، ۴۵). در نتیجه، میکروگلیا M1 می‌تواند با تولید، ترشح فاکتورها و فرایندهای التهابی باعث سرکوب عامل بیماری‌زا شوند، اما با بیان بیش از حد عوامل التهابی باعث آسیب به نورون و بافت سالم مغز می‌شوند.

میکروگلیا و التهاب عصبی

میکروگلیا، نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی التهاب عصبی و اختلالات عصبی دارد (۴۷، ۴۰). این سلول‌ها به‌عنوان سلول‌های ایمنی ساکن در سیستم عصبی مرکزی عمل کرده و به حفظ تعادل هومئوستاز عصبی کمک می‌کنند. میکروگلیا از نظر تکامل و عملکرد، تفاوت‌های قابل توجهی با دیگر سلول های ایمنی داشته و به طور خاص در پاسخ‌های التهابی نقش دارند (۴۸). در مواقع استرس یا آسیب به سیستم عصبی مرکزی، میکروگلیا به حالت فعال در می‌آیند و شروع به ترشح سیتوکین‌های التهابی و فراخوانی سایر سلول‌های ایمنی می‌کنند (۳) همچنین فعال شدن میکروگلیا تحت تأثیر عوامل ترشح‌شده از آستروسیت‌ها قرار گرفته که این مسأله به ایجاد یک حلقه بازخورد مثبت می‌انجامد که ممکن است در نهایت باعث ایجاد التهاب مزمن شود (۵۱-۴۹).

درمغز، نورون‌ها تلاش‌های محافظتی عصبی را برای مبارزه با جنبه منفی التهاب با پاکسازی بقایای سلولی و تنظیم ترشح عوامل نوروتروفیک، سیتوکین‌ها و پروتئازها انجام می‌دهند. التهاب مزمن در مغز بر انعطاف‌پذیری نورون‌ها تأثیر می‌گذارد، حافظه را مختل می‌کند و به طور کلی یک عامل اصلی آسیب بافتی در اختلالات نورودژنراتیو در نظر گرفته می‌شود (۵۳، ۵۲). التهاب عصبی مزمن که به‌عنوان پاسخ ایمنی غیرطبیعی در سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود، می‌تواند منجربه ایجاد ترکیبات پروتئینی خطرناک، از جمله پروتئین‌های آمیلوئیدی و تاو در بیماری‌های زوال عقل شود (۵۴). التهاب مزمن به طور قابل توجهی می‌تواند بر روی عملکرد نورون‌ها تأثیر منفی بگذارد و در زمینه‌های شناختی و حرکتی اختلال ایجاد کند (۵۵). میکروگلیا با دیگر سلول‌های ایمنی مانند آستروسیت‌ها و سلول‌های ایمنی محیطی همکاری می‌کنند. ارتباط این سلول‌ها می‌تواند تأثیر عمیقی بر فرآیندهای التهابی و ترمیم بافت داشته باشد. در بیماری‌های تخریب کننده عصبی، میکروگلیاهای فعال سیتوکین های التهابی مانند TNF-α، IL-6 و IL-1β، گونه‌های فعال اکسیژن و اکسیتوتوکسین‌ها از جمله گلوتامات را آزاد می‌کنند و از طریق انتشار چنین مولکول هایی باعث اثرات مضر می‌شود (۵۶).

بنابراین التهاب عصبی با نقش محوری میکروگلیاها به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی پاسخ‌های التهابی در مغز، می‌تواند عملکرد مناطقی از مغز مانند آمیگدال، هیپوکامپ و قشر پیشانی که در پردازش احساسات، حافظه و تنظیم استرس نقش دارند تحت تاثیر قرار دهد و درنهایت منجر به علائمی مانند بازگشت به

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

خاطرات آزاردهنده (اختلال استرس پس از سانحه)، مشکلات در تمرکز، تحریک‌پذیری و اضطراب شود.

میکروگلیا و استرس

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که استرس، در اوایل دوران کودکی و حتی در مراحل بعدی زندگی، با افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی همراه است که خطر ابتلا به بیماری‌های اعصاب و روان را در بزرگسالی افزایش می‌دهد (۵۹-۵۷). سیستم ایمنی و سیستم عصبی مرکزی ارتباط نزدیکی دارند و یکدیگر را تنظیم می‌کنند. سیستم ایمنی به عوامل استرس‌زا پاسخ می‌دهد و از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله سیگنال‌دهی سیتوکین، عصب واگ و سیستم لنفاوی با سیستم عصبی مرکزی ارتباط برقرار می‌کند. به دلیل ارتباط قوی بین سیستم ایمنی و سیستم عصبی مرکزی، فعال شدن سیستم ایمنی می‌تواند باعث التهاب عصبی شود که با فعال شدن میکروگلیا و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی در مغز مشخص می‌شود (۶۲-۶۰)

یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که استرس روانی- اجتماعی باعث افزایش نشانگر Iba-1 میکروگلیا حداقل در یک ناحیه از مغز و اغلب در چندین ناحیه می‌شود. این یافته‌ها حاکی از آن است که قرار گرفتن در معرض استرس روانی- اجتماعی می‌تواند از طریق فعال‌سازی میکروگلیا و سایر پاسخ‌های ایمنی در سیستم عصبی مرکزی، خطر ابتلا به بیماری‌های روانی مختلف را افزایش دهد (۶۳). تجربیات استرس‌زا نواحی خاصی از مغز و سیستم عصبی سمپاتیک را فعال می‌کند و باعث ترشح نورآدرنالین، آدرنالین و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در جریان خون می‌شود (۶۵، ۶۴). چندین فرضیه، از جمله تغییرات در سیستم استرس در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز، پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی و تغییرات پایدار در شکل‌های سلولی و مولکولی همچنین تغییرات اپی ژنتیکی برای توضیح مسیرهای نوروبیولوژیکی که ناملایمات دوران کودکی را منشا بیماری‌های اعصاب روان در بزرگسالان مرتبط می‌کند، پیشنهاد شده‌اند. استرس باعث ترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین از هسته پارابطنی[3] هیپوتالاموس شده که این امر برفنوتیپ و عملکرد میکروگلیا تاثیر می‌گذارد. هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین، سلول‌های گلیا را از طریق گیرنده‌های خود فعال می‌کند تا سلول‌های گلیا واسطه های التهابی عصبی را آزاد کنند (۶۷، ۶۶). هیپوکامپ مغز به‌عنوان ناحیه‌ای ویژه برای پاسخ به محرک های استرس زا با بیان بیش از حد گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در نظر گرفته می‌شود و در پاسخ بدن به سیگنال‌دهی استرس از طریق محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال نقش دارد. استرس روانی- اجتماعی ممکن است از طریق مسیرهای دیگر، از جمله آزادسازی نورآدرنالین از سیستم عصبی سمپاتیک و متعاقب آن فعال شدن گیرنده های β-آدرنرژیک، اثرات مستقیمی بر فعالیت میکروگلیا داشته باشد (۴۵). نقش میکروگلیا به‌عنوان بازیگران مهم در سنجش استرس و پاسخ به آن در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۶۸). با توجه به تعداد بالای گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی موجود در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز، این نواحی به احتمال زیاد به افزایش هورمون کورتیکوسترون حساس هستند و منجر به اثرات غیرمستقیم بر روی میکروگلیا در این مناطق می‌شود. علاوه بر این، از آنجایی که میکروگلیا گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی را بیان می‌کند (۷۱-۶۹)، ممکن است اثرات مستقیم افزایش هورمون کورتیکوسترون ناشی از استرس بر میکروگلیا وجود داشته باشد (۷۲). نشانگرهای میکروگلیا در تعدادی از اختلالات روانی مانند افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی و اختلالات طیف اوتیسم گزارش شده است (۷۶-۷۳). بنابراین استرس، به‌عنوان یک محرک بالقوه باعث افزایش فعالیت میکروگلیا می‌شود و ممکن است به ایجاد اختلالات اعصاب و روان مختلف کمک کند.

میکروگلیا و PTSD

مطالعات اخیر نشان داده است که اختلالات ایمنی با واکنش های التهابی بیش از حد در بیماران PTSD وجود دارد (۷۷). اختلالات ایمنی، التهاب عصبی و تخریب عصبی را در پاتوژنز بیماری‌های تحلیل برنده عصبی القاء و تقویت می کند (۸۰-۷۸). میکروگلیاها نقش مهمی در التهاب محیطی و همچنین در التهاب عصبی ناشی از آسیب‌های مغزی، استرس، افسردگی و PTSD ایفا می‌کنند (۸۱، ۷۳). فاکتورهای ترشح شده در ریز محیط‌های میکروگلیا برای نوروژنز و عملکرد عصبی حیاتی هستند از این رو، ممکن است فعال‌سازی میکروگلیا ناشی از استرس و اختلال در عملکرد میکروگلیا منجر به ایجاد PTSD شود (۸۲).

مطالعات نشان می‌دهد که ترومای شبه PTSD با سطح بالای هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین باعث زوال عقل و بیماری تحلیل برنده عصبی مانند آلزایمر می شود (۸۴، ۸۳). همچنین همبودی آسیب مغزی تروماتیک و PTSD ، التهاب تقویت شده‌ای را نشان می‌دهد که با افزایش سطح IL-6 و TNF-α همراه است و باعث شدت علائم PTSD در جانبازان مبتلا به این اختلال می‌شود (۸۶، ۸۵). به طور مشابه، مطالعات همچنین سطوح بالای سیتوکین‌ها از جمله IL-6، IL-1β، TNF-α، و IFN-γ را در بیماران PTSD نشان داده اند (۸۸، ۸۷). این سیتوکین‌ها

[3] Paraventricular nucleus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

می‌توانند از سد خونی -مغزی عبور کنند و به گیرنده‌های سلول‌های گلیا متصل شوند و MAPK ها را فسفریله کنند که منجر به فعال شدن فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-kB) و آزادسازی واسطه‌های التهابی بیشتر توسط میکروگلیا شود (۸۹، ۹۰). مطالعات نشان می‌دهد که IL-1β، IL-6 و TNFα می‌توانند به طور مستقیم انعطاف پذیری عصبی را تضعیف کند و باعث اختلالات اعصاب و روان شوند (۹۴-۹۱). شواهد دیگر حاکی از آن است که افزایش تعداد میکروگلیا می‌تواند شکل‌پذیری سیناپسی را مختل کند و از این جهت با از دست رفتن سیناپس منجربه اختلالات خلقی و اضطرابی شود (۹۳).

مطالعات ارتباط بین فعالیت میکروگلیا و پیامدهای رفتاری را در مدل‌های حیوانی بررسی کردند و نشان دادند که فعالیت میکروگلیا با علائم مشابه اضطراب و نشانه‌های افسردگی در مدل PTSD مرتبط است. در ادامه به تعدادی از این مطالعات در مدل‌های حیوانی می‌پردازیم.

