

# مروری بر تأثیر تمرینات ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

## خلاصه

### مقدمه

آسم یک بیماری التهابی مزمن است که با علائم تنفسی، انسداد متغیر راه هوایی، واکنش بیش از حد راه هوایی و التهاب راه هوایی مشخص می‌شود. برای بهبود این بیماری از تمرینات ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌توان استفاده کرد. در تحقیق حاضر مروری به تأثیر تمرینات ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم پرداخته شده است.

### روش کار

با استفاده از چندین پایگاه اطلاعاتی مشتمل Google Scholar، Web of Science، Science، Direct، Pubmed، Scopus و با استفاده از عناوین بیماری آسم و نام انواع آنها و اسامی مرتبط برای کلید واژه‌های بیماری آسم تا سال ۲۰۲۲ جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و پس از بررسی عناوین، چکیده‌ها و متون کامل غربالگری و مطالعات مناسب به تحقیق حاضر وارد شدند.

### نتیجه‌گیری

با تمرکز بر مطالعاتی که به نقش تأثیرات تمرینات ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم پرداختند می‌توان گفت که ورزش در این بیماران از طریق مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی توانسته است در کاهش اثرات مضر بیماری آسم ایفای نقش کند. به طوری که تمرینات منظم هوازی و تنفسی در بهبود این بیماری توصیه شده است. همچنین بافت ریه بیماران مبتلا به آسم به دلیل تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارد. به همین دلیل با در نظر گرفتن کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی افزایش آپوپتوز، ریزش سلول‌های اپیتلیال راه هوایی و کاهش بازسازی راه هوایی را شاهد خواهیم بود. لذا مطالعات به نقش مثبت مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماران مبتلا به آسم اشاره کرده‌اند.

### کلمات کلیدی

تمرینات ورزشی، بیماران مبتلا به آسم، ویتامین‌ها، ملاتونین، سلنیم، گلوکوتایون، سیستین، کوآنزیم Q10، چای سبز

پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

بهلول قربانیان<sup>۱\*</sup>

معرفت سیاه کوهیان<sup>۲</sup>

افشین رهبرقازی<sup>۳</sup>

محمدهادی اصغری<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید مدنی

آذربایجان، تبریز، ایران

<sup>۲</sup> استاد گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی،

اردبیل، ایران

<sup>۳</sup> دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل،

ایران

<sup>۴</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه شهید

مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

Email: b.gorbanian@gmail.com

## مقدمه

بیماری های مزمن تنفسی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته به لحاظ فراوانی و نیز تأثیرات اقتصادی به عنوان یک چالش بهداشت عمومی همیشه مورد بحث بوده است. در کشورهای در حال توسعه، به دلیل فقر و عدم دسترسی به خدمات بهداشتی شمار بیماران تنفسی در حال رشد بوده است؛ که این امر حتی برای اقلیت فقیر در کشورهای صنعتی نیاز صادق است. آسم یکی از شایع ترین بیماری های مزمن غیرواگیر است که یک بیماری التهابی مزمن راه هوایی می باشد و در نتیجه تعاملات پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می شود. تقریباً ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان از آسم رنج می برند و اعتقاد بر این است که تا سال ۲۰۲۵ این رقم به ۴۰۰ میلیون نفر خواهد رسید. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت سالانه ۲۵۰ هزار نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می دهند (۱، ۲). از ویژگی های اصلی آسم شامل پاسخ دهی بیش از حد راه هوایی به محرک ها و انسداد برگشت پذیر جریان هوا است (۳). علائم معمولی شامل علائم تنفسی (سرفه، تنگی نفس، دوره مکرر خس خس سینه، سفتی قفسه سینه)، انسداد تغییر پذیر راه هوایی، واکنش بیش از حد راه هوایی (AHR) و التهاب راه هوایی است که با قرار گرفتن در معرض عوامل محرک (مانند سرماخوردگی، تغییر فصل، عفونت ویروسی، ورزش، گرد و غبار و سایر آلرژن ها) تشدید می شود. برای تشخیص این بیماری از آزمایشات بالینی از جمله بیشینه میزان جریان بازدمی، اسپرومتری، ائوزینوفیلی در شمارش کامل خون، اشعه ایکس قفسه سینه، و آزمایش آلرژی استفاده می شود. انسداد گذرا راه هوایی، با کاهش حجم بازدمی اجباری پس از تمرین در یک ثانیه<sup>۲</sup> حداقل ۱۰ درصد از سطح پایه همراه است (۴). اگرچه داروهای ضد آسم استنشاقی در اکثر بیماران موثر است، اما داروهای مورد استفاده در آسم با عوارض جانبی همراه است. علاوه بر این، همه بزرگسالان مبتلا به آسم داروهای ضد آسم

خود را طبق تجویز مصرف نمی کنند. این امر به دلایل متعددی از فراموشی و عدم پایبندی به ترس از عوارض جانبی و هزینه ها اتفاق می افتد. این امر نیاز به استراتژی های درمانی غیرپزشکی در آسم را برجسته می کند. مطالعات در حال ظهور نشان می دهد که ورزش های منظم به طور مثال به مدت سه ماه با سه بار در هفته و افزایش پیشرونده بار کار تا ۴۰-۶۰ درصد از میزان حداکثری در یک زمان چهار دقیقه ای می تواند جایگزین یا مکمل درمان پزشکی آسم باشد. تمرینات ورزشی به عنوان یکی از اجزای مهم بازتوانی در بیماران مبتلا به آسم می باشد. تحقیقات عنوان کرده اند که فعالیت بدنی در مدیریت آسم نقش مهمی ایفا می کند و تنگی نفس را با تقویت عضلات تنفسی و کاهش بستری شدن در بیمارستان و مصرف داروها بهبود می بخشد (۵، ۶). متأسفانه در کشور ما به دلیل ترس از ایجاد تنگی نفس در بیماران مبتلا به آسم یک نگرش منفی به تمرینات ورزشی وجود دارد. این نگرش ها موجب غیرفعال شدن افراد و کاهش آمادگی قلبی تنفسی و جسمانی را به دنبال دارد (۷). همان طور که اشاره شد، آسم با دوره هایی از انسداد برگشت پذیر راه هوایی همراه با التهاب مزمن ریه ها مشخص می شود که در نهایت ممکن است به بازسازی دیواره راه هوایی منجر شود. نفوذ سلول های التهابی به مجاری هوایی منجر به تولید گونه های فعال اکسیژن و نیترژن می شود که در مقایسه با افراد سالم، استرس اکسیداتیو بیشتری را در ریه های افراد مبتلا به آسم ایجاد می کند. این استرس اکسیداتیو معمولاً با تعدادی از مکانیسم های دفاعی آنتی اکسیدانی که در ریه ها وجود دارد مقابله می شود. با این حال، در ریه های بیماران مبتلا به آسم، افزایش استرس اکسیداتیو و/یا کمبود در دفاع آنتی اکسیدانی ممکن است منجر به عدم تعادل شود که التهاب مزمن و آسیب بافتی را تشدید می کند. به دلیل اهمیت گونه های فعال اکسیژنی در تغییرات متعدد پاتوفیزیولوژیک در آسم، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و حساسیت و ترشحات در

<sup>2</sup> Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>)

<sup>1</sup> Peak expiratory flow rate (PEFR)

معمولاً بر اساس الگوی علائم، پاسخ به درمان در طول زمان و اسپیرومتری صورت میگیرد. این بیماری از نظر بالینی با توجه به دفعات علائم، حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه و بیشینه میزان جریان بازدمی طبقه بندی میشود. آسم را همچنین میتوان بر اساس آتوپیک (بیرونی) یا غیر آتوپیک (درونی) بودن عامل آن طبقه بندی کرد. که در اینجا آتویی اشاره به استعداد بروز واکنشهای حساسیت نوع ۱ اشاره دارد (۱۰، ۱۱). بیماری آسم را با توجه به سطح نشانه‌ها، محدودیت جریان هوا و تنوع عملکرد ریه به چهار دسته تقسیم می‌کنند. آسم با شدت متناوب (PEF یا FEV1  $\leq$  ۸۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1  $\leq$  ۲۰ درصد)، آسم خفیف پایدار (PEF یا FEV1  $\leq$  ۸۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1  $\leq$  ۲۰-۳۰ درصد)، آسم متوسط (PEF یا FEV1  $\leq$  ۶۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1  $<$  ۳۰ درصد)، آسم شدید (PEF یا FEV1  $\geq$  ۶۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1  $<$  ۳۰ درصد) (۱۲، ۱۳).

### سلول‌های دخیل در آسم

بیماری آسم به عنوان یک بیماری با ایمنی Th2 به عنوان یک بیماری با ناهمگونی بالینی پیچیده در نظر گرفته می‌شود. سلول‌های Th2 و سایتوکاین‌هایی که ترشح می‌کنند خصوصیت متمایزی از پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا به آسم آتوپیک است، با این حال جمعیت‌های دیگر سلول‌های T اجرایی نیز در ریه مشاهده شده‌اند. از این رو مکانیسم‌های مولکولی عامل پیشبرد آسیب اساسی در ریه، احتمالاً شامل مجموعه متفاوت تری از سایتوکاین‌هاست تا صرفاً خانواده Th2 کلاسیک. این امر نشان از دخالت مسیرهای ایمنی متفاوت در این بیماری دارد (۱۴، ۱۵). در بخش التهابی آسم بسیاری از سلول‌ها نقش دارند، از جمله ماست سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی گروه ۲ و سلول‌های اپیتلیال، و محصولات زیست شناختی آنها. این تنوع سلولی در ارتشاح التهاب نشان میدهد

راه‌های هوایی مشاهده شده است. علاوه بر این عدم تعادل در میزان ROS باعث محدودیت در جریان هوا و افزایش پاسخ‌های التهابی در این بیماران می‌شود (۸). در همین راستا هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش فیزیولوژیکی بیماری آسم و روش‌های توانبخشی در این بیماری بوسیله تمرینات ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.

### روش کار

جهت جستجو از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف Google Scholar، Science Direct، Web of Science، Pumbed، Scopus و با استفاده بیماری آسم و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی و تمرینات ورزشی بر این بیماری جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و سپس مقالات پس از بررسی عناوین، چکیده‌ها و متون کامل غربالگری شدند. در نهایت ۲۴۷ مطالعه مناسب به تحقیق حاضر وارد و بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۲ استفاده شده است. در زیر به نقش تمرینات ورزشی و انواع مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماری آسم پرداخته می‌شود.

### مروری بر منابع و بحث

#### ریشه یابی آسم

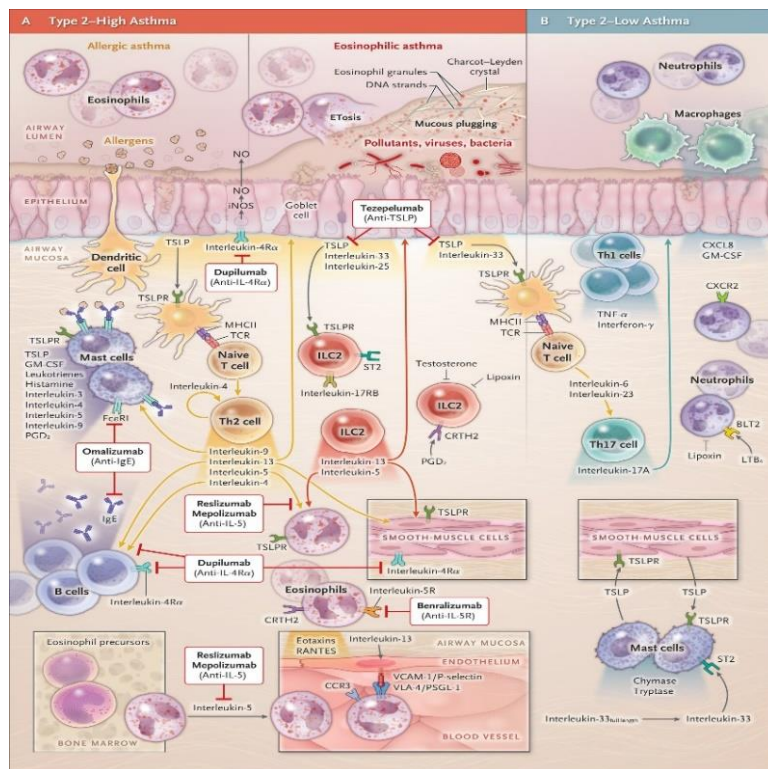
آسم برگرفته شده از واژه یونانی به معنی «آسما» یا «نفس نفس زدن»، یک بیماری التهابی رایج مزمن مجاری هوایی است. آسم یک بیماری ناهمگون همراه با تاثیر متقابل فاکتورهای ژنتیک و محیطی است. از جمله فاکتورهای دخیل در اتیولوژی آسم میتوان آتویی؛ فاکتورهای درونزاد؛ عفونت، رژیم غذایی، ژنتیک، آلودگی هوا، آلرژن‌ها و تماس شغلی را نام برد. فاکتورهای دیگری نیز در اتیولوژی آسم دخیل دانسته شده‌اند که عبارتند از سن پایین مادر، طول دوره تغذیه با شیر مادر، زودرس بودن و وزن کم در زمان تولد و عدم فعالیت؛ اما بعید است که در افزایش اخیر شیوع جهانی آسم دخالت داشته باشند (۹). تشخیص آن

<sup>2</sup> Intrinsic

<sup>1</sup> Atopy

هم در خون و هم در خلط مشاهده شده اند. علاوه بر این، سرکوب ائوزینوفیلها با فعالیت بیماری و پاسخ به درمان کورتیکواستروئید همراه است (۱۷). مشاهدات بافت شناسی ارتشاح التهابی نشان داده است که شامل سلولهای T (+CD4 و +CD8) ماست سلها، نوتروفیلها و ائوزینوفیلهاست (۱۶, ۱۸).

