

بررسی اثر الگوهای تنفسی بر بیان فاکتورهای التهابی و افزایش پاسخدهی مجاری هوایی در موش صحرایی

محمد رضا رئوفی^{۱*}، فاطمه ایلکا^۱، سید مهدی اسلامی بهروزی^۱، سعید پژوهان^۱، محیا محمدی^۱، گلنار افتخاری^۱، علیرضا مانی^۱، سهراب حاجی زاده^{۱*}

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

چکیده:

آسم یک بیماری تنفسی مزمن رایج با تنگ شدن برگشت‌پذیر راه‌های هوایی است. شواهد نشان می‌دهد الگوی تنفسی می‌تواند در افزایش مقاومت و تغییر ساختار مجاری هوایی نقش داشته باشد و عضله غیر طبیعی نیز باعث ایجاد افزایش پاسخدهی مجاری هوایی و التهاب می‌شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر الگوهای تنفسی بر مقاومت، پاسخدهی مجاری هوایی به متاکولین و میزان بیان IL-8 و TNF- α در بافت شش موش صحرایی است. سه الگوی تنفسی مختلف شامل الگویی با حجم و تعداد تنفس ثابت، الگوی تنفسی سالم و الگوی تنفسی آسمی بر سه گروه جداگانه حیوان از طریق ونتیلاتور اعمال شد. مقاومت مجاری هوایی پس از ۶۰ دقیقه تهویه و پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای ۱، ۴ و ۱۶ $\mu\text{g/kg}$ متاکولین اندازه‌گیری شد. پس از تهویه، میزان بیان TNF- α و IL-8 در بافت شش با تکنیک real-time PCR بررسی شد. اختلاف معناداری در افزایش مقاومت مجاری هوایی بین سه گروه وجود داشت ($P < 0.05$)، هرچند تفاوت معناداری در بیان IL-8 و TNF- α بین سه گروه وجود نداشت ($P > 0.05$). اعمال الگوهای تنفسی مختلف با شرایط التهابی یکسان مجاری هوایی، می‌تواند باعث تغییر در مقاومت و پاسخدهی عضله صاف مجاری هوایی به متاکولین شود.

واژگان کلیدی: آسم، مقاومت مجاری هوایی، الگوی تنفس، التهاب مجاری هوایی

* نویسندگان مسئول (امتیاز و ارزش این مقاله برای هر دو نویسنده مسئول یکسان می‌باشد):

دکتر محمد رضا رئوفی، دکتر سهراب حاجی زاده، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، پل نصر، بزرگراه جلال آل‌احمد، تهران، ایران، پست‌های الکترونیک: hajizads@modares.ac.ir، raoufy@modares.ac.ir

مقدمه:

آسم یک بیماری تنفسی مزمن رایج با تنگ شدن برگشت‌پذیر راه‌های هوایی است [۱]. طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی، ۲۳۵ میلیون نفر در جهان از بیماری آسم رنج می‌برند و تقریباً ۲۵۰-۳۴۵ هزار نفر سالانه در اثر این بیماری می‌میرند [۲،۳]. بیشتر بیماران مبتلا به آسم به درمان‌های رایج (گلوکوکورتیکوئیدها) به‌خوبی پاسخ می‌دهند ولی حدود ۱۰٪ بیماران به درمان پاسخ نمی‌دهند [۴]. یافتن مکانیسم‌های ایجاد آسم، خصوصاً آسم غیرآتوپیک که کمتر به درمان‌های رایج پاسخ می‌دهد، می‌تواند نقش مهمی در کاهش شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری داشته باشد.

افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی (AHR)^۱، ناهنجاری فیزیولوژیک اختصاصی آسم است و توصیف کننده تنگی بیش از حد برونش در برابر عوامل آغازگر استنشاقی است که اثری بر راه‌های هوایی طبیعی ندارند. در گذشته منشا بروز انسداد و AHR در آسم را وجود التهاب در مجاری هوایی می‌دانستند. اما شواهد بالینی نشان داده است که میزان فاکتورهای التهابی در مجاری هوایی ارتباطی با میزان پاسخ‌دهی مجاری ندارد و در مواردی که با درمان، التهاب برطرف شده است همچنان AHR در مجاری هوایی وجود داشته است. از طرفی دیگر، امروزه مشخص شده است که سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی توانایی‌هایی بیشتر از انقباض دارند و می‌توانند فاکتورهای رشد، سیتوکین^۲، کیموکین^۳ و مولکول‌هایی تولید کنند که در تعامل با سلول‌های التهابی هستند. بنابراین، عضله صاف غیرطبیعی، بیشتر از اینکه متاثر از التهاب باشد، می‌تواند نقش شروع کننده پروسه التهابی را داشته باشد [۵-۱۰].