در یک مطالعه حیوانی، پژوهشگران با استفاده از شوک غیرقابل اجتناب به پا[4]، مدلی از PTSD در موش ها ایجاد کردند. نتایج حاصل از تکنیک ایمونوهیستوشیمی این آزمایش نشان داد که استرس مزمن باعث افزایش Iba-1 (نشانگر میکروگلیا) در نواحی خاصی از مغز، به ویژه در مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ می‌شود. همچنین، مورفولوژی میکروگلیا در هیپوکامپ از حالت استراحت (غیرفعال) به شکل آمیبوئید (فعال) تغییر کرد که نشان‌دهنده فعال شدن میکروگلیا در اثر استرس در مدل PTSD است (۹۵).

به خوبی شناخته شده است که NF-kB یک تنظیم کننده حیاتی فرآیندهای ایمنی است (۹۸-۹۶). پاسخ سریع آستروسیت‌ها، میکروگلیاها و فعال شدن مسیر NF-kB پس از استرس منجر به افزایش سیتوکین های خاص مانند IL-18 و TNF-α می‌شود (۹۹). مطالعات فزاینده نشان داده که فاکتور های التهابی مانند IL-1β ، IL-6 و TNFα می توانند به طور مستقیم انعطاف پذیری عصبی را تضعیف کنند و باعث اختلالات خلقی شوند که نشان دهنده وضعیت ایمنی بیش از حد در سیستم عصبی محیطی است (۹۹). مطالعات نشان داده است که افزایش بیان ژن های مرتبط با NF-kB در بیماران PTSD در مقایسه با گروه غیر PTSD وجود دارد (۱۰۱، ۱۰۰).

در یک مطالعه دیگر در موش با ایجاد الگوی یادگیری ترس تقویت‌شده با استرس[5] (SEFL) یک مدل PTSD ایجاد کردند. آن‌ها نشان دادند که ترشح بیش از حد IL-1β توسط میکروگلیا انعطاف‌پذیری سیناپسی و حافظه را مختل می‌کند و ازآنجایی‌که بیان IL-1β به دنبال استرس شدید افزایش می‌یابد، افزایش IL-1β ممکن است در ایجاد یادگیری ناسازگار ترس دخیل باشد که نشان‌دهنده نقش آن در الگوی یادگیری ترس است؛ بنابراین سیگنال‌دهی IL-1β برای توسعه یادگیری ترس افزایش‌یافته ضروری است، زیرا مسدودکردن عملکرد IL-1β به دنبال استرس‌زای شدید با آنتاگونیست گیرنده (IL-1Ra) از ایجاد یادگیری ترس تقویت شده با استرس جلوگیری می‌کند (۱۰۳، ۱۰۲).

مطالعات دیگر پیشنهاد کرده‌اند که میکروگلیای مستقر در هیپوکامپ بیان P2X7R پیش التهابی را قبل از تغییرات رفتاری مربوط به استرس افزایش داده و مسدودکردن P2X7Rs از ایجاد فنوتیپ مشابه PTSD پس از قرارگرفتن در معرض استرس طولانی‌مدت[6] جلوگیری کرد که نشان می‌دهد فعال‌سازی P2X7Rs ناشی از استرس و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی توسط میکروگلیا در ایجاد اختلال استرس پس از سانحه نقش دارد (۱۰۶-۱۰۴).

خانواده پروتئین‌های گیرنده شبه NOD (NLRs)[7] گروهی از گیرنده‌های تشخیص الگو سیتوزولی هستند که به‌عنوان واسطه پاسخ ایمنی ذاتی اولیه به آسیب سلولی و استرس شناخته شده‌اند. در میان NLRs ، NLRP3 یکی از اعضایی است که به‌خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است و عمدتاً در میکروگلیا بیان می‌شود (۱۰۷). یک مطالعه نشان داد که فعال‌سازی NLRP3 التهابی عمدتاً در میکروگلیا اتفاق می‌افتد و در مدل حیوانی اضطراب ناشی از شوک‌های الکتریکی باعث بروز التهاب سیستمیک می‌شود. بیان NLRP3 را می‌توان در میکروگلیا، آستروسیت‌ها و نورون‌ها در طی شرایط پاتولوژیک شدید؛ مانند آسیب نخاعی شناسایی کرد، اما فقط در میکروگلیا تحت شرایط فیزیولوژیکی یافت می‌شود. استرس منجربه جهش هومئوباکس B8 (Hoxb8، فقط در میکروگلیا موش‌ها بروز می‌کند) می‌شود که در موش باعث نظافت پاتولوژیک، اضطراب زیاد و استرس می‌شود که مستقیماً باعث اختلالات عصبی روانی در موش‌ها شده و مشابه اختلال وسواس فکری- اجباری (OCD)[8] و اختلالات طیف اوتیسم (ASDs)[9] مشاهده شده در انسان است (۱۰۸).

این یافته‌ها نشان می‌دهند که فعال‌سازی کمپلکس التهابی NLRP3 در مغز ناشی از تروما ها و اختلال استرس پس از سانحه، نقش مهمی در ایجاد التهاب عصبی و کاهش پروتئین‌های کلیدی پیش‌سیناپسی در مدارهای عصبی مرتبط با حافظه ترس ایفا می‌کند.