که جمعیت آسم ممکن است ناهمگن باشد. به ویژه، روشهای درمانی متعددی در آسم بتازگی در تلاش برای کنترل پاسخهای نوع Th2 متمرکز شده است. IL-4 و IL-5 در غشاهای مخاطی برونش بیان بالا دارند و IgE در سرم حضور دارد (۱۶). تغییرات بافت شناختی اپیتلیوم برونش شامل ادم، ضخیم شدن غشای زیرپایه و هیپرپلازی سلولهای گابلت، نشان دهنده افزایش فعالیت IL-13 است. ائوزینوفیلها اغلب



شکل ۱- التهاب راه هوایی در آسم شدید و اهداف درمانهای بیولوژیک (۱۹).

مکانسیم ایجاد بیماری آسم (AEC)<sup>۳</sup> دستگانه تنفسی تحتانی ممکن است اولین پاسخ دهندگان در ایجاد پاسخهای ایمنی باشند. این احتمال ابتدا در مطالعاتی که نشان می داد AECها ممکن است ارتشاح سلولهای ایمنی را به راههای هوایی در طی آسم تجربی کنترل کنند روشن گردید (۲۰-۲۲). نوع آنتی ژن، در ترکیب با عوامل محیطی و زمینه ژنتیکی، بر انتشار مجموعه ای از سایتوکاینها اثر میگذارد که منجر به شروع و یا انتشار فرایندهای التهابی نوع ۲ توسط سلولهای ذاتی و لنفوئیدی

### مکانسیم ایجاد بیماری آسم

اولین مکانسیم در ایجاد بیماریهای مجاری هوایی مانند آسم، تعیین پاسخ دهندههای اولیه به محرکهای استنشاقی بیماری است. سلولهای دندریتی<sup>۱</sup> مجاری هوایی نقش مهمی در حفظ هموستاز ایمنی دارند و نقص در عملکرد سلولهای دندریتی در پاسخ به مواجهه با حساسیت زها یا عفونت ویروسی منجر به آسم می شود. با این حال، در مورد پاسخهای ایمنی ذاتی<sup>۲</sup> سلولهای اپیتلیالی مجاری هوایی

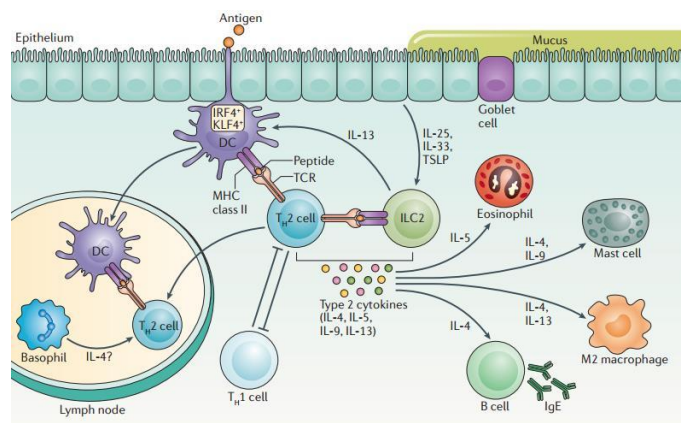
<sup>3</sup> Airway epithelial cells

<sup>1</sup> Dendritic cells

<sup>2</sup> Innate immunity

می‌شود. در اثر محرک‌های محیطی بر سلول‌های اپیتلیالی، سایتوکاین‌های مشتق از اپیتلیال مانند IL-33، IL-25 و TSLP باعث آغاز پاسخ‌های ایمنی نوع ۲ یا تقویت التهاب موجود نوع ۲ می‌شوند. این واسطه‌های بالادست سلول‌های ذاتی را تحریک به تولید سایتوکاین‌های نوع ۲ کرده و همچنین به شروع و قطبی سازی سلول‌های T بکر به سلول‌های Th2+CD4 کمک می‌کنند (۲۲، ۲۳). زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های Th بر اساس پاسخ‌های ایمنی مرتبط با سایتوکاین‌های خاص و واسطه‌های التهابی خاص در هر زیر مجموعه طبقه بندی می‌شوند. در میان نقش‌های دیگری که سلول‌های Th2 دارد، این سلول‌ها تکثیر سلول‌های B و پس از آن تولید آنتی بادی تحت تأثیر تعویض ایزوتیپ را القاء می‌کند، و منجر به افزایش سطح IgE در گردش می‌شود. بنابراین، Ige بیومارکر کلیدی پایین دست فعال شدن سلول‌های Th2 است. Ige با تمایل اتصال بالابا گیرنده Ige (FcεRI) بر روی بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها متصل می‌شود و اتصالات عرضی Ige روی این سلول‌ها منجر به فعال شدن سلولی و دگرانولاسیون چندین واسطه التهابی می‌شود. این واسطه‌های التهابی شامل هیستامین، پروستاگلاندین و دیگر سایتوکاین‌های التهابی (به عنوان مثال، IL-4، IL-5، IL-13) بوده، در نتیجه پاسخ نوع ۲ را تقویت می‌کنند. در راه‌های هوایی پایین تر، این محیط‌های التهابی نوع ۲ منجر به ائوزینوفیلیا، تولید مخاط و انقباض عضله صاف می‌شوند. این فرایندهای مهم، عملکردهای حفاظتی مهم سیستم ایمنی بدن برای از بین بردن عفونت‌های

انگلی هستند، اما در پاسخ به آنتی ژن‌ها یا آلرژن‌های بی ضرر آسیب زا بوده، منجر به آلرژی می‌شود. همه رویدادهای فوق شرایط را برای بروز علائم این بیماری فراهم می‌کند (۲۴). سلول‌های ماهیچه صاف راه هوایی (ASMCs) در پاتوژنز التهاب راه هوایی نقش دارند. تصور می‌شود که عفونت‌های ویروسی ممکن است از طریق افزایش تولید اینترفرون‌ها و فاکتور نکروز تومور آلفا (IFNs/TNF-a) پاسخ آسمی را در راه هوایی تسریع کنند. افزایش سطح مولکول‌های پیش التهابی توسط ASMCها تولید شد، بیان GR-b افزایش یافت و افزایش انقباض از طریق تولید پروتئین تنظیم کننده کلسیم CD38 مشاهده شد (۲۵). سلول‌های ماهیچه صاف راه هوایی از بیماران مبتلا به آسم شدید نیز بر اساس سطوح اندازه گیری شده بیان سیتوکین پس از پیش درمانی با دکزامتازون و تحریک با TNF-a در مقایسه با افراد مبتلا به آسم غیر شدید، به کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهند. این ممکن است از طریق فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن P38 (MAPK) ناشی از TNF-a رخ دهد که رونویسی ژن ضد التهابی را مهار می‌کند (۲۶). استرس اکسیداتیو در طول التهاب راه هوایی، گسترش، فعال سازی، جذب و عملکرد این سلول‌های تنظیم کننده ایمنی را تنظیم می‌کند. تنظیم افتراقی توسط زیرمجموعه‌های تولید کننده اکسید نیتریک یا سوپراکسید این سلول‌های میلوئید نابالغ به تعادل سرکوب سیستم ایمنی و تشدید واکنش بیش از حد راه هوایی کمک می‌کند (۲۷).



شکل ۲- طرحی از رویدادها و سلول‌هایی که در بیماری آسم نقش ایفا می‌کنند (۱۵).

### نقش فعالیت های ورزش در آسم

ورزش نقش موثری در این بیماری آسم ایفا می کند. به طوری که شرکت در ورزش مداوم برای کنترل سلامت، افزایش سطح انرژی و کاهش در پیشرفت بیماری های مزمن امری ضروری به نظر می رسد. ورزش منظم، پتانسیل درمان مبتلایان به آسم را با افزایش ظرفیت تنفس، کمک به قلب و ریه های شما برای دریافت خون غنی از اکسیژن بیشتر، افزایش استقامت، کاهش التهاب در راه های هوایی و افزایش سلامت ریه را امکان پذیر می سازد (۲۸). برنامه های ورزشی بخش عمده توانبخشی ریه را تشکیل می دهند. بسیاری از مطالعات از تأثیر برنامه های ورزشی بر روی بیماران با کاهش نیاز به گشاد شدن های ریوی، کاهش تنگی نفس و سایر علائم تنفسی همراه با دوره بستری در بیمارستان از طریق تقویت عضلات تنفسی حمایت می کنند (۲۹). بازتوانی ورزشی در بیماران مبتلا به آسم در درمانگاه های مخصوص انجام می شود و طول آن ۳ هفته تا ۶ ماه می باشد. در سال ۱۸۸۲ اولین بار احتمال مفید بودن فعالیت ورزشی در کنترل آسم توسط Henry hide salter مطرح شد (۳۰).

بسیاری از ورزشکاران مبتلا به آسم هستند و با کنترل خوب بیماری خود، می توانند در مسابقات با عملکرد در سطوح بالا شرکت کنند. برخلاف ساختار و عملکرد قلب، که می توان با تمرینات ورزشی تغییر داد، ریه ها و سیستم تنفسی با تمرینات بدنی منظم تغییرات قابل توجهی نشان نمی دهند، به جز بازسازی راه هوایی که در برخی از ورزشکاران مشاهده می شود (۳۱-۳۳). برنامه های ورزشی برای بیماران مبتلا به آسم با هدف بهبود آمادگی جسمانی، هماهنگی عصبی عضلانی و اعتماد به نفس طراحی شده است. افراد مبتلا به آسم پاسخ منحصر به فردی به فعالیت بدنی دارند. از یک طرف، ورزش می تواند باعث افزایش مقاومت راه های هوایی شود که منجر به آسم ناشی از ورزش می شود. از سوی دیگر، فعالیت بدنی منظم و شرکت در ورزش منجر به مدیریت مفید

در این بیماری شود. یک مکانیسم احتمالی این است که افزایش فعالیت بدنی منظم با شدت کافی موجب افزایش آمادگی هوازی و تهویه ای می شود و در نتیجه تهویه دقیقه ای را در طول تمرینات خفیف و متوسط کاهش می دهد. در نتیجه تنگی نفس و احتمال تحریک آسم ناشی از ورزش هر دو کاهش می یابد (۳۴). تمرین ورزشی همچنین ممکن است از طریق مکانیسم های دیگری از جمله تقویت عضلات تنفسی، احساس تنگی نفس را کاهش دهد. مطالعات نشان داده اند که پاسخ افراد مبتلا به آسم به تمرینات هوازی مشابه افراد سالم می باشد که دلیل آن به افزایش آمادگی قلبی تنفسی بر میگردد. تنگی نفس یا برخی عوامل غیر قلبی دیگر نیز ممکن است قبل از رسیدن به حداکثر ضربان قلب واقعی، آزمایشات پایه را خاتمه بدهند. ضربان قلب بالاتر پس از تمرین بدنی ممکن است نشان دهنده توانایی آزمودنی ها برای ورزش طولانی تر باشد (۳۵، ۳۶). همچنین ورزش یک محرک رایج برای انقباض برونش است که منجر به علائم آسم در بیماران مبتلا به آسم مداوم می شود که در ابتدا به اندازه کافی کنترل نمی شود. بروز علائم آسم با شروع ورزش باید به بیماران مبتلا به آسم هشدار داده شود که کنترل پایه ممکن است بهینه نباشد و ممکن است به مدیریت کنترلی بهبود یافته نیاز باشد. علائم برونکواسپاسم ناشی از ورزش در حین یا فقط بعد از ورزش رخ می دهد. تهویه با ورزش افزایش می یابد که منجر به خشک شدن مخاط راه هوایی، انتشار واسطه های التهابی (لکوترین، هیستامین، IL-8) و هجوم ائوزینوفیل می شود (۳۷، ۳۸).

اصطلاحات "آسم ناشی از ورزش" (EIA) و "انقباض برونش ناشی از ورزش" (EIB) اغلب به جای یکدیگر استفاده می شوند. توافق عمومی بین آکادمی آلرژی، آسم و ایمونولوژی آمریکا (AAAAI)، کالج آمریکایی آلرژی، آسم و ایمونولوژی (ACAAI) و شورای مشترک آلرژی، آسم و ایمنی شناسی (JCAAI) از اصطلاح EIB با آسم برای

<sup>2</sup> American College of Allergy

<sup>1</sup> American Academy of Allergy

انقباض برونش ناشی از ورزش (EIB) با علائم بالینی آسم و "EIB بدون آسم" برای انسداد حاد جریان هوا بدون علائم آسم استفاده کردند (۳۹). گروه کاری مشترک آکادمی آلرژی و ایمونولوژی بالینی اروپا و انجمن تنفسی اروپا EIA را به عنوان علائم آسم که پس از ورزش سنگین رخ می‌دهد تعریف کرد، در حالی که EIB نشان دهنده کاهش عملکرد ریه پس از ورزش می‌باشد، که در یک تست ورزش استاندارد دیده می‌شود (۴۰). به طوری که سازمان جهانی پیشگیری از آسم<sup>۱</sup> (GINA) توصیه می‌کند که مبتلایان به آسم باید در فعالیت بدنی منظم شرکت کنند، زیرا ثابت شده است که این امر وضعیت کلی سلامت، کیفیت زندگی، و شدت بیماری و علائم و حتی سطح کنترل آسم را بهبود می‌بخشد. آزمون ۶ دقیقه پیاده روی (6MWT) یک تست ساده، قابل تحمل و به طور گسترده مورد استفاده برای ارزیابی ظرفیت بدنی در میان بیماران مبتلا به اختلالات تنفسی مزمن یا سایر اختلالات است. به طوری که در مطالعه جورجوپولو و همکاران (۲۰۲۲) که با گروه‌های آزمودنی مردان و زنان انجام پذیرفت تمرینات پیاده روی شش دقیقه ای تأثیر مثبتی بر عملکرد ریه در بیماران مبتلا به آسم گزارش شده است (۴۱). آسم ناشی از ورزش را می‌توان با پیش‌درمانی با تعدادی از داروها از جمله بتا آگونیست‌ها، کرومونها<sup>۲</sup> و آنتاگونیست‌های لکوترین پیشگیری کرد یا کاهش داد. با وجود این، ترس از ایجاد یک دوره تنگی نفس، بسیاری از بیماران مبتلا به آسم را از شرکت در فعالیت بدنی باز می‌دارد (۳۴). ورزشکاران استقامتی، به ویژه شناگران و اسکی بازان، شیوع بیشتری از آسم، AHR و EIB دارند. ایجاد این شکل از آسم با مواجهه شدید و طولانی مدت با انواع مختلف محرک‌های راه هوایی و در ورزشکاران حساس به آلرژن‌ها در ارتباط است (۴۲، ۴۳).