عوامل مختلفی از مدیاتورهای التهابی تا فاکتورهای غیر التهابی، مانند الگوی کشش عضله، می‌توانند باعث ایجاد عضله غیرطبیعی شوند. به دنبال آن، عضله غیر طبیعی باعث ایجاد AHR می‌گردد که آن نیز با قابلیت تولید فاکتورهای پیش التهابی می‌تواند در پروسه التهاب نقش داشته باشد [۱۰، ۷-۱۲].

نتایج مطالعات مختلف بر روی عضله صاف مجاری هوایی ایزوله نشان داده است که افزایش دامنه و فرکانس نوسان طول عضله باعث کاهش نیروی ایزومتریک عضله می‌شود [۱۳-۱۷]. همچنین، تنفس با حجم ثابت و اجتناب از تنفس عمیق باعث انسداد برگشت‌پذیر مجاری هوایی همانند افراد آسماتیک می‌شود. همچنین اعمال تهویه متغیر به حیوانات، نسبت به تهویه ثابت باعث کاهش فشار متوسط مجاری هوایی می‌شود [۱۸-۲۱]. بعلاوه، ایجاد انقباض در مجاری هوایی بدون وجود شرایط التهاب می‌تواند باعث تغییر ساختار در عضله صاف مجاری هوایی شود [۲۲]. با توجه به این شواهد، الگوی تنفس می‌تواند در افزایش مقاومت و تغییر ساختار مجاری هوایی نقش داشته باشد.

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر الگوهای تنفسی بر مقاومت، پاسخ‌دهی عضله صاف مجاری هوایی به متاکولین^۴ و میزان بیان IL-8 و TNF- α در بافت شش موش صحرایی است.

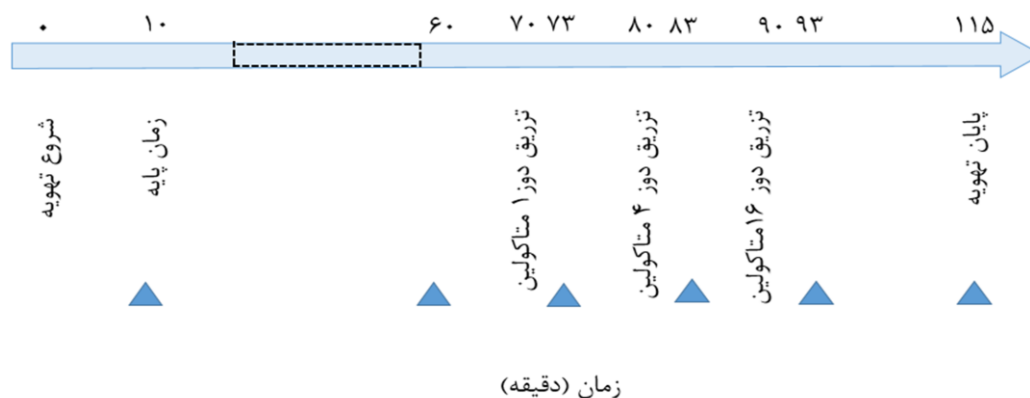
مواد و روش‌ها:

در این مطالعه از ۲۴ موش صحرایی سفید نر، نژاد Sprague-Dawley در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. اتاق نگهداری دارای تجهیزات کنترل نور، تهویه، سیستم گرمایی و سرمایی و ثبت دمای بیشینه و کمینه بود. شرایط نوری حیوانات بطور ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی رعایت می‌شد (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح). آب و غذا برای حیوانات بطور آزاد وجود داشت. رطوبت تابع شرایط رطوبتی هوای آزاد بود. پیش از شروع آزمایشات زمان لازم برای سازش حیوانات با محیط آزمایشگاه رعایت گردید.

کار با حیوانات بر اساس مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس انجام گرفت.

تهویه با سه الگوی مختلف شامل الگوی با حجم و تعداد تنفس ثابت (V)، الگوی تنفس سالم (H) و الگوی تنفس آسمی (A) به‌وسیله ونتیلاتور^۵ از طریق نرم‌افزار MATLAB بر ۳ گروه جداگانه حیوان اعمال شد.