[4] Inescapable foot shock
[5] Stress-enhanced fear learning
[6] Single Prolonged Stress
[7] The NOD-like receptor
[8] Obsessive compulsive disorder
[9] Autistic Spectrum Disorders

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

بنابراین هدف قرار دادن مسیر NLRP3 با استفاده از داروهای مهارکننده NLRP3 یا عوامل ضد التهابی ممکن است به بهبود عملکرد سیناپسی، کاهش علائم مرتبط با حافظه ترس و در نهایت به درمان PTSD کمک کند.

نشانگرهای زیستی التهابی در PTSD

نشانگر التهاب سیستمیک، در افسردگی و همچنین در بیماران PTSD افزایش می‌یابد. بنابراین، پیشنهاد شده است که نشانگرهای زیستی خاصی را می‌توان به‌عنوان نشانگرهای PTSD استفاده کرد. داده‌های متاآنالیز با بررسی سطح نشانگرهای التهابی در بیماران PTSD در مقایسه با افراد سالم نشان داد که سطوح IL-1β ، IL-6 و IFN-γ در بیماران PTSD بالاتر است. آنها همچنین نشان دادند که بیماران PTSD سطوح بالاتری از TNFα نسبت به گروه کنترل دارند (۱۰۹). تولید و افزایش این سیتوکین های التهابی را می‌توان به فعال شدن سلول‌های ایمنی مغز به ویژه میکروگلیا نسبت داد. در یک متاآنالیز دیگر به طور مشابه نشان داده شد که سطوح IL-1β ، IL-2، IL-6، IFN-γ، TNF-α، پروتئین واکنشیC و گلبول سفید در بیماران PTSD نسبت به گروه‌های کنترل به طور معنی‌داری بالاتر است. همچنین این مطالعه پیشنهاد می‌کند که سیتوکین‌های پیش التهابی، پروتئین واکنشی C و گلبول سفید ممکن است منجربه بیماری‌های قلبی‌عروقی در بیماران PTSD شود (۱۱۰). از سوی دیگر، سیتوکین‌های پیش التهابی با عبور از سد خونی- مغزی عبور بر سیستم پاسخ به استرس و نوروژنز تأثیر می گذارند. مطالعات انسانی نشان دادند که سیستم عصبی مرکزی در بیماران PTSD بسیار ضعیف و آسیب پذیر است همچنین مسدود کردن سیتوکین‌های پیش التهابی نوروژنز هیپوکامپ را بازیابی می‌کند و سیستم عصبی مرکزی را تقویت می‌کنند (۱۱۱).

میکروگلیاها توسط استرس و تغییرات هورمونی فعال شده و این امر منجربه بیان بیش از حد فاکتورهای التهابی توسط میکروگلیا می‌شود که در نتیجه ممکن است به پیشرفت PTSD کمک کند.



تصویر ۱- خلاصه‌ای از نقش میکروگلیا در پاتوفیزیولوژی PTSD

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

نتیجه‌گیری

باتوجه به نقش مهم و کلیدی میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی و ایجاد التهابی مزمن، این سلول‌ها را منشأ بسیاری از بیماری‌های مرتبط با تحلیل برنده عصبی و التهاب عصبی می‌دانند (۱۱۴-۱۱۲). وجود یافته‌های مورفولوژیکی و ایمونولوژیک نقش بالقوه میکروگلیا و التهاب عصبی را در پاتوژنز PTSD نشان می‌دهد. استرس باعث فعال‌شدن پاسخ‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی و همچنین افزایش نشانگرهای زیستی التهابی در هیپوکامپ می‌شود (۱۱۶، ۱۱۵، ۶۳). میکروگلیاها را به‌عنوان اولین سلول‌های پاسخ‌دهنده به استرس و سلول‌های ایمنی اصلی مغز که به PTSD پاسخ می‌دهند در نظر می گیرند. این سلول‌ها به تمام محرک‌هایی که به مغز می‌رسد، از جمله عوامل استرس‌زا، به‌سرعت پاسخ می‌دهند و در صورت قرارگرفتن در معرض استرس، سیتوکین‌های التهابی مختلفی را آزاد می‌کنند (۱۱۷). در حال حاضر مکانیسم‌های اختلال استرس پس از سانحه در سیستم عصبی مرکزی هنوز به‌وضوح شناخته نشده است و تحقیقات بیشتری برای روشن شدن نقش دقیق فعال‌سازی میکروگلیا و التهاب عصبی در تغییر عملکردهای عصبی و همچنین سهم آن‌ها در بیماری زایی و پیشرفت PTSD مورد نیاز است.

داروهایی که به سبب کاهش فعالیت میکروگلیا تجویز می‌شوند مانند مینوسیکلین به طور قابل‌توجهی باعث کاهش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، کاهش بیان NF-kB و کاهش فعال‌سازی میکروگلیا در مدل‌های حیوانی PTSD شده و سبب بهبودی در علائم PTSD می‌شود (۱۲۱-۱۱۸) .این داروها اغلب داروهای ضدالتهابی و ضدافسردگی هستند؛ بنابراین نمی‌توان این داروها را به طور اختصاصی به میکروگلیا نسبت داد و ممکن است مکانیسم‌های دیگری را در PTSD فعال یا غیرفعال کنند. همچنین باید به این نکته توجه کرد که تحقیقات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به اختلالات روانپزشکی اکثرا پس از مرگ بیماران بر روی بافت آن‌ها انجام می‌شود که با علائم بالینی ناهمگن مرتبط است و حتی تصویربرداری PET یا MRI اطلاعات متفاوتی از ارزیابی آسیب‌شناسی عصبی پس از مرگ ارائه می‌دهند و اطلاعات دقیقی در مورد فنوتیپ میکروگلیا در داخل بدن را ارائه نمی دهند (۱۲۳، ۱۲۲). همچنین عوامل مخدوش‌کننده مانند مواجهه طولانی با داروهای ضدروان‌پریشی، مصرف الکل، سیگارکشیدن، و سایر شیوه‌های زندگی و عوامل محیطی را نمی‌توان در نظر نگرفت و همه این عوامل می‌توانند فعال‌شدن میکروگلیا و التهاب عصبی را تحت‌تأثیر قرار دهد (۱۲۳).