ورزش را تجربه می‌کنند (۴۴، ۴۵). انقباض برونش ناشی از ورزش همچنین می‌تواند در افراد (۲۰-۱۰ درصد) بدون هیچ گونه ویژگی بالینی دیگری از آسم رخ دهد (۴۶). انقباض برونش ناشی از ورزش (EIB) در ۴۰ تا ۹۰ درصد کودکان مبتلا به آسم وجود دارد. بسیاری از مبتلایان به آسم علائم تنفسی آزاردهنده ای مانند تنگی نفس یا تنگی قفسه سینه را در طول ورزش تجربه می‌کنند (۴۷، ۴۸). مبتلایان به آسم سطح تحمل پایین ورزش را با عوامل مختلفی از جمله میزان انسداد راه هوایی در حالت استراحت، کاهش ظرفیت تهویه، احساس بیشتر تنگی نفس و EIB مرتبط دانسته اند (۴۹). مطالعات نشان داده اند که تمرینات ورزشی ترکیبی (مقاومتی و هوازی) باعث بهبود آمادگی قلبی تنفسی و قدرت عضلانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به آسم می‌شود. در حالی که پاسخ فیزیولوژیک به ورزش معمولاً منجر به اتساع نایژه خفیف می‌شود، در مطالعات مبتنی بر جمعیت، افراد بدون تشخیص آسم نیز ممکن است از EIB رنج ببرند. حداقل ۵-۸ دقیقه تلاش مداوم با شدت بالا برای ایجاد یک پاسخ منقبض کننده برونش ناشی از ورزش مورد نیاز است. EIB معمولاً ۲-۱۰ دقیقه پس از ورزش سنگین مشاهده می‌شود. EIB در کودکان در طول تمرین کمتر از حد اکثر رخ داد، نه بعد از آن (۵۰، ۵۱).

<sup>3</sup> monocyte chemoattractant protein 1

<sup>4</sup> keratinocyte chemoattractant protein

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma (GINA)

<sup>2</sup> chromones

باعث اتساع برونش شود که هر دو نقش اصلی را در تنظیم کالیبر راه هوایی ایفا می کنند. اختلالات عصبی ممکن است به پاتوژنز AHR کمک کند (۵۷-۵۵).

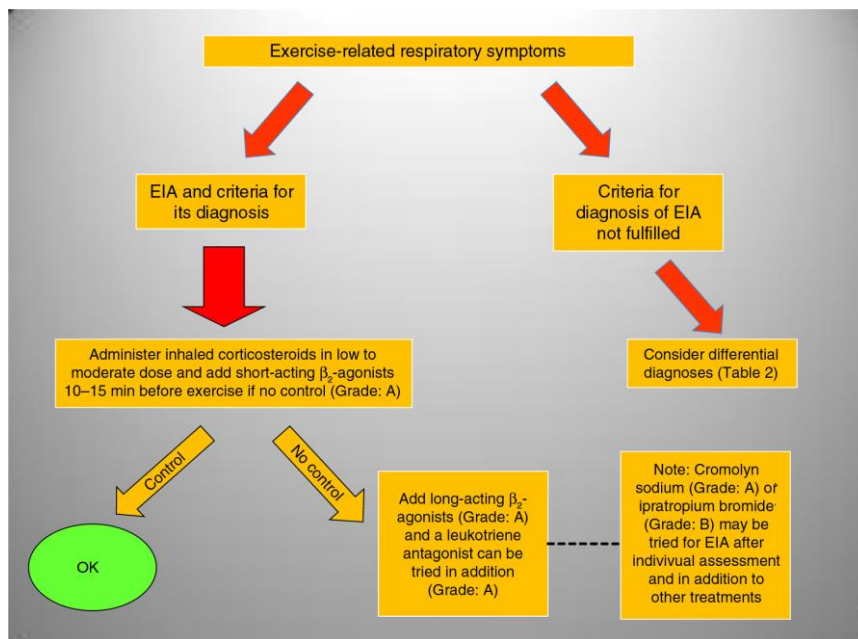
همچنین اعتقاد بر این است که آسیب اپیتلیال به توسعه EIB در ورزشکاران کمک می کند. آسیب اپیتلیال ناشی از ورزش، افزایش نفوذپذیری راه هوایی و ترشح پلازما باعث افزایش عبور مواد استنشاقی از اپیتلیوم راه هوایی، افزایش تعامل مواد استنشاقی با سلول های ایمنی و التهابی می شود (۵۶). در شناگران نخبه و اسکی بازان، AHR با بازسازی مشخص راه هوایی، از جمله رسوب کلاژن و پروتئوگلیکان ها در زیر غشای پایه مرتبط است (۳۱, ۳۲). افزایش اسمولاریته مایع راه هوایی ناشی از هیپرینه ناشی از ورزش، تصور می شود که باعث انقباض عضلات صاف راه های هوایی و ادم راه هوایی می شود. این به دنبال آزاد شدن واسطه های التهابی و منقبض کننده برونش از سلول های التهابی رخ می دهد. این واسطه ها شامل هیستامین، تریپتاز، سیستینیل لوکوترین ها (CysLTs) و پروستاگلاندین ها (PG) هستند که توسط سلول های التهابی فعال شده مانند ائوزینوفیل ها در مجاری هوایی آزاد می شوند. پاسخ دهی راه هوایی را در افراد مبتلا به آسم افزایش می دهد. به نظر می رسد درجه التهاب راه های هوایی عامل مهمی در حساسیت به EIB باشد، به طوری که درجات بالاتر ائوزینوفیلی راه هوایی با EIB بارزتری همراه است (۵۸).

فعالیت بدنی ممکن است به طور بالقوه به عنوان یک درمان مکمل برای هدف قرار دادن التهاب سیستمیک در آسم عمل کند (۵۱, ۵۲). بنابراین، فعالیت بدنی ممکن است به طور بالقوه به عنوان یک درمان مکمل برای هدف قرار دادن التهاب سیستمیک در آسم بکار گرفته شود. فعالیت بدنی همچنین ممکن است از طریق مسیرهای متابولیک مانند افزایش تولید بوتیرات، یک اسید چرب با زنجیره کوتاه ادر گردش (SCFA) که در افراد دارای آمادگی قلبی تنفسی بالا، مستقل از رژیم غذایی، یافت می شود، اثرات ضد التهابی داشته باشد (۵۳). همچنین ورزش نقش موثری در کاهش FEV<sub>1</sub> ایفا می کند. FEV<sub>1</sub> در عرض چند دقیقه پس از توقف ورزش به طور قابل توجهی کاهش می یابد، در عرض ۵ تا ۱۰ دقیقه به اوج اختلال می رسد و به آرامی در عرض ۱۰ دقیقه تا ۱ ساعت بهبود می یابد. افراد غیر مبتلا به EIB ممکن است FEV<sub>1</sub> طبیعی در ابتدا داشته باشند و فقط علائم را در طول ورزش تجربه کنند. در مقابل، اختلال FEV<sub>1</sub> در ابتدا با برگشت پذیری گشاد کننده برونش، نشان دهنده آسم زمینه ای است و طبقه بندی آسم به درجه اختلال FEV<sub>1</sub> بستگی دارد (۵۴). در بیماران با EIB، آسیب به اپیتلیوم راه هوایی منجر به کاهش سنتز PGE<sub>2</sub> می شود که منجر به افزایش نسبت CysLTs به PGE<sub>2</sub> می شود که باعث انقباض برونش نیز می شود. در مجاری هوایی در بیماران مبتلا به EIB تأثیرات عصبی نیز احتمالاً دخیل هستند. مسیرهای پاراسمپاتیک، t عضله صاف راه هوایی می تواند باعث انقباض برونش شود، در حالی که تأثیرات سمپاتیک می تواند

<sup>1</sup> short chain fatty acid





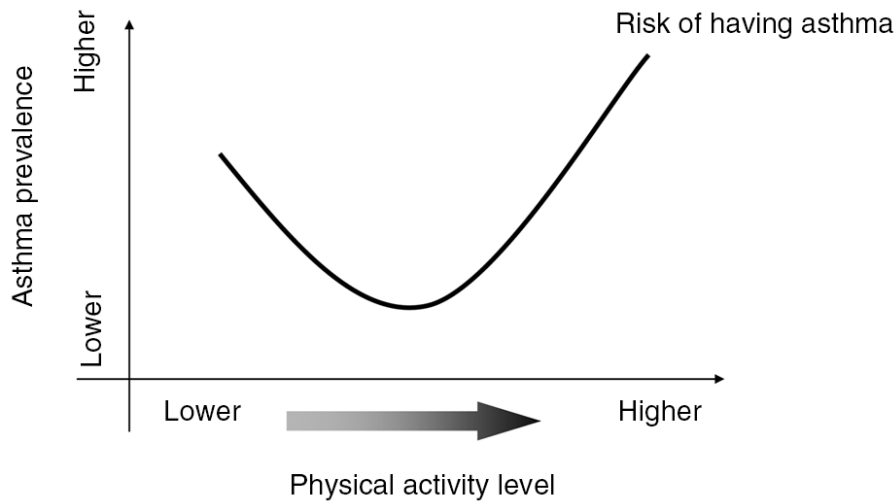


شکل ۳- نمودار جریان ساده شده برای درمان EIA (۵۹).

تمرینات تنفسی رایج ترین نوع داروی مکمل مورد استفاده در بیماران آسمی است. تمرینات تنفسی برای صدها سال در جوامع شرقی و غربی برای شرایط متعدد از جمله آسم تمرین داده شده است. تمرینات تنفسی برای آسم را می توان به طور کلی به سه گروه تقسیم کرد: تمرینات با هدف دستکاری الگوی تنفس (بازآموزی تنفس)؛ تمرینات با هدف افزایش قدرت و/یا استقامت عضلات تنفسی؛ و تمریناتی با هدف افزایش انعطاف پذیری قفس سینه و بهبود وضعیت بدن (تمرینات اسکلتی عضلانی) انجام می شوند. تمرین سستی یوگا و سایر درمان های بدنی مشابه، اغلب نشان دهنده کاهش و از بین بردن علائم آسم است. هیپرونتیلیسیون پنهان به دلیل تنفس ناکارآمد و انقباض برونش ناشی از هیپوکاپنی مبنای فیزیولوژیکی استفاده از تمرینات تنفسی است. تمرینات تنفسی هیپرونتیلیسیون و اثرات آن را کنترل می کند. اشکال مختلف تمرینات تنفسی نقش موثری در کاهش تعداد حملات حاد، استفاده از داروهای نجات و بهبود تست های عملکرد ریوی دارند (۶۲-۶۰).

ورزش منظم یکی از موثرترین ابزارها برای حفظ سلامتی است. بخش قابل توجهی از جمعیت عمومی، از جمله بسیاری از افراد مبتلا به آسم، به ورزش های رقابتی می پردازند. در

صورت کنترل، آسم عملکرد ورزشی را محدود نمی کند. در واقع، تمرین ورزشی می تواند علائم آسم، کیفیت زندگی، ظرفیت ورزش، و عملکرد ریوی را بهبود بخشد، همچنین پاسخ دهی راه های هوایی را کاهش می دهد. ورزش شدید، نیازهایی را بر سیستم قلبی تنفسی تحمیل می کند که برون ده قلب و تهویه دقیقه ای افزایش می یابد که می تواند به ۲۰۰ لیتر در دقیقه در ورزشکاران سطح بالا برسد (۶۳). البته در ورزش های طولانی و سنگین، افزایش تعداد تنفس می تواند منجر به کم آبی مخاط و آسیب اپیتلیال شود که می تواند منجر به واکنش التهابی و تشدید علائم شود. تشدید پاسخ التهابی را می توان با افزایش سطح NO در هوای بازدمی تشخیص داد. علاوه بر این، ورزش در هوای سرد یا آلوده و شنا در استخرهای حاوی کلر می تواند علائم آسم را تشدید کند (۲۹). علاوه بر این، ورزش شدید خطر ابتلا به آسم را با فرض رابطه پاسخ دوز بین فعالیت بدنی و خطر تشدید EIA/EIB می دهد (شکل ۴ را ببینید)، که با یک منحنی U شکل نشان می دهد که تمرینات ورزشی متوسط باعث می شود خطر ابتلا به آسم در مقایسه با تمرینات ورزشی با شدت بالا به ویژه تمرینات استقامتی و تمرینات تناوبی کمتر است.



شکل ۴- رابطه دوز-پاسخ پیشنهادی بین فعالیت بدنی و خطر آسم (۶۴, ۶۵).