¹ Airway Hyper Responsiveness² Cytokines³ Chemokines⁴ Metacholine⁵ Ventilator



شکل ۱- خط زمانی تهویه و تزریق متاکولین برای بررسی مقاومت و پاسخ‌دهی مجاری هوایی. نقاطی که با مثلث نشان داده شده‌اند، زمان‌های اندازه‌گیری مقاومت مجاری هوایی می‌باشند. واحد دوزهای متاکولین $\mu\text{g}/\text{kg}$ است.

صفاقی هر یک از دوزهای متاکولین (جهت بررسی افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی) و در پایان تهویه یعنی ۲۵ دقیقه بعد از تزریق دوز $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ متاکولین (برای بررسی اثر الگوی تنفس بر کاهش مقاومت مجاری هوایی پس از انقباض با متاکولین) بود تا اثر الگوی تنفس بر کاهش مقاومت مجاری هوایی پس از انقباض مجاری هوایی بررسی شود (شکل ۱).

برای بررسی بیان $\text{TNF-}\alpha$ و IL-8 ، درحالی‌که حیوان همچنان تحت تهویه بود، لوب میانی شش راست حیوان جدا و در داخل نیتروژن مایع نگهداری شد. پس از آن استخراج RNA با استفاده از کیت محصول QIAGEN (Hilden, Germany)، مطابق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. برای از بین بردن DNA ژنومیک از DNase استفاده شد. جهت ساخت cDNA از RNA استخراج شده، ابتدا $1 \mu\text{g}$ از آن با random hexamer primer و ribonuclease free water مخلوط شد و در دمای 70°C درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه قرار گرفت. سپس در حضور deoxynucleoside triphosphates و آنزیم reverse transcriptase، reverse transcriptase inhibitor اضافه شد و مخلوط حاصل به مدت یک ساعت در دمای 42°C درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا RNA به cDNA تبدیل شود. تکنیک به‌کار رفته در این تحقیق real-time PCR بود که با این تکنیک میزان بیان mRNA ژن‌های مورد نظر با استفاده از رنگ SYBR Green، ارزیابی گردید. برای انجام real-time PCR، یک میکرولیتر از cDNA با 10 pmol از هر یک از پرایمرهای Forward و Reverse

حیوان با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین^۱ 10% ($100 \text{ mg}/\text{kg}$) و دیازپام^۲ 2% ($10 \text{ mg}/\text{kg}$) بیهوش گردید. برشی طولی به‌اندازه 2 سانتی‌متر در ناحیه گردن ایجاد گردید و بلافاصله پس از تراکتوستومی، حیوان به ونتیلاتور وصل شد. برای استمرار بیهوشی هر 40 دقیقه کتامین 10% ($30 \text{ mg}/\text{kg}$) به‌صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردید. برای فلج کردن عضلات اسکلتی حیوان، به‌صورت داخل صفاقی پیکرونیوم بروماید^۳ (دوز اولیه $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ و سپس هر 20 دقیقه $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$) استفاده شد. برای بررسی شرایط حیوان در طی تهویه، ECG همزمان حیوان نیز انجام می‌گرفت.

حدود 10 دقیقه اول برای پایدار شدن شرایط حیوان در نظر گرفته شد. تهویه به مدت 60 دقیقه بدون هیچ‌گونه مداخله‌ای صورت پذیرفت. سپس با فاصله 10 دقیقه متاکولین با دوزهای 1 ، 4 و $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ بصورت داخل صفاقی تزریق شد. در انتها مجدداً بدون هیچ مداخله‌ای به مدت 15 دقیقه تهویه ادامه یافت. مقاومت مجاری هوایی اندازه‌گیری شده در دقیقه 10 (زمان پایه)، به‌عنوان مقاومت اولیه در نظر گرفته شد و تغییرات مقاومت مجاری هوایی در طی زمان و پس از تزریق متاکولین نسبت به مقاومت اولیه محاسبه شد. زمان‌های اندازه‌گیری مقاومت مجاری هوایی به ترتیب شامل 60 دقیقه بعد از زمان پایه (جهت بررسی اثر الگوی تنفس بر مقاومت مجاری هوایی)، 3 دقیقه بعد از تزریق داخل