منابع

1. Yang I, Han SJ, Kaur G, Crane C, Parsa AT. The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. Journal of clinical neuroscience. 2010; 17(1): 6-10.

2. Schulz C, Perdiguero EG, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. Science. 2012; 336(6077): 86-90.

3. Qin J, Ma Z, Chen X, Shu S. Microglia activation in central nervous system disorders: A review of recent mechanistic investigations and development efforts. Frontiers in Neurology. 2023; 14: 1103416.

4. Du L, Zhang Y, Chen Y, Zhu J, Yang Y, Zhang HL. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target. Molecular neurobiology. 2017; 54(10): 7567-84.

5. Bachiller S, Jiménez-Ferrer I, Paulus A, Yang Y, Swanberg M, Deierborg T, et al. Microglia in neurological diseases: a road map to brain-disease dependent-inflammatory response. Frontiers in cellular neuroscience. 2018; 12: 488.

6. Alliot F, Godin I, Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. Developmental Brain Research. 1999; 117(2): 145-52.

7. Pont-Lezica L, Béchade C, Belarif-Cantaut Y, Pascual O, Bessis A. Physiological roles of microglia during development. Journal of neurochemistry. 2011; 119(5): 901-8.

8. Gordon J, Amini S. General overview of neuronal cell culture. Neuronal Cell Culture: Methods and Protocols. 2021: 1-8.

9. Teleanu RI, Niculescu A-G, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. International journal of molecular sciences. 2022; 23(11): 5954.

10. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2017; 9(6): 7204.

11. Özdemir S. Inflammation: Complexity and significance of cellular and molecular responses. Journal of Acute Disease. 2024 ; 13(1): 3-7.

12. Adamu A, Li S, Gao F, Xue G. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. Frontiers in Aging Neuroscience. 2024; 16: 1347987.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

13. Niranjan R. Recent advances in the mechanisms of neuroinflammation and their roles in neurodegeneration. Neurochemistry international. 2018; 120: 13-20.

14. Abe N, Nishihara T, Yorozuya T, Tanaka J. Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems. Cells. 2020; 9(9): 2132.

15. Xiong X-Y, Liu L, Yang Q-W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. Progress in neurobiology. 2016; 142: 23-44.

16. Miao J, Ma H, Yang Y, Liao Y, Lin C, Zheng J, et al. Microglia in Alzheimer's disease: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials. Frontiers in aging neuroscience. 2023; 15: 1201982.

17. Anwar S, Rivest S. Alzheimer's disease: microglia targets and their modulation to promote amyloid phagocytosis and mitigate neuroinflammation. Expert opinion on therapeutic targets. 2020; 24(4): 331-44.

18. Basharpoor S, Einy S. The effectiveness of mentalization-based therapy on emotional dysregulation and impulsivity in veterans with post-traumatic stress disorder. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(3): 10-9.

19. Sarhadi S, Ghaemi F, Dortaj F, Delavar A. Comparison of the Effectiveness of Sertraline, Transcranial Direct Stimulation Current and their Combination on Post-Traumatic Stress Disorder in Veterans. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 8(1): 51-62.

20. Cooper R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). Ko Knowledge Organization. 2018 ;44(8): 668-76.

21. Khateri S, Soroush M, Mokhber N, Sedighimoghaddam M, Modirian E, Mousavi B, et al. Mental health status following severe sulfur mustard exposure: a long-term study of Iranian war survivors. Asia-Pacific Psychiatry. 2017; 9(2): e12252.

22. Hines LA, Sundin J, Rona RJ, Wessely S, Fear NT. Posttraumatic stress disorder post Iraq and Afghanistan: prevalence among military subgroups. The Canadian Journal of Psychiatry. 2014; 59(9): 468-79.

23. Dursa EK, Reinhard MJ, Barth SK, Schneiderman AI. Prevalence of a positive screen for PTSD among OEF/OIF and OEF/OIF-era veterans in a large population-based cohort. Journal of traumatic stress. 2014; 27(5): 542-9.

24. Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, Kong SY, Riddle MS, Rull RP. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. BMC psychiatry. 2020; 20: 1-8.

25. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane database of systematic reviews. 2007(3).

26. Rose SC, Bisson J, Churchill R, Wessely S, Group CCMD. Psychological debriefing for preventing post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane database of systematic reviews. 1996; 2010(1).

27. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. Clinical therapeutics. 2015 ;37(5): 984-95.

28. Oroian BA, Ciobica A, Timofte D, Stefanescu C, Serban IL. New Metabolic, Digestive, and Oxidative Stress-Related Manifestations Associated with Posttraumatic Stress Disorder. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021; 2021(1): 5599265.

29. Ke S, Hartmann J, Ressler KJ, Liu YY, Koenen KC. The emerging role of the gut microbiome in posttraumatic stress disorder. Brain, behavior, and immunity. 2023 1; 114: 360-70.

30. Tam WY, Ma CHE. Bipolar/rod-shaped microglia are proliferating microglia with distinct M1/M2 phenotypes. Scientific reports. 2014; 4(1): 7279.