را کاهش می دهد (۶۹). در نهایت، ورزش منظم تولید IL-2 را کاهش می دهد، به این معنی که لنفوسیت ها احتمالاً کمتر به محرک های بیرونی پاسخ می دهند و لنفوسیت های تولیدکننده IL-4 نیز کاهش می یابند، که نشان دهنده شرایط بالینی بهتری برای افراد آلرژیک است که به طور منظم ورزش می کنند (۷۰). بنابراین، بدیهی است که تمرینات ورزشی هوازی با شدت متوسط (مانند دویدن یا دوچرخه سواری) می تواند برای التهاب آلرژیک مفید باشد. علاوه بر این، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) در سال های اخیر مورد توجه قابل توجهی قرار گرفته است، زیرا به عنوان یک روش ورزش کارآمد از نظر زمان شناخته شده است که می تواند باعث بهبود قابل توجهی در آمادگی قلبی تنفسی و ترکیب بدن در جوانان شود. با توجه به رابطه بالقوه بین آسم، چاقی، و تناسب اندام و کاهش احتمال انقباض برونش ناشی از ورزش به دلیل ماهیت متناوب آن، HIIT یک استراتژی مدیریت امیدوارکننده برای مبتلایان به آسم است (۷۱). نکته مهم تر اینکه مطالعات نشان داده اند که التهاب راه هوایی و استرس اکسیداتیو نیز به دنبال تمرین ورزشی کاهش می یابد، بنابراین احتمالاً به کاهش پاسخ های راه هوایی کمک می کند. بنابراین انجام ورزش منظم با شدت و مدت زمان

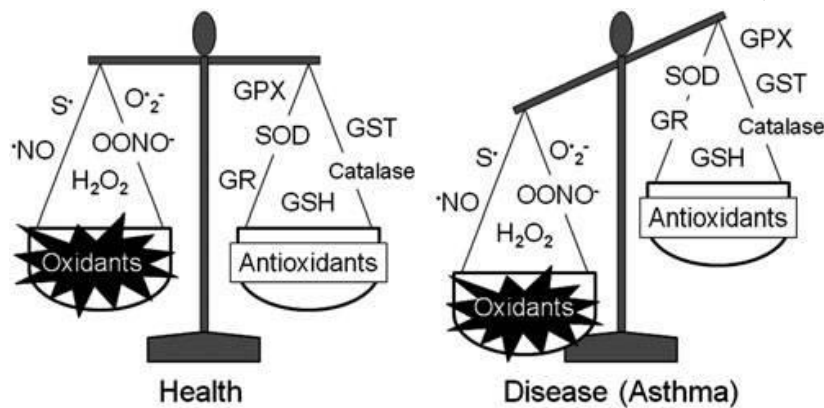
این مشاهدات توسط تعداد فزاینده ای از مطالعات بر روی مدل BALB/c موش آلرژیک تأیید می شود: ورزش هوازی با شدت کم تا متوسط، التهاب اتوزینوفیلیک و لنفوسیتی را در موش هایی که به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته، با ظرفیت ۵۰ درصد ورزش می کنند، کاهش می دهد (۶۴). به نظر می رسد ورزش هوازی بازسازی راه هوایی را کاهش می دهد، با کاهش هیپرتروفی و هیپرپلازی ماهیچه صاف راه هوایی، کاهش انفیلتراسیون لکوسیت، تولید سیتوکین های پیش التهابی، بیان مولکول های چسبندگی، و افزایش پاسخ های سلول های T تنظیمی مرتبط است (۶۶). علاوه بر این، یک جلسه تمرین هوازی متوسط می تواند التهاب راه هوایی (اما نه پاسخ دهی برونش) را با کاهش بیان ژن های واسطه های التهابی و تولید سیتوکین های مشتق از Th-2 کاهش دهد (۶۷). کاهش تعداد نوتروفیل ها در بیماران مبتلا به شرایط التهابی مزمن مشاهده شده است (۶۸). همچنین در کودکان مبتلا به آسم آلرژیک مداوم نشان داده شد که یک برنامه تمرین بدنی دو جلسه ۵۰ دقیقه ای در هفته به مدت ۱۲ هفته مشکل از تمرینات هوازی، تمرینات قدرتی، و برخی تمرینات تعادلی و هماهنگی زیر حداکثر باعث افزایش التهاب راه های هوایی نمی شود، اما سطح IgE و آلرژن آنها

<sup>1</sup> high-intensity interval training

در شروع انجام آن برای برخی بیماران سخت می‌باشد. ATS بازتوانی ریوی را برای بیمارانی که بیماری آنها سبب تنگی نفس در حین کار و کاهش اعتماد به نفس و یا محدودیت فعالیت اجتماعی و تفریحی می‌شود را توصیه می‌کند. بازتوانی ریوی ورزشی سبب کاهش تنگی نفس در حین فعالیت می‌شود. آنها آسم را یک بیماری انسدادی مزمن میدانند که نیاز به بازتوانی دارد و تاکید می‌کنند که علایم و میزان ناتوانی و نه شدت آسیب ریه‌ها نیاز به بازتوانی را نشان می‌دهند. ATS ورزش با شدت ۶۰-۷۵ درصد ماکزیمم اکسیژن مصرفی به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه ۳-۵ بار در هفته را توصیه کرد و برای بیمارانی که نمی‌توانند ۲۰ دقیقه فعالیت را تحمل کنند ورزش متناوب ۲-۳ دقیقه ای با شدت زیاد را توصیه می‌کند. ورزش مناسب که سبب بهبود آمادگی جسمانی می‌شود شامل پیاده روی، شنا، ژیمناستیک و حرکات کششی است. تمرین ۳-۵ بار در هفته و شدت تمرین از شدتی که به وسیله بیمار تعیین می‌شود تا ۶۰-۷۵ درصد ماکزیمم ضربان قلب متغیر است. طول برنامه بازتوانی ورزشی به طور متوسط ۱۸ هفته است که از ۶-۸ هفته متغیر است. در همه جلسات ورزش باید مرحله گرم کردن بدن صورت گیرد که این مرحله تا تعریق خفیف ادامه می‌یابد. نرمش بایستی شامل فعالیتهای ریتمیک با شدت پایین مانند راه رفتن، دویدن و یا فعالیتهای مشابه باشد که با فعالیتهای کششی سبک برای گروههای عضلانی بزرگ بخصوص عضلات اختصاصی درگیر در ورزش دنبال می‌شود و تقویت کننده آن عضلات نیز محسوب می‌شود. ورزش هوازی باید با شدت کم شروع شود و بتدریج شدت آن بیشتر شود تا آمادگی جسمانی افزایش یابد. شدت ورزش باید از آستانه مورد نیاز برای بهبود عملکرد قلبی تنفسی تجاوز کند شدت ۴۰-۶۰ درصد رزرو قلبی توصیه می‌شود. هر جلسه تمرین ۲۰-۶۰ دقیقه طول بکشد و ۳-۵ بار در هفته تکرار شود. افرادی که آمادگی جسمانی کمی دارند در ابتدا جلسات ۲۰ دقیقه ای برایش کافی است اما باید هدف افزایش آن به حداقل ۳۰ دقیقه باشد. با تعداد جلسات بیشتر بهبود بیشتر رخ می‌دهد (۳۰).

مناسب در محیطی عاری از آلودگی با دمای مناسب می‌تواند علائم آسم را بهبود بخشد (۴). بر اساس وضعیت بیمار دو روش تجویز ورزش وجود دارد: اولین شیوه هدفش بهبود آمادگی قلبی تنفسی با استفاده از ورزش هوازی تناوبی و یا تداومی به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه سه بار در هفته است. فعالیت در محیط سر بسته، گرم و با کنترل رطوبت انجام می‌شود. مرحله گرم کردن و سرد کردن بدن قبل و بعد از ورزش انجام می‌شود. شدت ورزش باید کافی باشد که شدت ۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب پیشنهاد شده است. ارزیابی ورزشی هر فرد باید با استفاده از تست ورزش افزایش یافته جهت تعیین شدت ورزش و اثر این برنامه بر قابلیت ورزشی فرد - باشد. کسانی که به تست ورزش افزایش یافته دسترسی ندارند میتوانند از آزمایش تجربی آزمون و خطا بهره برند که شامل ارزیابی تحمل ورزش زیر بیشینه در طول تمرین میباشد و بر اساس ضربان قلب هدف بیان می‌شود. شیوه دوم برای بیمارانی است که به علت تنگی نفس ورزش با شدت بالا را نمیتوانند ادامه دهند تا آمادگی هوازی خود را بهبود بخشند آنها نیاز به ورزشهایی دارند که عضلات محیطی را تقویت و تحرک و استقامت را افزایش دهد (۷۲). بی تحرکی به علت تنگی نفس منجر به ضعف عضلات محیطی میشود و قابلیت ورزشی را محدود میکند. بیماران دارای محدودیت تنفسی متوسط تا شدید میتوانند ورزش ایزوتونیک با شدت کم انجام دهند تا قدرت و استقامت عضلات و تحمل ورزشی خود را افزایش دهند. تمرینات ورزشی دیگر شامل آموزش تنفس و راه رفتن با شدت بالا است (۷۳). ACSM و ATS ورزش را برای بیماران مبتلا به آسم توصیه می‌کنند (۷۴). دستورالعمل ACSM برای بیماران دارای مشکل تنفسی مانند آسم انجام فعالیت هوازی مانند پیاده روی و یا هر نوع ورزش دیگر که عضلات بزرگ را درگیر کند ۳ تا ۵ بار در هفته است. روی شدت ورزش توافق وجود ندارد اما شدت ایده آل ۵۰ درصد ماکزیمم اکسیژن مصرفی و یا میزانی است که بیمار بتواند آن را تحمل کند. طول مدت ورزش ۲۰-۳۰ دقیقه فعالیت مداوم است. اگرچه

بازدمی، از جمله اکسید نیتریک، مونوکسید کربن، فعالیت های گزانتین اکسیداز و ۳-نیتروتیروزین در خلط را افزایش داده اند. نه تنها استرس اکسیداتیو با التهاب راه هوایی افزایش می یابد، بلکه ممکن است محرک مهم التهاب راه های هوایی باشد. به نظر می رسد که استرس اکسیداتیو هم پاسخ های ایمنی و هم علائم آسم را زمانی که بیماران در معرض آلرژن های محیطی قرار می گیرند، تقویت می کند. اگرچه استعداد ژنتیکی نقش مهمی در بروز آسم ایفا می کند، اما شواهد نشان می دهند که رژیم های غذایی ممکن است در ایجاد آسم و به ویژه شیوع فزاینده آن در سال های اخیر نقش داشته باشد (۷۸-۷۶).



شکل ۵- مفهوم مرسوم استرس اکسیداتیو در سلامت و بیماری (۷۹).

کاهش می دهد (۸۱). افراد مبتلا به آسم دارای غلظت کم ویتامین C در پلاسما و لکوسیت هستند، اما رابطه بین سطوح ویتامین C و طول مدت آسم نشان داده نشده است. بسیاری از مطالعات افزایش افزایش شاخص های استرس اکسیداتیو در خون و مجاری تنفسی افراد مبتلا به آسم را گزارش کرده اند. آسیب در سیستم تنفسی و اختلالات سیستم ایمنی؛ کاهش ظرفیت کاهش سلولی نشان دهنده یک عامل خطر برای ایجاد آسم برونش است. عوامل غذایی، محیطی و ژنتیکی که ظرفیت کاهش سلولی را کاهش می دهند، می توانند آسیب پذیری بافت را در برابر استرس اکسیدانی افزایش دهند و احتمالاً خطر آسم را افزایش می دهند (۸۲).

### نقش آنتی اکسیدان ها در آسم

استرس اکسیداتیو در آسم به عنوان یکی از موضوعات مهم همیشه مورد بحث بوده است. یکی از دلایل ایجاد التهاب در این بیماران به استرس اکسیداتیو برمیگردد. بیماران مبتلا به آسم افزایش تولید ROS از جمله آنیون سوپراکسید (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) و رادیکال های هیدروکسیل (OH<sup>-</sup>) را تجربه می کنند. افزایش تولید ROS توسط بسیاری از سلول ها در آسم از جمله ماکروفاژها، سلول های ارائه دهنده آنتی ژن (APCs)، نوتروفیل ها و ائوزینوفیل ها نشان داده شده است. تولید ROS منجر به اکسیداسیون بسیاری از اجزای سلولی، کاهش گلوکوتایون و انواع دفاع آنتی اکسیدانی را تحریک می کند که هدف آنها بازگرداندن تعادل ردوکس است (۷۵). مبتلایان به آسم نشانگرهای استرس اکسیداتیو

### ویتامین ها

ویتامین های C، E و A همگی آنتی اکسیدان هستند، اما ارتباط احتمالی بین ویتامین C (اسید اسکوربیک) و آسم بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک و بررسی های جمعیتی از بریتانیا، ایالات متحده، هلند و چین نشان داده اند که مصرف کم ویتامین C در رژیم غذایی با کاهش پاسخ دهی راه های هوایی و عملکرد ریه و کاهش بیماری آسم همراه است. در دهه ۱۹۴۰ برای اولین بار از ویتامین C برای درمان آسم استفاده شد (۸۰). ویتامین C تعداد و شدت حملات را در بیماران مبتلا به آسم کاهش می دهد و شدت پاسخ های برونش به ورزش را



نویسندگان ارتباط بین سطوح پایین ویتامین A سرم و انسداد مزمن راه هوایی در بزرگسالان را گزارش کرده اند. محققان مشاهده کردند که کمبود ویتامین A در کودکان مبتلا به آسم، ۴ برابر بیشتر از گروه شاهد بود (۹۱). کودکان مبتلا به آسم، تشدید مکرر علائم آسم را همراه با التهاب مجاری هوایی، عفونت، تلاش، یا استرس دارند. نشان داده شده است که این عوامل با افزایش تقاضای سلولی برای رتینول و افزایش دفع آن از طریق ادرار، سطح رتینول سرم را کاهش می دهند (۹۲). التهاب راه هوایی در بیماران مبتلا به آسم با افزایش تولید ROS (آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال های هیدروکسیل) توسط ائوزینوفیل های خون محیطی، نوتروفیل ها و ماکروفاژهای آلوئولی مرتبط است (۹۳، ۹۴).