¹ Ketamine

² Diazepam

³ Pipecuronium Bromide

نام	جهت	توالی	محصول
Rat TNF- α	F	5'-CCGATTTGCCATTTTCATACC-3'	۲۱۳
	R	5'-AAGTAGACCTGCCCGGACTC-3'	
GROCINC-1 (rat equivalent of IL-8)	F	5'-CATTAATATTTAACGATGTGGATGCGTTTCA-3'	۷۶
	R	5'-CATTAATATTTAACGATGTGGATGCGTTTCA-3'	

شکل ۳ - توالی پرایمرهای استفاده شده برای انجام real-time PCR

هوایی نسبت به مقاومت اولیه ایجاد نشد و در تهویه با الگوی آسمی مقاومت مجاری هوایی نسبت به مقاومت اولیه تغییر چندانی نداشت. پس از تزریق متاکولین مقاومت مجاری هوایی افزایش یافت و در دوز ۱۶ g/kg، تفاوت معناداری در افزایش مقاومت مجاری هوایی دو به دو بین گروه‌ها وجود داشت ($P < 0.05$) در پایان تهویه همچنان مقاومت مجاری هوایی در تنفس ثابت بیشتر از دو گروه دیگر بود و در گروه تنفس با الگوی آسمی مقاومت مجاری هوایی به کمتر از مقاومت اولیه برگشت. در مجموع اختلاف معناداری بین افزایش مقاومت مجاری هوایی در بین سه گروه وجود داشت ($P < 0.05$).

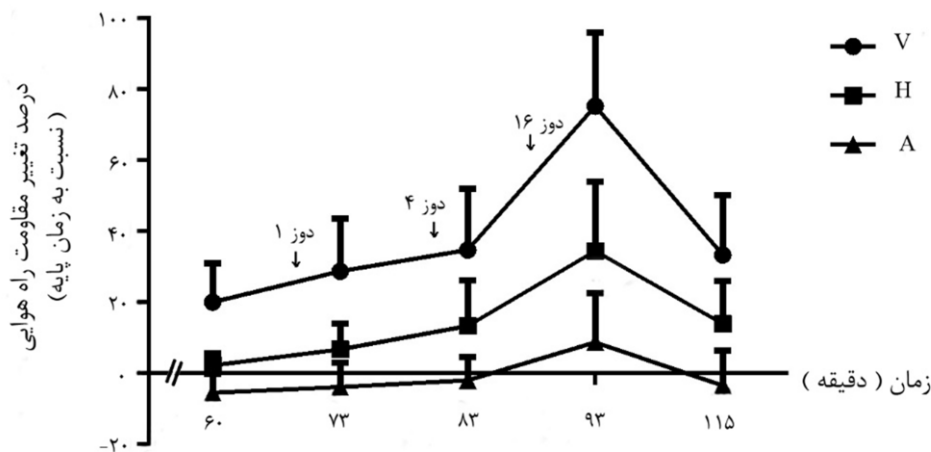
پس از پایان تهویه، میزان بیان TNF- α و IL-8 در لوب میانی ریه راست حیوان‌ها به روش real time PCR اندازه‌گیری شد. با توجه به شکل ۳، تفاوت معناداری در بیان TNF- α و IL-8 بین سه گروه وجود ندارد ($P < 0.05$).

مخلوط شد و به master mix دارای Taq polymerase، نوکلئوتید و یون (Mg^{++}) اضافه گردید. حجم نهایی مخلوط ۲۰ میکرولیتر بود که به دستگاه ترموسایکلر منتقل شد. بیان IL-8 و TNF- α با استفاده از پرایمرهای مربوطه بررسی گشت. توالی پرایمرهای استفاده شده برای انجام real-time PCR در شکل ۲ آمده است.