31. Lier J, Streit WJ, Bechmann I. Beyond activation: characterizing microglial functional phenotypes. Cells. 2021; 10(9): 2236.

32. Eggen BJ, Raj D, Hanisch U-K, Boddeke HW. Microglial phenotype and adaptation. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2013; 8: 807-23.

33. Luo X-G, Chen S-D. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease. Translational neurodegeneration. 2012; 1: 1-13.

34. Leyh J, Paeschke S, Mages B, Michalski D, Nowicki M, Bechmann I, et al. Classification of microglial morphological phenotypes using machine learning. Frontiers in cellular neuroscience. 2021; 15: 701673.

35. Zhou L, Wang D, Qiu X, Zhang W, Gong Z, Wang Y, et al. DHZCP modulates microglial M1/M2 polarization via the p38 and TLR4/NF-κB

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

signaling pathways in LPS-stimulated microglial cells. Frontiers in Pharmacology. 2020; 11: 1126.

36. Topf MC, Tuluc M, Harshyne LA, Luginbuhl A. Macrophage type 2 differentiation in a patient with laryngeal squamous cell carcinoma and metastatic prostate adenocarcinoma to the cervical lymph nodes. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2017; 5: 1-5.

37. Sousa C, Golebiewska A, Poovathingal SK, Kaoma T, Pires-Afonso Y, Martina S, et al. Single-cell transcriptomics reveals distinct inflammation-induced microglia signatures. EMBO reports. 2018; 19(11): e46171.

38. Vidal-Itriago A, Radford RA, Aramideh JA, Maurel C, Scherer NM, Don EK, et al. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS. Frontiers in immunology. 2022; 13: 997786.

39. Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases. Frontiers in aging neuroscience. 2022; 14: 815347.

40. Muzio L, Viotti A, Martino G. Microglia in neuroinflammation and neurodegeneration: from understanding to therapy. Frontiers in neuroscience. 2021; 15: 742065.

41. Matejuk A, Ransohoff RM. Crosstalk between astrocytes and microglia: an overview. Frontiers in immunology. 2020; 11: 1416.

42. Liu L-r, Liu J-c, Bao J-s, Bai Q-q, Wang G-q. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. Frontiers in immunology. 2020; 11: 1024.

43. Kettenmann H, Hanisch U-K, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. Physiological reviews. 2011; 91(2): 461-553.

44. Cornell J, Salinas S, Huang H-Y, Zhou M. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. Neural regeneration research. 2022; 17(4): 705-16.

45. Rock RB, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Cheeran M, Lokensgard JR, et al. Role of microglia in central nervous system infections. Clinical microbiology reviews. 2004; 17(4): 942-64.

46. Xu Y, Jin M-Z, Yang Z-Y, Jin W-L. Microglia in neurodegenerative diseases. Neural Regeneration Research. 2021; 16(2): 270-80.

47. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. Annual review of immunology. 2017; 35(1): 441-68.

48. Lenz KM, Nelson LH. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. Frontiers in immunology. 2018; 9: 698.

49. Ulland TK, Colonna M. TREM2—a key player in microglial biology and Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology. 2018; 14(11): 667-75.

50. Gao C, Jiang J, Tan Y, Chen S. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. Signal transduction and targeted therapy. 2023; 8(1): 359.

51. Kwon HS, Koh S-H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. Translational neurodegeneration. 2020; 9(1): 42.

52. Ajami B, Samusik N, Wieghofer P, Ho PP, Crotti A, Bjornson Z, et al. Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models. Nature neuroscience. 2018; 21(4): 541-51.

53. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. Therapeutic factors in ischemic stroke control. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(4): 77-91.

54. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 2015; 14(4): 388-405.

55. Harry GJ, Kraft AD. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2008; 4(10): 1265-77.

56. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. Brain research bulletin. 2012; 87(1): 10-20.

57. Brown M, Worrell C, Pariante CM. Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2021; 211: 173291.

58. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-α. Molecular psychiatry. 2016; 21(5): 642-9.

59. Nia HS, Ebadi A, Lehto RH, Mousavi B, Peyrovi H, Chan YH. Reliability and validity of the persian version of templer death anxiety scale-extended in veterans of Iran–Iraq warfare. Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences. 2014; 8(4): 29.

60. Sei Y, Vitkoviç L, Yokoyama M. Cytokines in the central nervous system: regulatory roles in neuronal function, cell death and repair. Neuroimmunomodulation. 1995 Jan 3; 2(3).

61. Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, Conti B. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. Neuroscience. 2007; 146(3): 1388-99.

62. Frank MG, Thompson BM, Watkins LR, Maier SF. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. Brain, behavior, and immunity. 2012; 26(2): 337-45.

63. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. Psychopharmacology. 2016; 233: 1637-50.

64. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. Neurobiology of learning and memory. 2014; 112: 17-29.

65. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. Progress in neurobiology. 2009; 88(3): 184-202.

66. Kritas SK, Saggini A, Cerulli G, Caraffa A, Antinolfi P, Pantalone A, et al. Corticotropin-releasing hormone, microglia and mental disorders. International journal of immunopathology and pharmacology. 2014; 27(2): 163-7.

67. Wang W, Ji P, Riopelle RJ, Dow KE. Functional expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor 1 in cultured rat microglia. Journal of neurochemistry. 2002; 80(2): 287-94.

68. Schramm E, Waisman A. Microglia as central protagonists in the chronic stress response. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation. 2022; 9(6): e200023.