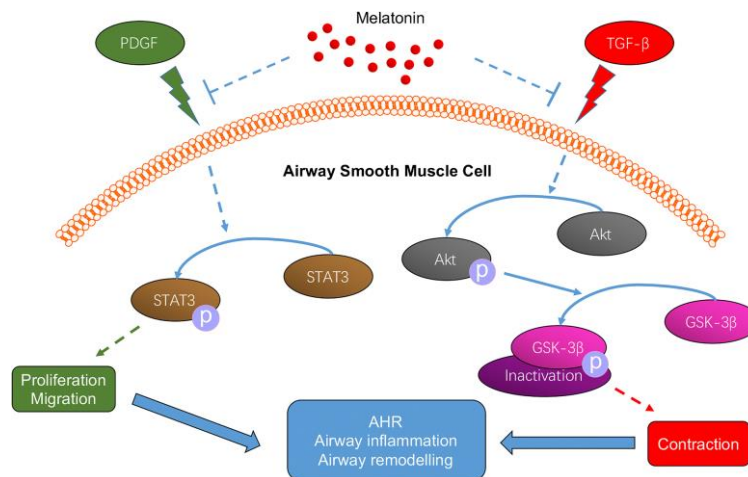
### ملاتونین

ملاتونین (MT) یک هورمون عصبی حیاتی است که توسط غده صنوبری سنتز می شود و خواص بیولوژیکی مختلفی از جمله عملکردهای ضد التهابی، ضد تکثیر، تعدیل کننده ایمنی، آنتی اکسیدانی و نوروبیولوژیکی را اعمال می کند (۹۵). مطالعات اخیر گزارش کردند که ملاتونین با تعدیل فنوتیپ سلولی ماهیچه صاف راه هوایی، بازسازی راه هوایی آسم را بهبود می بخشد. علاوه بر این، ملاتونین می تواند التهاب راه های هوایی و واکنش بیش از حد را کاهش می دهد، تعداد سلول های التهابی و سایتوکین های التهابی را کاهش می دهد، تولید موکوس را در بافت ریه کاهش می دهد، و تا حد زیادی بیان و فعالیت ماتریکس متالوپپتیداز را سرکوب می کند (۹۶). MMP-9 با تنظیم نفوذ سلول های التهابی در بازسازی راه هوایی واسطه می شود. بیان بیش از حد MMP-9 می تواند سطوح سایتوکین نوع Th2 را افزایش دهد، که به طور گسترده با فعال شدن و بلوغ ائوزینوفیل ها مرتبط بوده و منجر به تشدید پاسخ های آسمی می شود. افزایش سطح MMP-9 در بافت ریه در افراد مبتلا به آسم مشاهده شده است و ملاتونین می تواند التهاب راه هوایی را کاهش دهد و مکانیک راه هوایی را با سرکوب بیان MMP-9 و کاهش مولکول های التهابی بهبود

بخشد (۹۷). استرس اکسیداتیو در دوره تشدید آسم برونش در بیماران افزایش می یابد، در حالی که مقادیر ملاتونین و آنزیم های آنتی اکسیدانی کاهش می یابد. در میان سایر آنزیم هایی که تشکیل اکسیدان ها را کاتالیز می کنند، ائوزینوفیل پراکسیداز (EPO) در پاتوژنز آسم نقش دارد. گزارش شده است که ملاتونین ممکن است نقش مهمی در مهار فعالیت EPO در بافت های مختلف در حین التهاب داشته باشد، که پیامدهایی در تنظیم خواب، التهاب و اختلالات عفونی دارد (۹۸). ملاتونین باعث مهار نسبی بیان NF-KB می شود و ایزوفرم القایی فعالیت نیتریک اکسید سنتاز را در بافت ریه در یک مدل تجربی آسم تنظیم می کند. ملاتونین ممکن است این پتانسیل را داشته باشد که در اصلاح پیشرفت آسم مفید باشد. ملاتونین سطوح بیان سایتوکین های التهابی مرتبط با IL-17A، IL-13، IL-5، IL-4، Th2/Th17 را در BALF کاهش می دهد (۹۹). تکثیر بیش از حد سلول های عضله صاف راه هوایی (ASMC) و انقباض غیر طبیعی باعث باریک شدن راه هوایی می شود. مقادیر بیش از حد سایتوکین های آزاد شده از ASMC ها التهاب راه هوایی را تداوم می بخشد و به نوبه خود بازسازی را محدود می کند. تغییر فنوتیپ ASMCs اغلب منجر به اختلال در عملکرد عضلات صاف می شود. مطالعات گزارش کردند که ملاتونین به طور قابل توجهی از تکثیر ASMCs، سنتز VEGF و مهاجرت سلولی ناشی از PDGF، که ممکن است به سیگنال دهی STAT3 بستگی داشته باشد، مهار می کند. علاوه بر این، ملاتونین به طور قابل توجهی انقباض ASMCs را کاهش داد و تغییر فنوتیپ ASMCs ناشی از TGF- $\beta$  را، احتمالاً از طریق مسیر Akt/GSK-3 $\beta$ ، معکوس کرد. همچنین سطح IgE با درمان ملاتونین در بیماران مبتلا به آسم کاهش می یابد (۱۰۰). در آسم آلرژیک افزایش گرانولوسیت ها و لنفوسیت های Th2 با ارتباط بین سایتوکین های IL-4، IL-5 و IL-13 و نوتروفیل ها و ائوزینوفیل همراه است. تجویز ملاتونین تعداد سلول های التهابی (نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و لنفوسیت ها) را در BALF مهار می کند. همچنین نقش

مکانیسم‌های عصبی در آسم هم مورد توجه بوده است (۱۰۱). CGRP یک نوروپپتید مهم است که بر روی سلول‌های ایمنی نوع ۲ برای تحریک التهاب آلرژیک و آسم با ترویج تولید سیتوکین Th2 عمل می‌کند. انتشار CGRP به فعال شدن کانال TRPV1 بستگی دارد، که همچنین یک واسطه عصبی ضروری التهاب راه هوایی آلرژیک است. نشان داده شده است که فعال کردن TRPV1 باعث ایجاد یک پاسخ التهابی سلولی شدید در راه‌های هوایی می‌شود. ملاتونین ممکن است با مهار TRPV1-CGRP-Th2/Th17 از آسم محافظت می‌کند. گزارش شده است که TRPV1 سیگنال‌دهی  $Ca^{2+}$  را القا می‌کند، استرس اکسیداتیو سلولی را تنظیم می‌کند، که

ارتباط نزدیکی با ایجاد آسم دارد. Nrf2 یک واسطه حیاتی برای پاسخ آنتی‌اکسیدانی است و نقش محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو در آسم آلرژیک داشته است. فعال‌سازی مسیر Nrf2 می‌تواند سطح مولکول‌های آنتی‌اکسیدانی اصلی، NQO-1 را افزایش دهد. ملاتونین بیان Nrf2، NQO-1، HO-1 و GSH را افزایش داد. مکانیسم تخریب Nrf2 وابسته به  $Ca^{2+}$  است و ملاتونین، با مهار بیان TRPV1 و غلظت  $Ca^{2+}$ ، توانست از تخریب Nrf2 جلوگیری کند و Nrf2 را که مسئول محافظت از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو بیش از حد در مواجهه با آسم است، تثبیت کند (۱۰۴-۱۰۲).



شکل ۷- ملاتونین علائم را در موش‌های مبتلا به آسم کاهش داد. درمان ملاتونین تکثیر ناشی از PDGF، سنتز VEGF و مهاجرت ASMCs در شرایط آزمایشگاهی از طریق سیگنال‌دهی STAT3 را مهار کرد. درمان ملاتونین فنوتیپ انقباضی ناشی از TGF- $\beta$  را از طریق Akt/GSK-3 $\beta$  مهار کرد (۱۰۰).

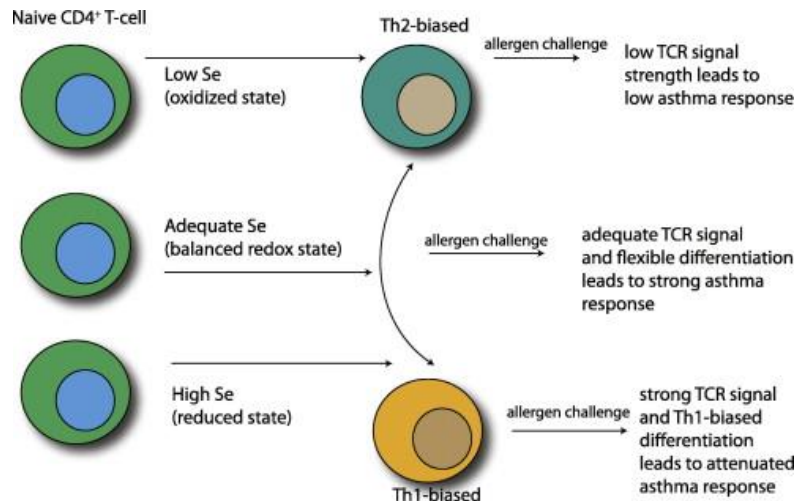
آنتی‌اکسیدان‌ها در آسم می‌تواند اثرات مضر استرس اکسیداتیو و سایر آسیب‌های پاتولوژیک را کاهش دهد. مطالعات گزارش کردند که شاخص عملکرد ریه (FEV1/FVC) و نیز بروز، شیوع یا شدت آسم با سلنیم بهبود یافته است (۱۰۶، ۱۰۷). نشان داده شده است که سطوح پایین سلنیم با پاتوژن بیماری‌های آلرژیک و تولید نامتعادل سیتوکین‌های Th2 مرتبط است. سلنیم می‌تواند بر سطوح mRNA سیتوکین‌ها و تعادل Th1/Th2 تأثیر بگذارد و التهاب را تنظیم کند (۱۰۸). سلنیم نقش مهمی در روند التهابی آسم، به ویژه از طریق تعامل با بیان مولکول‌های چسبندگی دارد.

### سلنیم

سلنیم (Se) یک ریزمغذی ضروری است که برای جنبه‌های مختلف سلامت انسان از جمله متابولیسم مناسب هورمون تیروئید، سلامت قلب و عروق، پیشگیری از تخریب عصبی و سرطان، و پاسخ‌های ایمنی بهینه مهم است. در بیماران آسم، وضعیت سلنیم کاهش یافته است. سطح پایین سلنیم سرم ممکن است به افزایش تولید آنیون سوپراکسید و گونه‌های اکسیژن فعال و واکنش‌پذیری بیش از حد برونش در این بیماران منجر شود (۱۰۵). در واقع، فعالیت آنتی‌اکسیدانی در بیماران آسم مختل می‌شود و مهمتر از همه، افزایش سطح



واسطه های مهمی در جذب لکوسیت ها در التهاب ریوی هستند. از طرف دیگر، سلنیم می تواند بیان گلوکوتایون پراکسیداز را در ریه القا کند. این نقش های محافظتی مختلف سلنیم از آسیب های سیستم تنفسی در آلرژی و آسم جلوگیری می کنند (۱۰۹, ۱۱۰).



**شکل ۸-** اثرات سطوح سلنیوم در رژیم غذایی بر سلول های تنظیمی T و آسم. سلنیم کم، کافی یا زیاد می تواند سلول های تنظیمی  $CD4^+ T$  را به سمت Th2-bias (سلنیم پایین)، یک حالت تمایز انعطاف پذیر (سلنیم کافی) یا Th1-bias (سلنیم بالا) سوق دهد. پس از چالش با آلرژن، قوی ترین پاسخ آسم در شرایط کافی سلنیم ایجاد می شود (۱۰۵).

خارج سلولی را منعکس کند (۱۱۲). سه آنزیم اصلی GST توسط ژن های GSTM1, GSTT1 و GSTP1 کدگذاری می شوند. حذف GSTM1 و GSTT1 (مدل مغلوب) و GSTP1 با ژنوتیپ های Ile هموزیگوت (مدل غالب) با کاهش فعالیت آنزیم GST همراه است که ممکن است افراد حامل این ژنوتیپ ها را در معرض خطر ابتلا به عوارض تنفسی در مواجهه با استرس اکسیداتیو قرار دهد (۱۱۳). در اپیتلیوم ریه انسان، ژن GSTP1 بیش از ۹۰ درصد از GST را تشکیل می دهد. کاهش سطح GSH کل ریه با یک پاسخ التهابی با واسطه Th2 همراه است که با افزایش هجوم ائوزینوفیل راه هوایی مشهود می باشد (۱۱۴). غلظت های بالاتر IL-4, IL-5, IL-10, eotaxin, و RANTES و کاهش غلظت IL-12 و اینترفرون گاما در لاواژ برونکوآلوئولار (۱۱۴, ۱۱۵). در یک مطالعه بر روی موش های BALB/c حساس به اووالبومین، کاهش نسبت GSH/GSSG در بافت ریه پس از چالش اووالبومین نیز با افزایش تولید موسین راه هوایی و پاسخ دهی بیش از حد راه هوایی همراه بود که تا چند روز پس از مواجهه

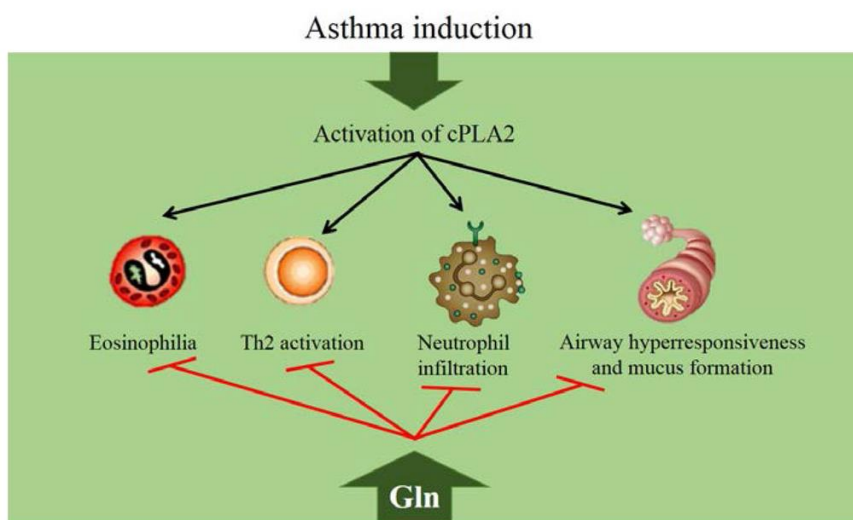
در واقع، سلول های اندوتلیال نقش مهمی در واکنش های ایمنولوژیکی ایفا می کنند که در آن مولکول های چسبنده سلولی، مانند P-selectin، مولکول چسبندگی داخل سلولی ICAM-1، مولکول چسبنده سلول عروقی VCAM-1 و مولکول چسبندگی لکوسیت اندوتلیال ELAM-1،

## گلوتامین

گلوکوتایون (GSH)، یک تیول تری پپتیدی، یک آنتی اکسیدان فراوان راه هوایی است که هیدروپراکسیدهای آلی را کاهش می دهد و از راه هوایی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی محافظت می کند. سطوح پایین تر GSH و نسبت GSH به اکسید شده (GSH:GSSG) به عنوان معیارهای تعادل اکسیداسیون در ریه های مبتلا به آسم گزارش شده است (۷۷). GSH موجود در بدن و یک گلوکوتایون پراکسیداز خارج سلولی ترشح شده خاص (eGPx) نقش مهمی در این تعادل ایفا می کنند. استرس منجر به القای eGPx در ریه می شود. مطالعات نشان می دهد که افزایش تولید ROS و RNS در راه های هوایی مبتلا به آسم رخ می دهد و نقش کلیدی در پاتوژنز آسم دارد (۱۱۱). در شرایط آسمی، سطوح GSH درون سلولی می تواند نه تنها تولید هیدروپروکسی فسفولیپیدهای فعال توسط کمپلکس LO1-PEBP115، بلکه سطوح جبرانی و فعالیت GPX4، در دسترس بودن GSH تازه سنتز شده و بازسازی شده و همچنین

افزایش گلیکولیز، و اکسیداسیون و اختلال PKM2 کمک می‌کند (۱۱۶).