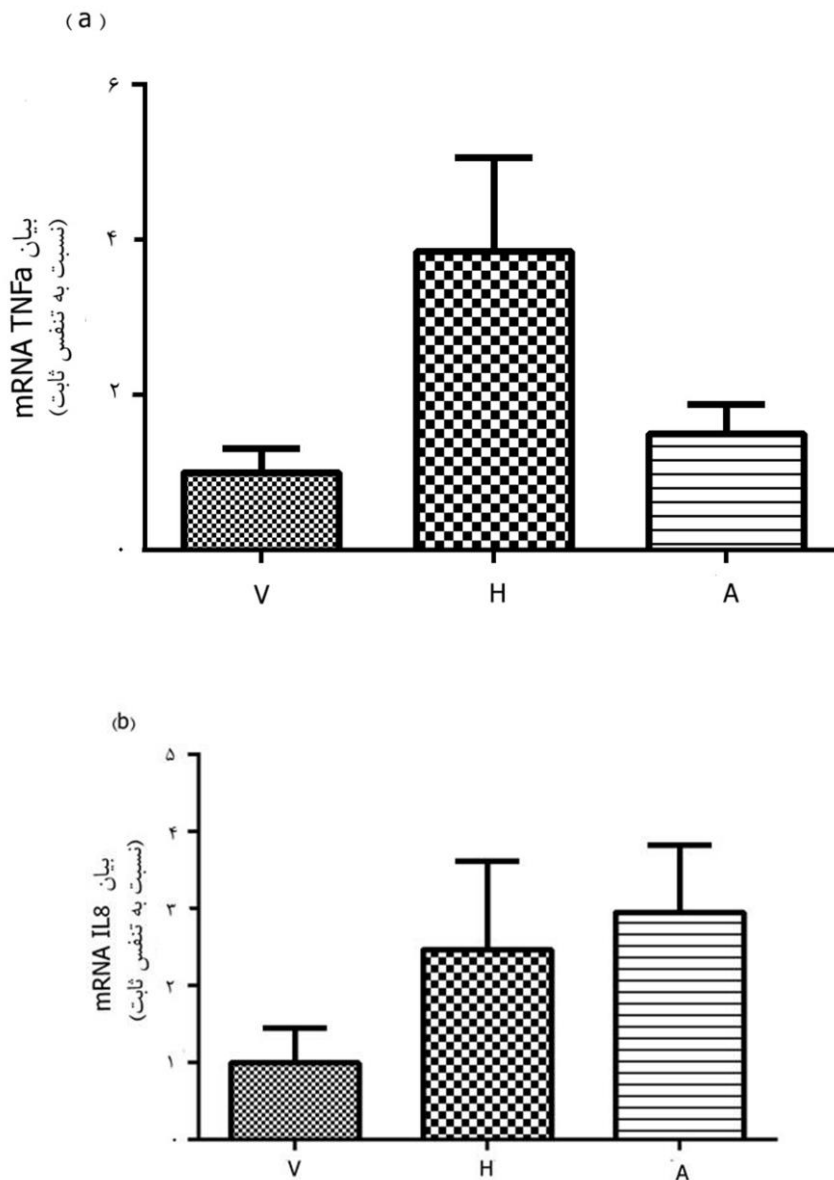
برای مقایسه مقاومت مجاری هوایی بین گروه‌های حیوانی از آنالیز واریانس دوطرفه و از آزمون Bonferroni برای تعیین گروه‌های دارای اختلاف استفاده شد. سطح معناداری p کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. مقادیر به دست آمده به صورت خطای استاندارد± میانگین گزارش گردید.

نتایج:

الگوی تنفس ثابت باعث افزایش مقاومت مجاری هوایی پس از ۶۰ دقیقه تهویه شد (شکل ۳). پس از ۶۰ دقیقه تهویه با الگوی سالم، تغییر چندانی در مقاومت مجاری



شکل ۲ - درصد تغییر مقاومت مجاری هوایی (نسبت به زمان پایه) در سه گروه مختلف. درصد تغییر مقاومت مجاری هوایی در ونتیلیسیون با الگوی ثابت (V)، آسمی (A) و سالم (H) در زمان‌های ۶۰ دقیقه بعد از زمان اولیه، ۳ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی هر یک از دوزهای ۱، ۴ و ۱۶ $\mu\text{g/kg}$ متاکولین و در پایان تهویه (۱۱۵ دقیقه). در دوز ۱۶ $\mu\text{g/kg}$ تفاوت معناداری در افزایش مقاومت مجاری هوایی بین سه گروه وجود دارد ($p < 0.05$).



شکل ۳. مقایسه بیان mRNA TNFα (a) و IL8 (b) در لوب میانی شش راست با روش real time PCR در سه گروه ونتیلاسیون ثابت (V)، آسمی (A) و سالم (H). اختلاف بین گروه‌ها معنادار نیست ($p > 0.05$).

بحث:

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تهویه حیوان با حجم و تعداد تنفس ثابت، در مقایسه با تهویه با الگوی تنفسی سالم و آسمی موجب افزایش بیشتری در مقاومت و پاسخ‌دهی مجاری هوایی به متاکولین می‌شود. هرچند تفاوت میان ژن‌های التهابی پس از اعمال سه نوع تنفس وجود نداشت.

در مطالعه‌ای Fredberg و همکاران [۱۳] نشان داده‌اند که اعمال نوسان ثابت به طول عضله منقبض سبب ایجاد حالت پایا در عضله می‌شود. اما تغییر در طول نوسان،

نیروی ایزومتریک را کاهش می‌دهد. نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که فقط غیرطبیعی بودن عضله علت تنگی مجاری هوایی نیست بلکه شرایطی مانند کاهش دامنه نوسان و عدم تنفس عمیق نیز سبب ایجاد شرایط آسماتیک می‌شود. اعمال نوسان در حالت‌های مختلف از نظر دامنه، فرکانس و مدت زمان به عضله صاف مجاری هوایی در شرایط ایزوله باعث کاهش نیروی ایزومتریک می‌شود و این کاهش وابسته به دامنه و مدت زمان نوسان است [۱۶]. همچنین، اگر افراد نرمال از انجام تنفس عمیق منع شوند و با حجمی ثابت در حد حجم جاری

منابع:

- 1) Fahy JV. Remodeling of the airway epithelium in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(10 Pt 2):S46-51.
- 2) World Health Organization. Asthma, Fact sheet No 307 [Internet]. Geneva: WHO; 2011 July [Cited 2013 Jan 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>
- 3) Lozano R, Naghavi M, Kyle F, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380(9859):2095-2128.
- 4) Douwes J, Gibson P, Peklanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57(7):643-648.
- 5) Tliba O, Amrani Y, Panettieri RA Jr. Is airway smooth muscle the "missing link" modulating airway inflammation in asthma? *Chest*. 2008; 133(1):236-242.
- 6) Camoretti-Mercado B. Targeting the airway smooth muscle for asthma treatment. *Translational Research*. 2009; 154(4):165-174.
- 7) Black JL, Rothw M. Intrinsic asthma: is it intrinsic to the smooth muscle?. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(7):962-965.
- 8) Hirst SJ. Regulation of airway smooth muscle cell immunomodulatory function: role in asthma. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2003;137(2-3):309-326.
- 9) Matsumoto H, Moir LM, Oliver BG, et al. Comparison of gel contraction mediated by airway smooth muscle cells from patients with and without asthma. *Thorax*. 2007;62(10):848-854.
- 10) Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyper-responsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. *Thorax*. 1998; 53(11):992-998.
- 11) Smith PG, Janiga KE, Bruce MC. Strain increases airway smooth muscle cell proliferation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1994;10(1):85-90.
- 12) An SS, Bai TR, Bates JH, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *European Respiratory Journal*. 2007;29(5):834-860.
- 13) Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, et al. Airway smooth muscle, tidal stretch and dynamically determined contractile state. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;156(6):1752-1759.
- 14) Shen X, Wu MF, Tepper RS, Gunst SJ. Mechanisms for the mechanical response of

تنفس کنند همانند بیماران آسمی دچار انسداد در مجاری هوایی می‌شوند که با انجام تنفس عمیق به حالت اولیه بر می‌گردد [۱۹،۱۸]. بعلاوه، اعمال دو نوع تهویه متغیر و ثابت به مدت یک ساعت نشان داد که فشار متوسط مجاری هوایی در حیواناتی که تهویه متغیر به آن‌ها اعمال شده بود، کمتر از گروهی بود که با تهویه ثابت تهویه شده بودند [۲۱]. یافته‌های این مطالعات با نتایج ما همخوانی دارد. از طرفی الگوی تنفس آسمی باعث کاهش مقاومت مجاری هوایی شده است و همچنین این الگوی تنفسی پاسخ‌دهی مجاری هوایی به متاکولین را نیز کاهش می‌دهد.