69. Chantong B, Kratschmar DV, Nashev LG, Balazs Z, Odermatt A. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors differentially regulate NF-kappaB activity and pro-inflammatory cytokine production in murine BV-2 microglial cells. Journal of neuroinflammation. 2012; 9: 1-14.

70. Tanaka J, Fujita H, Matsuda S, Toku K, Sakanaka M, Maeda N. Glucocorticoid-and mineralocorticoid receptors in microglial cells: The two receptors mediate differential effects of corticosteroids. Glia. 1997; 20(1): 23-37.

71. Carrillo-de Sauvage MÁ, Maatouk L, Arnoux I, Pasco M, Sanz Diez A, Delahaye M, et al. Potent and multiple regulatory actions of microglial glucocorticoid receptors during CNS inflammation. Cell Death & Differentiation. 2013; 20(11): 1546-57.

72. Nair A, Bonneau RH. Stress-induced elevation of glucocorticoids increases microglia proliferation through NMDA receptor activation. Journal of neuroimmunology. 2006; 171(1-2): 72-85.

73. Wang H, He Y, Sun Z, Ren S, Liu M, Wang G, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. Journal of neuroinflammation. 2022; 19(1): 132.

74. Zhu H, Guan A, Liu J, Peng L, Zhang Z, Wang S. Noteworthy perspectives on microglia in neuropsychiatric disorders. Journal of Neuroinflammation. 2023; 20(1): 223.

75. Hartmann S-M, Heider J, Wüst R, Fallgatter AJ, Volkmer H. Microglia-neuron interactions in schizophrenia. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2024; 18: 1345349.

76. Rodriguez JI, Kern JK. Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. Neuron glia biology. 2011; 7(2-4): 205-13.

77. Sun Y, Qu Y, Zhu J. The relationship between inflammation and post-traumatic stress disorder. Frontiers in Psychiatry. 2021; 12: 707543.

78. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. Psychiatry and clinical neurosciences. 2019; 73(4): 143-53.

79. Lee D-H, Lee J-Y, Hong D-Y, Lee E-C, Park S-W, Lee M-R, et al. Neuroinflammation in post-traumatic stress disorder. Biomedicines. 2022; 10(5): 953.

80. Salari S, Bagheri M. Advancements and Challenges in Preclinical Study Models of Neurodegenerative Brain Diseases: Alzheimer's and Parkinson's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(4): 81-96.

81. Loane DJ, Kumar A. Microglia in the TBI

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

brain: the good, the bad, and the dysregulated. Experimental neurology. 2016; 275: 316-27.

82. Al-Onaizi M, Al-Khalifah A, Qasem D, ElAli A. Role of microglia in modulating adult neurogenesis in health and neurodegeneration. International journal of molecular sciences. 2020; 21(18): 6875.

83. Justice NJ, Huang L, Tian J-B, Cole A, Pruski M, Hunt AJ, et al. Posttraumatic stress disorder-like induction elevates β-amyloid levels, which directly activates corticotropin-releasing factor neurons to exacerbate stress responses. Journal of Neuroscience. 2015; 35(6): 2612-23.

84. De Kloet C, Vermetten E, Geuze E, Lentjes E, Heijnen C, Stalla G, et al. Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder. Progress in brain research. 2007; 167: 287-91.

85. Dieter JN, Engel SD. Traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: comorbid consequences of war. Neuroscience insights. 2019; 14: 1179069519892933.

86. Bahraini NH, Breshears RE, Hernández TD, Schneider AL, Forster JE, Brenner LA. Traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder. Psychiatric Clinics. 2014; 37(1): 55-75.

87. Kim TD, Lee S, Yoon S. Inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of potential correlates of PTSD with a neurological perspective. Antioxidants. 2020; 9(2): 107.

88. Kim Y-K, Amidfar M, Won E. A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. Progress in Neuro-psychopharmacology and biological Psychiatry. 2019; 91: 103-12.

89. Brás JP, Bravo J, Freitas J, Barbosa MA, Santos SG, Summavielle T, et al. TNF-alpha-induced microglia activation requires miR-342: impact on NF-kB signaling and neurotoxicity. Cell death & disease. 2020; 11(6): 415.

90. Gessi S, Borea PA, Bencivenni S, Fazzi D, Varani K, Merighi S. The activation of μ-opioid receptor potentiates LPS-induced NF-kB promoting an inflammatory phenotype in microglia. FEBS letters. 2016; 590(17): 2813-26.

91. Rhie SJ, Jung E-Y, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. Journal of exercise rehabilitation. 2020; 16(1): 2.

92. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2009; 12(4): 561-78.

93. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013; 246: 199-229.

94. Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczko B. Molecular biomarkers and their implications for the early diagnosis of selected neurodegenerative diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(9): 4610.

95. Wang W, Wang R, Xu J, Qin X, Jiang H, Khalid A, et al. Minocycline attenuates stress-induced behavioral changes via its anti-inflammatory effects in an animal model of post-traumatic stress disorder. Frontiers in psychiatry. 2018; 9: 558.

96. Gerges MA, Abdel-Kareem AO, El-Nimr SA, Abd-Elhamid N, Metwally WS. An Overview about Nuclear Factor Kappa B. NeuroQuantology. 2022; 20(11): 8259.

97. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. Signal transduction and targeted therapy. 2017; 2(1): 1-9.

98. Al-Hasnawi HNG, Pouresmaeil V, Davoodi-Dehaghani F, Rahban S, Pouresmaeil A, Homayouni Tabrizi M. Synthesis folate-linked chitosan-coated quetiapine/BSA nano-carriers as the efficient targeted anti-cancer drug delivery system. Molecular Biotechnology. 2024; 66(9): 2297-307.