اولیه ادامه داشت. علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهد که GSTP به بیماری آلرژیک راه‌های هوایی در ارتباط با



شکل ۹- اثرات گلوتامین در مدل‌های آسم. cPLA2، سیتوزولی فسفولیپاز A2، Gln، گلوتامین؛ Th، سلول تنظیمی T (۱۱۷).

سیستئین بافت ریه و تولید مخاط با کاهش بیان MUC5AC در موش‌های دارای OVA شد. علاوه بر این، سیستئین فسفوریلاسیون p65 ناشی از چالش OVA را سرکوب کرد. در همین راستا، سیستئین به طور قابل توجهی تولید AHR و مخاط را کاهش می‌دهد، که ممکن است ارتباط نزدیکی با کاهش تولید سیتوکین Th2 داشته باشد (۱۲۱، ۱۲۲). آسم به خوبی با عدم تعادل هموستاتیک Th1/Th2 همراه است. از طرفی افزایش بیان IL-13 در BALF در مطالعات حیوانات آسمی ناشی از OVA مشاهده شده است که و مسئول التهاب در راه هوایی، بازسازی، و واکنش بیش از حد حاد می‌باشد. IL-13 با افزایش ترشح مخاطی از طریق متابلازی، نقش عمده ای در پاتوژنز بیش پاسخ دهی حاد ایفا می‌کند. بیان بیش از حد IL-13 برای بقای ائوزینوفیل‌ها، فعال شدن آنها و کموتاکسی ائوزینوفیل‌ها به محل بافت‌های راه هوایی ملتهب یا آسیب دیده بسیار مهم است. از این رو، IL-13 در ایفای نقش اصلی در پاتوژنز آسم ناشی از آلرژن ضروری است و سیستئین عمدتاً التهاب راه هوایی را مهار می‌کند (۱۲۳). پیامد التهاب در راه هوایی، آسیب اکسیدان با کمک آنتی

### سیستئین

سیستئین ترکیبی است که از دیرباز به عنوان یک داروی سنتی مورد استفاده قرار می‌گرفته است. سیستئین دارای بیشترین ارزش دارویی با خواص آنتی اکسیدانی برای از بین بردن گونه‌های فعال اکسیژن و گونه‌های نیتروژن فعال، افزایش آنتی اکسیدان‌ها و مهار آنزیم پرواکسیدان‌ت، سیکلواکسیژناز است. به ویژه، سیستئین با تنظیم پایین مسیر سیگنالینگ فاکتور هسته ای (NF-Kb) خواص ضد التهابی را نشان داد (۱۱۸). سیستئین سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور- $\alpha$  و IL-6 آزاد شده توسط مسیر سیگنالینگ NF-kB را کاهش می‌دهد. NF-kB با مهار تولید سیتوکین و بیان ژن در مدل‌های آسم، نقش اصلی را در تنظیم پاسخ‌های التهابی ایفا می‌کند (۱۱۹). مطالعات نشان دادند که درمان سیستئین از افزایش تعداد سلول‌های التهابی در BALF و کاهش AHR در موش‌های دارای OVA جلوگیری کرد (۱۲۰). سیستئین همچنین افزایش IL-5، IL-13، IgE و سطح IgE اختصاصی OVA ناشی از چالش OVA را سرکوب کرد. SAC باعث کاهش نفوذ سلول‌های التهابی به

<sup>1</sup> S-Allyl cysteine (SAC)

اکسیدانها و گونه های اکسیژن فعال (ROS) است که پس از آن نقش اصلی را در حفظ التهاب برای ایجاد آسیب بافتی دارند. تجمع ROS منجر به پراکسیداسیون اسید آراشیدونیک و تولید بسیاری می شود. ایزومرهای ایزوپروستانها، که ۸- ایزوپروستان در انقباض ماهیچه های صاف و انسداد راه های هوایی نقش دارد. کاهش سطح ۸- ایزوپروستن ها در بیماران مبتلا به آسم با سیستمین نشان داده شده است که سیستمین التهاب را مهار می کند و اثر طولانی مدت می باشد (۱۲۴).

### کوآنزیم Q10

آسم به عنوان یک بیماری التهابی مزمن با افزایش تولید رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژنی در مسیر هوایی همراه است که بافت ریه از طریق سیستم آنتی اکسیدانی با این افزایشها مقابله می کند (۱۲۵). Co-Q10 که با نام ubiquinol-10 نیز شناخته می شود، درون زا است و از نظر ساختاری شبیه ویتامین K می باشد. Co-Q10 به عنوان یک آنتی اکسیدان میتوکندریایی مهم با این بین بردن این گونه های فعال اکسیژنی و مهار اکسیداسیون لیپیدی و پروتئینی نقش آفرینی می کند. مطالعات گزارش کردند که سطح این کوآنزیم در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه کاهش می یابد. از طرفی این کوآنزیم دارای خواص ضدالتهابی است که بیومارکرهای التهابی را کاهش می دهد (۱۲۶). پژوهشها نشان دادند که درمان با CoQ10 به طور قابل توجهی سلول های التهابی BALF و سطح سیتوکین های Th2 را به حالت طبیعی برمی گرداند و در نتیجه التهاب راه هوایی را به حداقل رساند. همچنین افزایش سطح Ig-E یک رویداد مشخص در طول بیماری های آلرژیک مانند آسم و رینیت آلرژیک است. بنابراین، سنجش IgE به طور گسترده برای تشخیص آسم استفاده می شود (۱۲۷). مطالعات نشان داده اند که سیتوکین های IL-4 Th2 و IL-13 آزادسازی IgE را در طول آسم تسریع می کنند. با این حال، تجویز CoQ10 به طور قابل توجهی سطح Ig E را در آسم کاهش داد. علاوه بر این، NF-kB به عنوان یک مولکول رونویسی اصلی نقش مهمی در تنظیم بیان طیف وسیعی از

سیتوکین های درگیر در شرایط التهابی راه هوایی دارد. بیان پروتئین NF-kB در بیماران مبتلا به آسم افزایش می یابد که تجویز CoQ10 بیان این فاکتور را تنظیم می کند (۱۲۸). در این راستا نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) فرآیندهای حیاتی در آسیب شناسی راه هوایی در آسم و رینیت آلرژیک را میانجی گری می کند. مطالعات نشان داده اند که بیان iNOS در درجه اول به دلیل ترشح سیتوکین های Th2 است که واسطه مجموعه ای از رویدادها مانند نفوذ سلول های التهابی، آزادسازی سیتوکین های پیش التهابی و انقباض برونش است. مطالعات نشان دادند که بیان mRNA TNF- $\alpha$ ، IL-6 و iNOS در بافت ریه با تجویز CoQ10 معکوس شد (۱۲۷). از طرفی کوآنزیم Q10 از مرگ برنامه ریزی شده سلولی یا آپوپتوز جلوگیری می کند. با این حال، سیگنال دهی میتوکندری اثرات مهمی در پاتوفیزیولوژی آسم دارد و استفاده از این کوآنزیمها می تواند علائم آسم و رینیت آلرژیک را کنترل کند (۱۲۹). Nrf2 در سلول های اپیتلیال و ماهیچه های صاف راه هوایی از اثرات پیش التهابی و اکسیدکننده محافظت می کند، بنابراین از آسم محافظت می کند. در حضور ROS، Nrf2 به دلیل اختلال در سرکوب با واسطه Keap1 تثبیت می شود و در هسته، ژن های هدف محافظ سلولی را با اتصال به AREs یا عناصر پاسخ دهنده به ROS به عنوان یک هتروداایمر Nrf2/smallMaf فعال می کند. همچنین Nrf2 سیستم های آنتی اکسیدانی وابسته به گلوکوتایون و تیوردوکسین را با مدولاسیون زیرواحدهای آنزیم سنتز کننده گلوکوتایون-گلوتامات سیستمین لیگاز و تنظیم بیان عوامل مرتبط با تیوردوکسین مانند تیوردوکسین ردوکتاز را تنظیم می کند. آلدئید اکسیداز (AOX)1 در پایین دست Nrf2 در تشکیل سد اپیتلیال برونش عمل می کند و بنابراین، مسیر Nrf2/AOX1 با افزایش سد اپیتلیال راه هوایی، آسم را کاهش می دهد. نکته مهم این است که درمان Co-Q10 بیان Nrf2 و ژن های آنتی اکسیدانی القایی Nrf2، گلوکوتایون ردوکس و مهار التهاب، آسیب استرس اکسیداتیو،

تولید سیتوکین های Th2 و کاهش پاسخ های التهابی آلرژیک را افزایش داد (۱۳۰، ۱۳۱).

### چای سبز

یکی از رایج ترین نوشیدنی ها در سراسر جهان و بخصوص در کشورهای شرق آسیا چای سبز است. مصرف چای سبز ممکن است به دلیل تأثیرات کافئین به عنوان گشادکننده برونش و تعدیل التهاب آلرژیک، اثر محافظتی بر آسم داشته باشد. چای سبز به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی و سایر خواص مفید شناخته شده است که حاوی مواد فعال زیستی از جمله پلی فنول ها، کاتچین ها و کافئین است و پاسخ های آلرژیک نوع IV را مهار می کند (۱۳۲). اسید گالیک (۳)، ۴، ۵-تری هیدروکسی بتزوئیک اسید، یک پلی فنل چای سبز، واکنش آلرژیک التهابی را با کاهش یا مسدود کردن انتشار هیستامین ناشی از IgE و همچنین بیان سیتوکین های پیش التهابی تعدیل می کند. آسم آلرژیک انسانی، بیماری که با واکنش بیش از حد راه های هوایی و التهاب برونش مشخص می شود، یک مشکل عمده سلامتی است که تقریباً ۲۵ درصد از جمعیت در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می دهد. مطالعات نشان دادند که عناصر چای سبز از جمله GTE یا کاتچین EGCG آن، تولید IgE آلرژن و غیر حساسیت را در مبتلایان به آسم آلرژیک سرکوب می کند (۱۳۳، ۱۳۴).

### نتیجه گیری کلی

دستگاه تنفسی از جمله دستگاه های مهم و حیاتی بدن می باشد که در کنار سایر دستگاه های بدن از اهمیت ویژه ای برخوردار است. توجه به روش های بهینه برای افزایش استقامت و قدرت عضلات درگیر شونده در این دستگاه همیشه مورد توجه محققان بوده است. مطالعات ژنتیکی اخیر نشان داده اند که مکان های ژنتیکی متعددی در علت آسم نقش دارند و پیشرفت های اخیر در مطالعات مدل سلولی، مولکولی و حیوانی نشان داده است که چندین رویداد سلولی در پیشرفت آسم از جمله (۱) Th1/Th2 نامتعادل، (۲) افزایش

سیتوکین های Th2 که منجر به جذب سلول های التهابی به راه هوایی و فعال شدن آن سلول ها می شود، (۳) افزایش تولید ROS و اختلال عملکرد میتوکندری در سلول های التهابی فعال شده، که منجر به آسیب بافت در اپیتلیوم برونش می شود و (۴) نقص میتوکندری در موش های آلرژیک و انسان های مبتلا به آسم نقش بسزایی دارند (۱۳۵). بافت ریه که در تماس مداوم با میزان بالای اکسیژن و خون می باشد، به میزان زیادی مستعد آسیب بافتی با واسطه اکسیدانهاست. در نتیجه بافت ریه برای مقابله با این شرایط، به آنتی اکسیدان های زیادی نیاز دارد تا از ایجاد آسیب بافتی جلوگیری کند (۱۳۶). همچنین شواهد نشان دهنده کمبود برخی از آنزیم های آنتی اکسیدانی کلیدی در بیماران مبتلا به آسم می باشد که از مفهوم عدم تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدان در اختلالات این بیماران حمایت می کند. عدم تعادل بین اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها نظیر سوپراکسیداز دیسموتاز، کاتالاز، گلوکوتایون پراکسیداز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در عواقب بیماری آسم نقش مهمی ایفا می کنند. کاهش آنتی اکسیدان های آنزیمی و غیر آنزیمی در سلول های اپیتلیال مسیرهای تنفسی و مایع آکروماتیک هسته ای اپیتلیال بیماران آسم گزارش شده است (۱۳۷). بیماران مبتلا به آسم با اختلال در نیمرخ التهاب مواجه هستند که شواهد متعددی از ارتباط مستقیم سیستم آنتی اکسیدانی با التهاب حکایت دارند. به طوری که فرآیندهای التهابی ایجاد شده توسط رادیکال های آزاد نقش مهمی در پاتولوژی بیماری آسم بازی می کنند و سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی به عنوان ابزاری مفید در ارزیابی و پیش بینی حملات آسمی معرفی شده است. به همین دلیل محققان نقش مکمل های آنتی اکسیدانی را مورد توجه قرار داده اند (۱۳۸، ۱۳۹). از طرفی ویژگی های آنتی اکسیدانی تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به آسم اهمیت ویژه ای دارد. همچنین با انجام تمرینات ورزشی متناسب با شرایط این بیماران به بهبود عملکرد ریوی منجر می شود (۱۴۰، ۱۴۱).