هر چند الگوی تنفسی باعث تغییر در مقاومت مجاری هوایی شد اما اختلاف معناداری در بیان فاکتورهای التهابی (IL-8، TNF- α) بین گروه‌ها وجود نداشت. در واقع در شرایط التهابی یکسان، تنها الگوی تنفس باعث تغییر مقاومت مجاری هوایی و افزایش پاسخ‌دهی به متاکولین شده است. در گروهی از بیماران آسمی استنشاق مایت^۱ و در گروه دیگر استنشاق متاکولین در سه نوبت با فاصله ۴۸ ساعت نشان داد که در هر دو گروه انقباض برونشی مشابهی ایجاد می‌شود. همچنین تغییر ساختار ایجاد شده در مجاری هوایی دو گروه اختلاف معناداری باهم نداشت. احتمالاً ایجاد انقباض در برونش بدون وجود التهاب نیز می‌تواند باعث تغییر ساختار مجاری هوایی در بیماران آسمی شود [۲۲]. این نتایج با یافته‌های بالینی که اخیراً گزارش شده است مطابقت دارد. در گذشته تصور بر این بود که تمامی شاخص‌های آسم نتیجه وقوع التهاب در مجاری هوایی است اما مطالعات صورت گرفته مشخص کرده است که میزان فاکتورهای التهابی دلیلی بر شدت آسم نمی‌باشد و التهاب مجاری هوایی ممکن است با افزایش پاسخ‌دهی مجاری همراه نباشد [۵،۴].

نتیجه‌گیری:

اعمال الگوی‌های تنفسی مختلف با شرایط التهابی یکسان مجاری هوایی می‌تواند باعث تغییر در مقاومت و پاسخ‌دهی عضله صاف مجاری هوایی به متاکولین شود، که نشان دهنده وجود مکانیسم‌هایی غیر از التهاب مانند الگوی تنفس بر ایجاد شرایط آسماتیک است.

^۱ Mite

- airway smooth muscle to length oscillation. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83(3):731-738.
- 15) Chan WL, Silberstein J, Hai CM. Mechanical strain memory in airway smooth muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2000;278(5):C895-904.
 - 16) Wang L, Pare PD, Peow CY. Effects of length oscillation on the subsequent force development in swine tracheal smooth muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2000; 88:2246-2250.
 - 17) Nobel P, Mcfawn P, Mitchel H. Responsiveness of the isolated airway during simulated deep inspirations: effect of airway smooth muscle stiffness and strain. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103:787-795.
 - 18) Skloot G, Permutt S, Toghias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96:2393-2403.
 - 19) Moore BJ, Verburgt LM, King GG, Paré PD. The effect of deep inspiration on methacholine dose response curves in normal subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;156(4 Pt 1):1278-1281.
 - 20) Warner DO, Gunst SJ. Limitation of maximal bronchoconstriction in living dogs. *American Review of Respiratory Disease*. 1992;145(3):553-560.
 - 21) Pillow JJ, Musk GC, McLean CM, et al. Variable ventilation improves ventilation and lung compliance in preterm lambs. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(8):1352-1359.
 - 22) Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(21):2006-2015.

The Effects of Breathing Patterns on Expression of Inflammatory Factors and Increasing Airway Responsiveness in the Rats

Mohammad Reza Raoufy^{1*}, Fatemeh Ilka¹, Sayyed Mahdi Eslami-Behroozi¹, Saeed Pazhoohan¹, Mahya Mohammadi¹, Golnar Eftekhari¹, Alireza Mani¹, Sohrab Hajizadeh^{1*}

1) Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract:

Asthma is a common chronic respiratory disease with reversible narrowing of the airways. Evidences suggest breathing patterns can involve in increasing airway resistance and airway remodeling. Also, the abnormal muscle may be the cause of airway hyper-responsiveness and inflammation. The aim of this study was to evaluate the effect of breathing patterns on resistance, airways responsiveness to methacholine and expression of IL-8 and TNF- α in lung tissues of the rats. Using ventilator, three different breathing patterns including ventilation with constant volume and respiratory rate, normal breathing pattern and asthma breathing pattern were induced in three separate groups of animals. Airway resistance was measured after 60 minute ventilation and after intra-peritoneal injection of 1, 4, and 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ methacholine. The expression of TNF- α and IL-8 levels in lung tissue were measured after ventilation by real-time PCR technique. There were significant increasing in airway resistance ($p < 0.05$), whereas there were no significant differences in TNF- α and IL-8 expression among the groups ($p > 0.05$). Applying different respiratory patterns in similar inflammatory conditions can cause changes in resistance and responsiveness of airway to methacholine.

Keywords: Asthma, Airway resistance, Breathing pattern, Airway inflammation

* Corresponding Author (These authors contributed equally to the manuscript):

Mohammad Reza Raoufy, MD PhD & Sohrab Hajezadeh, PhD. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. Emails: raoufy@modares.ac.ir & hajezads@modares.ac.ir