99. Valenza M, Facchinetti R, Torazza C, Ciarla C, Bronzuoli MR, Balbi M, et al. Molecular signatures of astrocytes and microglia maladaptive responses to acute stress are rescued by a single administration of ketamine in a rodent model of PTSD. Translational Psychiatry. 2024; 14(1): 209.

100. Gupta S, Guleria RS. Involvement of nuclear factor-κB in inflammation and neuronal plasticity associated with post-traumatic stress disorder. Cells. 2022; 11(13): 2034.

101. Pace TW, Wingenfeld K, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim CM. Increased peripheral NF-κB pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder. Brain, behavior, and immunity. 2012; 26(1): 13-7.

102. Jones ME, Lebonville CL, Barrus D, Lysle DT. The role of brain interleukin-1 in stress-enhanced fear learning.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]

Neuropsychopharmacology. 2015; 40(5): 1289-96.

103. Jones ME, Lebonville CL, Paniccia JE, Balentine ME, Reissner KJ, Lysle DT. Hippocampal interleukin-1 mediates stress-enhanced fear learning: A potential role for astrocyte-derived interleukin-1β. Brain, Behavior, and Immunity. 2018; 67: 355-63.

104. Torres-Rodríguez O, Rivera-Escobales Y, Castillo-Ocampo Y, Velazquez B, Colón M, Porter JT. Purinergic P2X7 receptor-mediated inflammation precedes PTSD-related behaviors in rats. Brain, behavior, and immunity. 2023; 110: 107-18.

105. Lai S, Wu G, Jiang Z. Glycyrrhizin treatment facilitates extinction of conditioned fear responses after a single prolonged stress exposure in rats. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018; 45(6): 2529-39.

106. Wang S-C, Lin C-C, Chen C-C, Tzeng N-S, Liu Y-P. Effects of oxytocin on fear memory and neuroinflammation in a rodent model of posttraumatic stress disorder. International journal of molecular sciences. 2018; 19(12): 3848.

107. Xu X, Yin D, Ren H, Gao W, Li F, Sun D, et al. Selective NLRP3 inflammasome inhibitor reduces neuroinflammation and improves long-term neurological outcomes in a murine model of traumatic brain injury. Neurobiology of disease. 2018; 117: 15-27.

108. Nagarajan N, Jones BW, West PJ, Marc R, Capecchi M. Corticostriatal circuit defects in Hoxb8 mutant mice. Molecular psychiatry. 2018; 23(9): 1868-77.

109. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. The Lancet Psychiatry. 2015; 2(11): 1002-12.

110. Yang J-J, Jiang W. Immune biomarkers alterations in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. Journal of affective disorders. 2020; 268: 39-46.

111. Kühn S, Gallinat J. Gray matter correlates of posttraumatic stress disorder: a quantitative meta-analysis. Biological psychiatry. 2013; 73(1): 70-4.

112. Brisch R, Wojtylak S, Saniotis A, Steiner J, Gos T, Kumaratilake J, et al. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2022: 1-17.

113. Bernstein H-G, Steiner J, Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. Expert review of neurotherapeutics. 2009; 9(7): 1059-71.

114. Rahimian R, Wakid M, O'Leary LA, Mechawar N. The emerging tale of microglia in psychiatric disorders. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021; 131: 1-29.

115. Rohan Walker F, Nilsson M, Jones K. Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. Current drug targets. 2013; 14(11): 1262-76.

116. Hinwood M, Tynan RJ, Charnley JL, Beynon SB, Day TA, Walker FR. Chronic stress induced remodeling of the prefrontal cortex: structural re-organization of microglia and the inhibitory effect of minocycline. Cerebral cortex. 2013; 23(8): 1784-97.

117. Sun R, Zhang Z, Lei Y, Liu Y, Lu Ce, Rong H, et al. Hippocampal activation of microglia may underlie the shared neurobiology of comorbid posttraumatic stress disorder and chronic pain. Molecular pain. 2016; 12: 1744806916679166.

118. Li S, Liao Y, Dong Y, Li X, Li J, Cheng Y, et al. Microglial deletion and inhibition alleviate behavior of post-traumatic stress disorder in mice. Journal of neuroinflammation. 2021; 18: 1-14.

119. Torres-Rodriguez O, Ortiz-Nazario E, Rivera-Escobales Y, Velazquez B, Colón M, Porter JT. Sex-dependent effects of microglial reduction on impaired fear extinction induced by single prolonged stress. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2023; 16: 1014767.

120. Kobayashi K, Imagama S, Ohgomori T, Hirano K, Uchimura K, Sakamoto K, et al. Minocycline selectively inhibits M1 polarization of microglia. Cell death & disease. 2013; 4(3): e525-e.

121. Han Y-Y, Jin K, Pan Q-S, Li B, Wu Z-Q, Gan L, et al. Microglial activation in the dorsal striatum participates in anxiety-like behavior in Cyld knockout mice. Brain, behavior, and immunity. 2020; 89: 326-38.

122. McCullumsmith RE, Hammond JH, Shan D, Meador-Woodruff JH. Postmortem brain: an underutilized substrate for studying severe mental illness. Neuropsychopharmacology. 2014; 39(1): 65-87.

123. Mondelli V, Vernon AC, Turkheimer F, Dazzan P, Pariante CM. Brain microglia in psychiatric disorders. The Lancet Psychiatry. 2017; 4(7): 563-72.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61882/shefa.13.4.112]