تمرینات ورزشی به عنوان روشی موثر برای بازتوانی این بیماران مورد توجه قرار گرفته است که از طریق تقویت

برونش ناشی از ورزش معمولاً در ورزشکاران به خوبی قابل مدیریت است، اغلب با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی نگهدارنده و گهگاهی استنشاقی  $\beta_2$  کوتاه اثر. آگونیست‌ها قبل از ورزش آگاهی و رعایت مقررات ضد دوپینگ در مورد داروهای آسم برای توسعه یک برنامه مدیریت آسم برای ورزشکاران رقابتی مهم است (۶۳). به طور کلی، شواهد تجربی نشان می‌دهد که (۱) افراد مبتلا به آسم نسبت به افراد بدون آسم کمتر به فعالیت بدنی می‌پردازند و به احتمال زیاد در هنگام انجام تمرینات ورزشی هوازی با شدت پایین تر شرکت می‌کنند. (۲) افراد مبتلا به آسم در گزارش ذهنی خود از علائم در طول ورزش هوازی مغرضانه نیستند. (۳) عدم فعالیت بدنی در میان افراد مبتلا به آسم با پیامدهای عمومی منفی سلامت و همچنین افزایش مشکلات مرتبط با آسم همراه است و (۴) فعالیت بدنی با بهبود عملکرد ریه (مانند  $PEF$ ،  $FEV_1$ ،  $FEF_{25}$ )، مدیریت علائم آسم (به عنوان مثال، تشدید کمتر آسم، افزایش کنترل آسم) و سلامت روان (مانند اضطراب، افسردگی) مرتبط است (۱۴۶).

قدرت عضلات تنفسی نقش آفرینی می‌کند. به طوری که افزایش ضخامت دیافراگم و هایپرتروفی فیبرهای عضلانی نوع یک و دو در عضلات بین داده ای خارجی و سپس تغییر در قدرت ناشی از بازسازی ساختار عضلات تنفسی می‌شود. به طوری انجام این تمرینات موجب افزایش قدرت عضلات تنفسی و کاهش خستگی ناشی از تمرین و کاهش اکسیژن مصرفی و احساس تنگی نفس را در طول تمرین میسر می‌سازد (۶، ۱۴۲، ۱۴۳). ورزش‌های منظم هوازی هم با افزایش استقامت بدنی و عملکرد ریوی برای مبتلایان به آسم توصیه شده است. نتایج مطالعات نشان می‌دهند انجام تمرینات به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته با شدت‌های ۵۰-۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب شامل تمرینات پیاده روی و تمرینات کششی به بهبود عملکرد این بیماران کمک می‌کند (۶۶، ۱۴۴). بنابراین انجام تمرینات ورزشی منظم به دلیل کاهش علائم تنفسی آسم و کاهش احساس تنگی نفس توسط مکانیسم‌هایی نظیر تقویت عضلات تنفسی و کاهش مصرف برونکودیلاتورها و در نهایت عملکرد ریه می‌تواند سهم بسزایی در سلامتی بیماران مبتلا به آسم داشته باشد (۳۴، ۷۳، ۱۴۵). آسم و انقباض

## References

- De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P, Group ECRHSS. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women: a retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):68-74.
- Zhang J, Sun C, Lu R, Zou Z, Liu W, Huang C. Associations between phthalic acid esters in household dust and childhood asthma in Shanghai, China. *Environmental research*. 2021;200:111760.
- Xu M, Xu J, Yang X. Asthma and risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis. *Annals of Saudi medicine*. 2017;37(2):99-105.
- Côté A, Turmel J, Boulet L-P, editors. Exercise and asthma. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2018: Thieme Medical Publishers.
- Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 2000;21(4):763-81.
- Heba HA, Ashraf KA. Impact of a 12 weeks supervised exercise training program on pulmonary functions of patients with exercise induced asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(1):33-7.
- Kuepper T, Morrison A, Gieseler U, Schoeffl V. Sport climbing with pre-existing cardio-pulmonary medical conditions. *International journal of sports medicine*. 2009;30(06):395-402.
- Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(1):72-8.
- Runtsch MC, Angiari S, Hooftman A, Wadhwa R, Zhang Y, Zheng Y, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages. *Cell metabolism*. 2022;34(3):487-501. e8.
- Luzzatto L, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. McGraw-hill Publisher; 2015.

۱۱. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57(7):643-8.
۱۲. Singh S, Soni R, Singh K, Tandon O. Effect of yoga practices on pulmonary function tests including transfer factor of lung for carbon monoxide (TLCO) in asthma patients. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2012;56(1):63-8.
۱۳. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(5):469-75.
۱۴. Lloyd CM, Saglani S. T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(5):1267-74.
۱۵. Walker JA, McKenzie AN. TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(2):121-33.
۱۶. Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *The Journal of Immunology*. 1997;158(7):3539-44.
۱۷. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.
۱۸. Bentley A, Menz G, Storz C, Robinson D, Bradley B, Jeffery P, et al. Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):500.
۱۹. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(2):157-71.
۲۰. Holtzman M, Fabbri L, O'Byrne P, Gold B, Aizawa H, Walters E, et al. Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *American Review of Respiratory Disease*. 1983;127(6):686-90.
۲۱. Boushey H, Holtzman M. Experimental airway inflammation and hyperreactivity: searching for cells and mediators. *American Lung Association*; 1985. p. 312-3.
۲۲. Peebles Jr RS. At the bedside: the emergence of group 2 innate lymphoid cells in human disease. *Journal of leukocyte biology*. 2015;97(3):469-75.
۲۳. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(5):271-82.
۲۴. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(1):35-50.
۲۵. Tliba O, Amrani Y. Airway smooth muscle cell as an inflammatory cell: lessons learned from interferon signaling pathways. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(1):106-12.
۲۶. Chang P-J, Bhavsar PK, Michaeloudes C, Khorasani N, Chung KF. Corticosteroid insensitivity of chemokine expression in airway smooth muscle of patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130. ۸۷۷-۸۵:(۴)e5.
۲۷. Deshane J, Zmijewski JW, Luther R, Gaggar A, Deshane R, Lai J-F, et al. Free radical-producing myeloid-derived regulatory cells: potent activators and suppressors of lung inflammation and airway hyperresponsiveness. *Mucosal immunology*. 20. ۵۰۳-۱۸:(۵)۴;۱۱
۲۸. Anshu A, Malik S, kumar Mahto P, Prajapati S. The role of Aerobic Exercise in Bronchial Asthma: A review. *International Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2022:17-9.
۲۹. Sadr S, Kaveh N, Choopani R, Kaveh S, Dehghan S. Effect of exercise on asthma from Iranian traditional medicine perspective. *Traditional and Integrative Medicine*. 2019:84-90.
۳۰. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):928-34.
۳۱. Bougault V, Loubaki L, Joubert P, Turmel J, Couture C, Laviolette M, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):351-8. e1.
۳۲. Karjalainen E-M, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):2086-91.
۳۳. Sue-Chu M, Karjalainen E-M, Altraja A, Laitinen A, Laitinen LA, SS ABN, et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(2):597-601.
۳۴. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *British journal of sports medicine*. 2000;34(3):162-7.

- ۳۵ Ahmaidi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Pnefaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103(4):1135-41.
- ۳۶ Cochrane L, Clark C. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax*. 1990;45(5):345-51.
- ۳۷ Lang JE. The impact of exercise on asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2019;19(2):118-25.
- ۳۸ Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-27.
- ۳۹ Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2010;105(6):S1-S47.
- ۴۰ Carlsen K, Anderson S, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(4):387-403.
- ۴۱ Georgopoulou A, Fotiadou L, Tryfon S, Daniil Z, Boutou AK. Impaired Cardiovascular Response to Exercise in Patients with Severe Asthma: A Case-Control Study. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2022;16.(۱)
- ۴۲ Mountjoy M, Fitch K, Boulet L-P, Bougault V, Van Mechelen W, Verhagen E. Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(3):588-94.
- ۴۳ Rundell KW, Anderson SD, Sue-Chu M, Bougault V, Boulet LP. Air quality and temperature effects on exercise-induced bronchoconstriction. *Comprehensive Physiology*. 2011;5(2):579-610.
- ۴۴ Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(9):1464-70.
- ۴۵ Van Schoor J, Joos G, Pauwels R. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *European Respiratory Journal*. 2000;16(3):514-33.
- ۴۶ Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs*. 2002;62(12):1725-39.
- ۴۷ Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, Rinaldi M, Akdis C, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2۰۱۴-(۲)۱۵; ۰۱۵-۹۲
- ۴۸ Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *British journal of sports medicine*. 2012;46(6):413-6.
- ۴۹ Sanz-Santiago V, Diez-Vega I, Santana-Sosa E, Lopez Nuevo C, Iturriaga Ramirez T, Vendrusculo FM, et al. Effect of a combined exercise program on physical fitness, lung function, and quality of life in patients with controlled asthma and exercise symptoms: A randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(7):1608-16.
- ۵۰ Carlsen KL, Håland G, Devulapalli C, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy*. 2006;61(4):454-60.
- ۵۱ Van Leeuwen JC, Driessen JM, De Jongh FH, Van Aalderen WM, Thio BJ. Monitoring pulmonary function during exercise in children with asthma. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(7):664-8.
- ۵۲ Panagiotou M, Koulouris NG, Rovina N. Physical activity: a missing link in asthma care. *Journal of clinical medicine*. 202۰;۷۰۶:(۳)۹;۰
- ۵۳ Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016;4(1):1-13.
- ۵۴ Craig TJ, Dispenza MC. Benefits of exercise in asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;110(3):133-40. e2.
- ۵۵ Finnerty J, Holgate S. The contribution of histamine release and vagal reflexes, alone and in combination, to exercise-induced asthma. *The European respiratory journal*. 1993;6(8):1132-7.
- ۵۶ Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and Allergy Clinics*. 2013;33(3):299-312.
- ۵۷ Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respiration physiology*. 2001;125(1-2):113-27.
- ۵۸ Duong M, Subbarao P, Adelroth E, Obminski G, Strinich T, Inman M, et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest*. 2008;133(2):404-11.
- ۵۹ Carlsen K, Anderson S, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report

from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(5):492-505.

۶۰ Holloway EA, Ram FS. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(1)

۶۱ Thomas M, Bruton A. Breathing exercises for asthma. *Breathe*. 2014;10(4):312-22.

۶۲ Evaristo KB, Mendes FAR, Saccomani MG, Cukier A, Carvalho-Pinto RM, Rodrigues MR, et al. Effects of aerobic training versus breathing exercises on asthma control: A randomized trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9):2989-96. e4.

۶۳ Boulet L-P, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):641-8.

۶۴ Vieira RP, de Toledo AC, Ferreira SC, dos Santos ÂBG, Medeiros MCR, Hage M, et al. Airway epithelium mediates the anti-inflammatory effects of exercise on asthma. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011;175(3):383-9.

۶۵ Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen K-H. Exercise and asthma: an overview. *European clinical respiratory journal*. 2015;2(1):27984.

۶۶ Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *The Journal of Immunology*. 2004;172(7):4520-6.

۶۷ Hewitt M, Creel A, Estell K, Davis IC, Schwiebert LM. Acute exercise decreases airway inflammation, but not responsiveness, in an allergic asthma model. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;40(1):۸۳-۹۰

۶۸ Node K, Michishita R, Tsuruta T, Shono N, Inoue T. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339(2):152-6.

۶۹ Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *European respiratory journal*. 2008;32(6):1570-5.

۷۰ Del Giacco SR, Scorcu M, Argiolas F, Firinu D, Del Giacco GS. Exercise training, lymphocyte subsets and their cytokines production: experience of an Italian professional football team and their impact on allergy. *BioMed research international*. 2014;2014.

۷۱ Winn CO, Mackintosh KA, Eddolls WT, Stratton G, Wilson AM, McNarry MA, et al. Effect of high-intensity interval training in adolescents with asthma: The eXercise for Asthma with Commando Joe's®(X4ACJ) trial. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(4):488-98.

۷۲ Riahi S, Maleki M, Riyahi F, Mousavi H. Asthma and exercise activity; a systematic review study. *Health Research Journal*. 2017;2(1):57-66.

۷۳ Dogra S, Kuk J, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *European Respiratory Journal*. 2011;37(2):318-23.

۷۴ Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(3):226-36.

۷۵ Dozor AJ. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1203(1):133-7.

۷۶ Haque R, Umstead TM, Ponnuru P, Guo X, Hawgood S, Phelps DS, et al. Role of surfactant protein-A (SP-A) in lung injury in response to acute ozone exposure of SP-A deficient mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;220(1):72-82.

۷۷ Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, Yeh M, Brown LAS, Program SAR. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(1):146-52. e8.

۷۸ Gao J, Gao X, Li W, Zhu Y, Thompson PJ. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: A meta- analysis. *Respirology*. 2008;13(4):528-36.

۷۹ Sies H. *Oxidative stress* London. New York: Academic Press; 1985.

۸۰ Heydarian F, Ahanchian H, Khalesi M, Ebrahimi S. The effect of serum levels of vitamin C on asthmatic children: a systematic review. *Reviews in Clinical Medicine*. 2016;3(3):87-92.

۸۱ Shidfar F, Baghai N, Keshavarz A, Ameri A, Shidfar S. Comparison of plasma and leukocyte vitamin C status between asthmatic and healthy subjects. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 11 (1-2), 87-95, 2005. 2005.

۸۲ Baker J, Ayres J. Diet and asthma. *Respiratory medicine*. 2000;94(10):925-34.

۸۳ Ginter E, Simko V. Deficiency of vitamin D and vitamin C in the pathogenesis of bronchial asthma. *Bratislavske lekarske listy*. 2016;117(6):305-7.

۸۴ Machlin LJ. *Handbook of vitamins*. 1991.

۸۵ Moriguchi S, Muraga M. *Vitamin E and immunity*. 2000.

۸۶ Pekmezci D. *Vitamin E and immunity*. *Vitamins & hormones*. 2011;86:179-215.



- .۸۷ Ghaffari J, Hossiani RF, Khalilian A, Nahanmoghadam N, Salehifar E, Rafatpanah H. Vitamin e supplementation, lung functions and clinical manifestations in children with moderate asthma: A randomized double blind placebo-controlled trial. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014;98-103.
- .۸۸ Mabalirajan U, Aich J, Leishangthem GD, Sharma SK, Dinda AK, Ghosh B. Effects of vitamin E on mitochondrial dysfunction and asthma features in an experimental allergic murine model. *Journal of Applied Physiology*. 2009;107(4):1285-92.
- .۸۹ Han Y-Y, Blatter J, Brehm JM, Forno E, Litonjua AA, Celedón JC. Diet and asthma: vitamins and methyl donors. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(10):813-22.
- .۹۰ Said HM. Water-soluble vitamins. *Nutrition for the primary care provider*. 2015;111:30-7.
- .۹۱ Arora P, Kumar V, Batra S. Vitamin A status in children with asthma.(Abstracts). *Alternative Medicine Review*. 2002;7(5):436-7.
- .۹۲ Filteau SM, Morris SS, Abbott RA, Tomkins AM, Kirkwood BR, Arthur P, et al. Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;58(2):192-7.
- .۹۳ Maier K. How the lung deals with oxidants. *European Respiratory Journal*. 1993;6(3):334-6.
- .۹۴ Ivchik T, Kokosov A, Yanchina E, Khodzhayants N, Razorenov G, Kiseleva E, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*. 2021(3):6-15.
- .۹۵ Rahbarghazi A, Siahkhouhian M, Rahbarghazi R, Ahmadi M, Bolboli L, Mahdipour M, et al. Melatonin and prolonged physical activity attenuated the detrimental effects of diabetic condition on murine cardiac tissue. *Tissue and Cell*. 2021;69:101486.
- .۹۶ Chen Y, Wu X, Yang X, Liu X, Zeng Y, Li J. Melatonin antagonizes ozone-exacerbated asthma by inhibiting the TRPV1 channel and stabilizing the Nrf2 pathway. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28(42):59858-67.
- .۹۷ He L, Norris C, Cui X, Li Z, Barkjohn KK, Teng Y, et al. Role of endogenous melatonin in pathophysiologic and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children. *Science of The Total Environment*. 2021;773:145709.
- .۹۸ Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arrigo T, Barberi I, et al. Melatonin and atopy: role in atopic dermatitis and asthma. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(8):13482-93.
- .۹۹ Huang KF, Ma KH, Chang YJ, Lo LC, Jhap TY, Su YH, et al. Baicalein inhibits matrix metalloproteinase 1 expression via activation of TRPV 1- Ca- ERK pathway in ultraviolet B-irradiated human dermal fibroblasts. *Experimental Dermatology*. 2019;28(5):568-75.
- .۱۰۰ Yu Q, Yu X, Zhong X, Ma Y, Wu Y, Bian T, et al. Melatonin modulates airway smooth muscle cell phenotype by targeting the STAT3/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway in experimental asthma. *Cell and tissue research*. 2020;380(1):129-42.
- .۱۰۱ Chen S, Deng Y, He Q, Chen Y, Wang D, Sun W, et al. Toll-like receptor 4 deficiency aggravates airway hyperresponsiveness and inflammation by impairing neutrophil apoptosis in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2020;12(4):608.
- .۱۰۲ Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):425-35.
- .۱۰۳ Uslusoy F, Nazıroğlu M, Çiğ B. Inhibition of the TRPM2 and TRPV1 channels through Hypericum perforatum in sciatic nerve injury-induced rats demonstrates their key role in apoptosis and mitochondrial oxidative stress of sciatic nerve and dorsal root ganglion. *Frontiers in physiology*. 2017;8:335.
- .۱۰۴ Li Y-J, Kawada T, Azuma A. Nrf2 is a protective factor against oxidative stresses induced by diesel exhaust particle in allergic asthma. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
- .۱۰۵ Norton RL, Hoffmann PR. Selenium and asthma. *Molecular aspects of medicine*. 2012;33(1):98-106.
- .۱۰۶ de Luis DA, Izaola O, Aller R, Armentia A, Cuéllar L. Ingesta de antioxidantes y grasas en pacientes con asma polínica. *Medicina Clínica*. 2003;121(17):653-4.
- .۱۰۷ Omland Ø, Deguchi Y, Sigsgaard T, Hansen JC. Selenium serum and urine is associated to mild asthma and atopy. The SUS study. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2002;16(2):123-7.
- .۱۰۸ Jiang J, Nasab EM, Athari SM, Athari SS. Effects of vitamin E and selenium on allergic rhinitis and asthma pathophysiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2021;286:103614.
- .۱۰۹ Riccioni G, D'Orazio N. The role of selenium, zinc and antioxidant vitamin supplementation in the treatment of bronchial asthma: adjuvant therapy or not? *Expert opinion on investigational drugs*. 2005;14(9):1145-55.
- .۱۱۰ Carneiro MFH, Rhoden CR, Amantéa SL, Barbosa F. Low concentrations of selenium and zinc in nails are associated with childhood asthma. *Biological trace element research*. 2011;144(1):244-52.

- ۱۱۱ COMHAIR SA, BHATHENA PR, FARVER C, THUNNISSEN FB, ERZURUM SC. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *The FASEB Journal*. 2001;15(1):70-8.
- ۱۱۲ Nagasaki T, Schuyler AJ, Zhao J, Samovich SN, Yamada K, Deng Y, et al. 15LO1 dictates glutathione redox changes in asthmatic airway epithelium to worsen type 2 inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2022;132.(۱)
- ۱۱۳ Dai X, Dharmage SC, Abramson MJ, Erbas B, Bennett CM, Svanes C, et al. Early life acetaminophen exposure, glutathione S-transferase genes, and development of adolescent asthma in a high-risk birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(5):1035-44. e12.
- ۱۱۴ Lee YL, Lin YC, Lee YC, Wang JY, Hsiue TR, Guo YL. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(11):1707-13.
- ۱۱۵ Fitzpatrick AM, Jones DP, Brown LAS. Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. 2012;17(2):375-408.
- ۱۱۶ van de Wetering C, Manuel AM, Sharafi M, Aboushousha R, Qian X, Erickson C, et al. Glutathione-S-transferase P promotes glycolysis in asthma in association with oxidation of pyruvate kinase M2. *Redox biology*. 2021;47:102160.
- ۱۱۷ Oliveira GP, De Abreu MG, Pelosi P, Rocco PR. Exogenous glutamine in respiratory diseases: myth or reality? *Nutrients*. 2016;8(2):76.
- ۱۱۸ Shin N-R, Kwon H-J, Ko J-W, Kim J-S, Lee I-C, Kim J-C, et al. S-Allyl cysteine reduces eosinophilic airway inflammation and mucus overproduction on ovalbumin-induced allergic asthma model. *International Immunopharmacology*. 2019;68:124-30.
- ۱۱۹ Choi YJ, Kim N, Lee JY, Nam RH, Seo JH, Lee S, et al. Gastroprotective effects of PMK-S005 against ethanol-induced acute gastric damage in rats. *Gut and liver*. 2016;10.۳۴۸:(۳)
- ۱۲۰ Niesche R, Haase M. Emotions and ethics: A Foucauldian framework for becoming an ethical educator. *Educational philosophy and theory*. 2012;44(3):276-88.
- ۱۲۱ Jeon J, Kim Y, Kim H, Kang JS, Lee WJ. Anti-inflammatory effect of alloferon on ovalbumin-induced asthma. *Immune network*. 2015;15(6):304-12.
- ۱۲۲ Hwang Y-H, Hong S-G, Mun S-K, Kim S-J, Lee S-J, Kim J-J, et al. The protective effects of astaxanthin on the OVA-induced asthma mice model. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017;22(11):2019.
- ۱۲۳ Jiang L, Li Y, Wang F, Zhang X, Zhao R. Protective Effect of S-Allyl Cysteine Against Neonatal Asthmatic Rats. *Dose-Response*. 2020;18(4):1559325820982189.
- ۱۲۴ Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics*. 2001;107(2):381-9.
- ۱۲۵ Comhair SA, Grandon D, Khan A, Zhang R, Hazen SL, Erzurum SC. Coenzyme Q in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(11):1336-8.
- ۱۲۶ Du Q, Meng W, Athari SS, Wang R. The effect of Co-Q10 on allergic rhinitis and allergic asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021;17(1):1-11.
- ۱۲۷ Peng J, Ma J, Zhang L, Lu B. Coenzyme Q10 attenuates airway inflammation and oxidative stress in neonatal asthmatic rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19.۱۹۶۹-۷۵:(۹)
- ۱۲۸ Boroujeni MB, Khayat ZK, Anbari K, Niapour A, Gholami M, Gharravi Am. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion*. 2017;32(5):372-7.
- ۱۲۹ Hseu Y-C, Ho Y-G, Mathew DC, Yen H-R, Chen X-Z, Yang H-L. The in vitro and in vivo depigmenting activity of Coenzyme Q10 through the down-regulation of  $\alpha$ -MSH signaling pathways and induction of Nrf2/ARE-mediated antioxidant genes in UVA-irradiated skin keratinocytes. *Biochemical pharmacology*. ۲۰۱۹.۳۱۰-۲۹۹-۲۶۴.
- ۱۳۰ Mizumura K, Maruoka S, Shimizu T, Gon Y. Role of Nrf2 in the pathogenesis of respiratory diseases. *Respiratory investigation*. 2020;58(1):28-35.
- ۱۳۱ Zhang X, Wang T, Yang Y, Li R, Chen Y, Li R, et al. Tanshinone IIA attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity through HOTAIR-Nrf2-MRP2/4 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110547.
- ۱۳۲ Wee JH, Yoo DM, Byun SH, Song CM, Lee H-J, Park B, et al. Analysis of the Relationship between Asthma and Coffee/Green Tea/Soda Intake. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(20):7471.
- ۱۳۳ Heo J-C, Rho JR, Kim T-H, Kim S-Y, Lee S-H. An aqueous extract of green tea *Camellia sinensis* increases expression of Th1 cell-specific anti-asthmatic markers. *International journal of molecular medicine*. 2008;22(6):763-7.

۱۳۴. Wu S, Silverberg J, Joks R, Durkin H, Smith- Norowitz T. Green tea (*Camelia sinensis*) mediated suppression of IgE production by peripheral blood mononuclear cells of allergic asthmatic humans. *Scandinavian journal of immunology*. 2012;76(3):306-10.
۱۳۵. Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in asthma: implications for mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Pharmaceuticals*. 2011;4(3):429-56.
۱۳۶. Kirkham P ,Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacology & therapeutics*. 2006;111(2):476-94.
۱۳۷. Misso NL, Thompson PJ. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet. *Redox Report*. 2005;10(5):247-55.
۱۳۸. Matthew M, Denise F, Shaun H, Richard B. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
۱۳۹. Katsoulis K, Kontakiotis T, Leonardopoulos I, Kotsoyili A, Legakis I, Patakas D. Serum total antioxidant status in severe exacerbation of asthma: correlation with the severity of the disease. *Journal of Asthma*. 2003;40(8):847-54.
۱۴۰. Yoon S, Kim T, Baek S, Kim S, Kwon H, Lee Y, et al. The impact of total antioxidant capacity on pulmonary function in asthma patients. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2012;16(11):1544-50.
۱۴۱. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic medicine*. 20۱۲۵:(۱)۸;۰۹
۱۴۲. Ries AL. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. *Clinics in chest medicine*. 1994;15(2):327-37.
۱۴۳. Mickleborough T, McConnell A, Stager J, Tecklenburg-Lund S, Lindley M. Effect of inspiratory muscle training on exercise tolerance in asthmatic individuals. 2011.
۱۴۴. Ramos E, de Oliveira LVF, Silva AB, Costa IP, Corrêa JCF, Costa D, et al. Peripheral muscle strength and functional capacity in patients with moderate to severe asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* . ۱۰۷:(۱)۱۰;۲۰۱۵
۱۴۵. Barandun J. Value and costs of pulmonary rehabilitation. *Praxis*. 1997;86(50):1979-83.
۱۴۶. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *Journal of Asthma*. 2013;50(2):109-16.

## Review Article

# A review of the effect of exercise training and antioxidant supplements in patients with asthma

Received: 12/12/2022 - Accepted: 08/04/2023

Bahloul Ghorbanian\*<sup>1</sup>  
Marefat Siahkoughian<sup>2</sup>  
Afshin Rahbarghazi<sup>3</sup>  
Mohammadhadi Asghari<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

<sup>2</sup> Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

<sup>3</sup> Ph.D Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

<sup>4</sup> Master of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan SHahid Madani University, Tabriz, Iran.

Email: b.gorbanian@gmail.com

### Abstract

#### Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease characterized by respiratory symptoms, variable airway obstruction, airway hyperresponsiveness, and airway inflammation. In the present study, a review of the effect of exercise and antioxidant supplements in patients with asthma has been discussed.

#### Material and Method

Using several databases including Google Scholar, Web of Science, Science Direct, PubMed, and Scopus, and using the titles of asthma and the names of their types and related names for the keywords of asthma until 2022, a search was made. At first, by limiting the search, irrelevant and repeated studies were removed, and after reviewing the titles, abstracts, and full texts, suitable studies were included in the current research.

#### Conclusion

Focusing on studies that focused on the effects of exercise and antioxidant supplements in patients with asthma, it can be said that exercise in these patients through pathophysiological mechanisms has been able to play a role in reducing the harmful effects of asthma. So that regular aerobic and breathing exercises are recommended to improve this disease. Also, the lung tissue of asthmatic patients is exposed to oxidative stress due to the production of reactive oxygen and nitrogen species. For this reason, taking into account the reduction of antioxidant enzymes, we will see an increase in apoptosis, the loss of airway epithelial cells, and a decrease in airway regeneration. Therefore, studies have pointed to the positive role of antioxidants in patients with asthma.

#### Key words

Exercises, Patients with asthma, Vitamins, Melatonin, Selenium, Glutathione, Cysteine, Coenzyme Q10, Green tea

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest