

The acute Effect of high- and moderate-intensity endurance exercise on serum concentrations of CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio in active healthy adult men

Hadi Hadipourmanaf^{ID}, Saeid Nikoukheslat^{ID}, Vahid Sari-Sarraf^{ID}, Ramin Amirsasan^{ID}

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Abstract

Background and Purpose: Previous studies have shown that increased ventilation during endurance exercise leads to evaporation of the airway epithelial lining fluid and imposes shear stress on the respiratory system. These conditions can compromise airway epithelial integrity and cause epithelial cell injury. However, the effect of exercise intensity on airway epithelial injury markers, including club cell protein 16 (CC16), surfactant protein-D (SP-D), and the CC16/SP-D ratio, remains unclear. Therefore, this study aimed to investigate the acute effects of high- and moderate-intensity endurance exercise on CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio in healthy adult men.

Materials and Methods: Twenty active healthy men (age, 22 ± 3 years; weight, 75 ± 8 kg; height, 1.82 ± 0.06 m; BMI, 23 ± 1.86 kg.m²) were randomly assigned to a high-intensity endurance group (HE, n = 10) or a moderate-intensity endurance group (ME, n = 10). Participants performed a single 20-minute continuous treadmill session at 85–90% or 65–70% of maximal heart rate (MHR), respectively. The initial treadmill speed was set at 9 km/h for the HE group and 7.5 km/h for the ME group. During the exercise, the treadmill speed was adjusted according to the target intensity prescribed for each participant. Blood samples (5 mL) were collected from the antecubital vein before (baseline) and one hour after the end of the intervention period. Independent t-tests were used to compare age, anthropometric characteristics (weight, height, BMI), lean body mass, muscle mass, and distance covered between groups. Analysis of covariance (ANCOVA) was applied to compare study variables between HE and ME groups, and paired-sample t-tests were used for within-group comparisons.

Results: Based on within-group comparisons, serum CC16 ($P = 0.008$) and the CC16/SP-D ratio ($P = 0.006$) increased significantly after high-intensity endurance exercise, whereas SP-D levels did not show a significant change compared to baseline ($P = 0.064$). In the ME group, no significant changes were observed in CC16 ($P = 0.759$), SP-D ($P = 0.072$), or the CC16/SP-D ratio ($P = 0.121$) after the intervention. Between-group comparisons using ANCOVA indicated significant differences in CC16 ($P = 0.021$) and the CC16/SP-D ratio ($P = 0.025$) post-intervention, while SP-D levels showed no significant difference ($P = 0.446$).

Conclusion: This study demonstrates for the first time that high-intensity endurance exercise induced a significant increase in CC16 release and in the CC16/SP-D ratio; however, it did not affect SP-D release after the intervention. Moderate-intensity endurance exercise does not influence airway epithelial integrity markers.

Keywords: Airway epithelial integrity, Anti-inflammatory proteins, Clara cell protein (CC16), Surfactant protein D (SP-D).

How to cite this article: Pourmanaf, H., Nikoukheslat, S., Sari-Sarraf, V., Amirsasan, R. The acute Effect of high- and moderate-intensity endurance exercise on serum concentrations of CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio in active healthy adult men. *J Sport Exerc Physiol.* 2026;19(1):1-?.

*Corresponding Author's E-mail: saeid.nikoukheslat@gmail.com

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
دوره ۱۹، شماره ۱، صفحه‌های ۹-۲

مقاله پژوهشی

تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر غلظت سرمی CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال

هادی پورمناف^{ID}، سعید نیکوخصلت*^{ID}، وحید ساری صراف^{ID}، رامین امیرسازان^{ID}

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات پیشین نشان می‌دهند که افزایش میزان تهویه در طول فعالیت ورزشی استقامتی باعث تبخیر مایع سطح سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی شده و دستگاه تنفسی را تحت فشار برشی قرار می‌دهد. این شرایط باعث کاهش یکپارچگی و آسیب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. با وجود این، تأثیر شدت فعالیت استقامتی بر نشانگرهای آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی از جمله پروتئین‌های سلول کلارا (CC16)، پروتئین سورفکتانت D (SP-D) و نسبت CC16/SP-D تاکنون ناشناخته مانده است. بنابراین، در این مطالعه تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر SP-D، CC16 و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۲۰ مرد بزرگسال سالم فعال (سن: 3 ± 22 سال؛ وزن: 8 ± 75 کیلوگرم؛ قد: 0.06 ± 1.82 متر؛ BMI 1.86 ± 23 کیلوگرم بر متر مربع) به صورت تصادفی به دو گروه فعالیت استقامتی شدید (HE، ۱۰ نفر) و متوسط (ME، ۱۰ نفر) تقسیم شدند. آزمودنی‌های هر دو گروه یک جلسه فعالیت استقامتی مداوم را به مدت ۲۰ دقیقه روی نوار گردان انجام دادند. شدت تمرین برای گروه HE و ME به ترتیب ۸۵-۹۰٪ و ۶۵-۷۰٪ حداکثر ضربان قلب بیشینه بود. سرعت اولیه نوار گردان برای گروه‌های HE و ME به ترتیب ۹ و ۷/۵ کیلومتر در ساعت تنظیم شده و در طول فعالیت، سرعت نوار گردان بر اساس شدت تعیین شده برای هر فرد به طور متناسب تغییر داده شد. برای تجزیه و تحلیل سطوح سرمی CC16 و SP-D، نمونه‌های خونی (۵ میلی‌لیتر) آزمودنی‌ها با استفاده از روش استاندارد از ورید پیش آرنجی قبل (مقدار پایه) و یک ساعت پس از اتمام مداخله توسط متخصص مجرب آزمایشگاه جمع‌آوری شد. برای مقایسه بین گروهی سن، ویژگی‌های آنتروپومتریک (وزن، قد و BMI)، توده بدون چربی، مقدار عضله بدن و مسافت پیموده شده از آزمون تی مستقل (Independent T-test) و برای مقایسه بین گروهی متغیرهای مطالعه از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. برای مقایسه درون‌گروهی نیز آزمون تی وابسته (Paired samples T-test) به کار گرفته شد.

یافته‌ها: براساس نتایج حاصل از مقایسه درون‌گروهی، سطح سرمی CC16 ($P = 0.008$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0.006$) بعد از فعالیت استقامتی شدید به طور معنی‌داری افزایش یافت، اما در مقدار SP-D بعد از مداخله در مقایسه با مقدار پایه

تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/064$). همچنین، بعد از مداخله در مقدار CC16 ($P = 0/759$)، SP-D ($P = 0/072$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0/121$) در گروه ME مشاهده نشد. نتایج حاصل از مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون ANCOVA نیز نشان داد که بین دو گروه بعد از مداخله در مقدار CC16 ($P = 0/021$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0/025$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما در مقدار SP-D ($P = 0/446$) بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق برای نخستین بار نشان داده شد که فعالیت استقامتی شدید باعث رهایش CC16 و افزایش نسبت CC16/SP-D گردید، اما تأثیری بر رهایش SP-D بعد از مداخله نداشت. همچنین، فعالیت استقامتی با شدت متوسط تأثیری بر رهایش نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی نداشت.

واژگان کلیدی: یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی، پروتئین‌های ضدالتهابی، پروتئین سلول کلارا (CC16)، پروتئین سورفکتانت D (SP-D).

نحوه استناد به این مقاله: پورمناف، هادی، نیکوخصلت، سعید، ساری صراف، وحید، امیرساسان، رامین. تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر غلظت سرمی CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹(۱): ۴-۹.

* رایانامه نویسنده مسئول: saeid.nikoukheslat@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۲

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۸

پایگاه نشر

مقدمه

آسم یک بیماری پیچیده چند عاملی است که با طیف وسیعی از علائم از جمله التهاب مزمن مسیر هوایی، محدودیت جریان هوایی بازدمی و سرفه شناخته می‌شود (۱). میزان شیوع آسم در جهان رو به افزایش است و تخمین زده می‌شود که حدود ۳۳۹ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند (۲). انقباض نایژکی ناشی از تمرین (EIB) نوعی آسم است که با تنگ شدن موقت مسیرهای هوایی در پاسخ به فعالیت ورزشی بدون سایر علائم آسم تعریف می‌شود (۳). شیوع EIB در بین جمعیت عمومی ۵ تا ۲۰ درصد است (۴، ۵)، اما شیوع آن در بین ورزشکاران، به ویژه کسانی که در ورزش‌های هوایی با شدت بالا شرکت می‌کنند، بین ۷ تا ۷۰ درصد بیشتر است (۶). علت اصلی EIB هنوز به طور کامل مشخص نشده است، با این حال، پاتوژن این بیماری ممکن است به عوامل مختلفی از جمله آسیب اپی‌تلیال راه هوایی، التهاب راه هوایی و فشار اکسایشی نسبت داده شود (۷). در طول تمرین هوایی با شدت بالا، ورزشکاران استقامتی می‌توانند تهویه خود را ۲۰ تا ۳۰ برابر در مقایسه با حالت استراحت افزایش دهند (۸). با این حال، این تهویه افزایش یافته می‌تواند منجر به بدتر شدن رطوبت و دمای مطلوب هوای استنشاقی شود و در نتیجه تبخیر آب و ایجاد یک محیط هیپراسموتیک در سطح راه هوایی ایجاد شود (۳، ۹). این وضعیت تنش برشی و گرادیان فشار ترانس مورال را در سراسر اپیتلیوم راه هوایی افزایش می‌دهد و منجر به آسیب و آزادسازی نشانگرهای خاص یکپارچگی اپی‌تلیال از جمله پروتئین سلول کلارا (CC16) و پروتئین سورفکتانت D (SP-D) می‌شود (۱۰، ۱۱).

CC16 پروتئینی با وزن مولکولی ۱۶ کیلو دالتون است که توسط سلول‌های کلارا (سلول‌های کلاب) در اپی‌تلیوم مسیر هوایی سنتز می‌شود (۱۲، ۱۳). این سلول‌ها غالباً در بخش انتهایی و تنفسی نایژک‌ها قرار دارند و متعلق به خانواده سکر توگلوبین هستند که در دستگاه ادراری نیز یافت می‌شود. عملکرد بیولوژیکی پروتئین کلارا (CC16) به صورت کامل کشف نشده است. این ملکول به عنوان یک نشانگر دقیق و حساس یکپارچگی سد اپی‌تلیال مسیر هوایی شناسایی شده و خاصیت ضدالتهابی، ضد سمی و ضدتوموری دارد (۱۷-۱۴). SP-D یک گلیکوپروتئین متصل به کلسیم و از خانواده کولکتین می‌باشد و بیش‌تر توسط پنوموسیت نوع ۲ سنتز می‌شود (۱۲، ۱۳، ۱۸). SP-D نقش مهمی به عنوان یک عامل ضد عفونی و تعدیل کننده سیستم ایمنی ایفا می‌کند (۱۲، ۱۳، ۱۸). نسبت CC16/SP-D سرم نیز یک نشانگر اختصاصی و حساس برای تشخیص آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی ناشی از سموم است (۱۰، ۱۱).

مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که فعالیت استقامتی حاد باعث افزایش غلظت سرمی CC16 پس از مداخله می‌شود (۷، ۱۹، ۲۰). برای مثال، در یک مطالعه، بوگالت و همکاران (۲۰۱۳) با بررسی آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی بعد از ۴۱ دقیقه شنا کردن و ۴۱ دقیقه تمرین روی چرخ کارسنج در شناگران، غلظت سرمی CC16 و SP-D را اندازه‌گیری کردند. غلظت سرمی CC16 و SP-D بعد از هر دو نوع فعالیت به طور معناداری افزایش یافت (۲۱). شیمیتی و همکاران نیز (۲۰۱۰) آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی را بعد از یک مسابقه نیم ماراتن را در مردان آماتور بررسی کردند. آن‌ها افزایش CC16 بعد از مسابقه نیم ماراتن تأیید کردند (۲۲). این یافته‌ها با نتایج یک مطالعه فراتحلیل نیز هم‌راستا بود که نشان داد فعالیت استقامتی حاد موجب افزایش غلظت سرمی CC16 می‌شود (۲۳). همچنین، برخی از مطالعات افزایش سطح سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D را بعد از فعالیت استقامتی حاد گزارش کردند (۱۰، ۱۱). پورمناف و همکاران (2020) و کامبس و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای جداگانه افزایش معنی‌دار در

غلظت سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D را بعد از فعالیت استقامتی حاد مشاهده کردند (۱۰، ۱۱). مطالعات انجام شده بر روی SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود و متناقض می‌باشد.

اخیراً، کراماون و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که عامل کلیدی در بروز آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی، شدت فعالیت است؛ به طوری که فعالیت‌های شدید و نزدیک به آستانه تهویه‌ای بیشترین تأثیر را در ایجاد این آسیب دارند (۲۴). افزون بر این، اغلب مطالعاتی که از فعالیت استقامتی شدید به عنوان مداخله استفاده کرده‌اند، افزایش غلظت CC16 را بلافاصله پس از مداخله گزارش کرده‌اند (۱۰). با وجود این، تاکنون هیچ پژوهشی به صورت مستقل به بررسی تأثیر شدت فعالیت ورزشی استقامتی نپرداخته است. علاوه بر این، مطالعات انجام شده بر روی تأثیر فعالیت استقامتی بر SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود می‌باشد، که منجر به عدم وجود شواهد قطعی در مورد این نشانگرها شده است. بنابراین، در مطالعه حاضر تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی (CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D) در مردان سالم فعال مورد بررسی قرار گرفت. ما فرض کردیم که فعالیت شدید استقامتی منجر به رهایش بیشتر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی می‌شود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و نیمه تجربی بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را مردان بزرگسال سالم (۳۰-۱۸ سال) تشکیل دادند که ۱ تا ۳ بار در هفته فعالیت ورزشی تفریحی انجام می‌دادند. معیارهای ورود به تحقیق عبارت بودند از: (۱) افراد با شاخص توده بدنی (BMI) بین ۱۸ تا ۲۵، (۲) بدون سابقه قبلی بیماری‌های ریوی و قلبی-عروقی، (۳) عدم استعمال دخانیات حداقل شش ماه قبل از مطالعه و (۴) عدم استفاده از آگونیست‌های بتا ۲ یا هرگونه دارو یا مکمل ضد التهابی در یک ماه گذشته. از یک پرسشنامه برای جمع‌آوری اطلاعات در مورد سابقه بیماری، عادات غذایی، میزان فعالیت بدنی و سابقه استعمال دخانیات استفاده شد. از میان افراد دارای واجد شرایط، ۲۰ نفر با روش نمونه‌گیری تصادفی در دو گروه فعالیت استقامتی شدید (HE، ۱۰ نفر) و متوسط (ME، ۱۰ نفر) قرار گرفتند. پیش از شروع مطالعه، مجوز اخلاق پزشکی از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تبریز (IR.TABRIZU.REC.1404.013) برای انجام مطالعه اخذ گردید. همچنین، پروتکل مطالعه حاضر در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20180513039637N5) ثبت شده است. قبل از شرکت در مطالعه، همه افراد منتخب با حضور در یک جلسه هماهنگی به صورت شفاهی و کتبی با اهداف و پروتکل مطالعه آشنا شده و در پایان جلسه از همه شرکت‌کنندگان فرم رضایت کتبی اخذ گردید.

قبل از آغاز مطالعه، ابتدا ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. به منظور حذف خطای فردی همه اندازه‌گیری‌ها توسط یک فرد انجام گرفت. قد با استفاده از یک قدسنج دیواری (Seca 206, Germany) و وزن و درصد چربی بدن و توده عضلانی نیز با استفاده از یک دستگاه ارزیابی ترکیب بدن (Inbody Co. Ltd., Korea) اندازه‌گیری شد. ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. پس از اندازه‌گیری ویژگی‌های آنتروپومتریکی، هر دو گروه تمرینی در یک جلسه فعالیت استقامتی تداومی شرکت کردند. مداخله برای گروه HE شامل یک جلسه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه (MHR) به مدت ۲۰ دقیقه روی یک دستگاه نوار گردان بود و گروه ME نیز یک جلسه دویدن با شدت ۶۵-۷۰ درصد MHR را به مدت ۲۰ دقیقه روی دستگاه نوار گردان اجرا کردند. از معادله تاناکا [(سن × ۰/۷) - ۲۰۸] MHR برای

²Maximum heart rate

تخمین MHR استفاده شد (۲۵). سرعت اولیه نوار گردان برای گروه‌های HE و ME به ترتیب ۹ و ۷/۵ کیلومتر در ساعت تنظیم شده و در طول فعالیت، سرعت نوار گردان بر اساس شدت تعیین شده برای هر فرد به‌طور متناسب تغییر داده شد. در ادامه ضربان قلب تعیین شده برای هر گروه در طول فعالیت استقامتی با استفاده از یک ضربان‌سنج سینه‌ای (Polar T31 C, Finland) به طور مداوم تنظیم شد. جلسات تمرینی قبل از ظهر بین ساعت ۹ الی ۱۲ تحت نظر محقق انجام گرفت. در هر جلسه تمرینی ۱۰ دقیقه برنامه گرم کردن (شامل دویدن نرم، حرکات کششی ایستا بالا تنه و پایین تنه و حرکات جهشی) قبل از تمرین و ۱۰ دقیقه برنامه سرد کردن (شامل دویدن نرم و حرکات کششی ایستا بالا تنه و پایین تنه) در انتهای جلسه تمرینی اجرا شد. دما و رطوبت آزمایشگاه به ترتیب در محدوده ۲۳-۲۴ درجه سانتیگراد و ۵۰-۶۰٪ حفظ شد. آزمودنی‌ها ۴ ساعت پس از صرف غذا در آزمایشگاه حضور به عمل آورده و ۴ ساعت قبل از مداخله نیز از مصرف کافئین منع شده بودند. از همه آزمودنی‌ها خواسته شده بود که ۴۸ ساعت قبل از مداخله از شرکت در هر نوع فعالیت بدنی خودداری کنند.

برای تجزیه و تحلیل سطوح سرمی CC16 و SP-D، نمونه‌های خونی (۵ میلی‌لیتر) آزمودنی‌ها با استفاده از روش استاندارد از ورید پیش آرنجی قبل (مقدار پایه) و یک ساعت پس از مداخله توسط متخصص مجرب آزمایشگاه جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی قبل از سانتریفیوژ (Rotoflx 32A, Germany) با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، اجازه داده شد تا به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در دمای اتاق لخته شوند. سپس، سرم به بخش‌های ۱،۸ میلی‌لیتری تقسیم و تا زمان انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای اندازه‌گیری سطوح CC16 و SP-D از کیت الایزا ساخت شرکت ZellBio (Germany) استفاده شد. سنجش این شاخص‌ها با به‌کارگیری فناوری ساندریج دو آنتی‌بادی بیوتینی (double a biotin antibody sandwich technology) و مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت. آزمون‌های الایزا به‌صورت دو تکرار و بر اساس دستورالعمل هر کیت اختصاصی انجام شدند. به‌منظور به حداقل رساندن خطای بین‌تستی، نمونه‌های هر دو گروه به‌طور هم‌زمان و در یک صفحه آزمایش (assay plate) مورد سنجش قرار گرفتند. محدوده سنجش برای CC16 و SP-D به ترتیب ۰/۵ تا ۱۶ و ۱ تا ۳۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. حساسیت کیت مورد استفاده برای اندازه‌گیری نیز CC16 و SP-D به ترتیب ۰/۰۶ و ۰/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.

آمار توصیفی به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده و آزمون شاپیرو-ویلک جهت تعیین طبیعی بودن داده‌ها به کار گرفته شد. برای مقایسه بین گروهی سن، ویژگی‌های آنتروپومتریکی (وزن، قد و BMI)، توده بدون چربی، مقدار عضله بدن و مسافت پیموده شده از آزمون تی مستقل (Independent T-test) و برای مقایسه بین گروهی متغیرهای مطالعه از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. برای مقایسه درون‌گروهی نیز آزمون تی وابسته (Paired samples T-test) به کار گرفته شد. تمامی عملیات آماری در سطح معنی‌داری مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS26 نسخه ۲۲ انجام شد. برای ترسیم جداول نیز از نرم افزار Excel استفاده شد.

نتایج

سن، ویژگی‌های آنتروپومتریکی (وزن، قد و BMI)، توده بدون چربی، مقدار عضله بدن، میانگین ضربان قلب در طول فعالیت و مسافت پیموده شده آزمودنی‌های دو گروه در جدول شماره ۱ گزارش شده است. براساس نتایج حاصل از آزمون تی مستقل، بین سن و ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌های گروه‌های فعالیت استقامتی شدید و متوسط تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

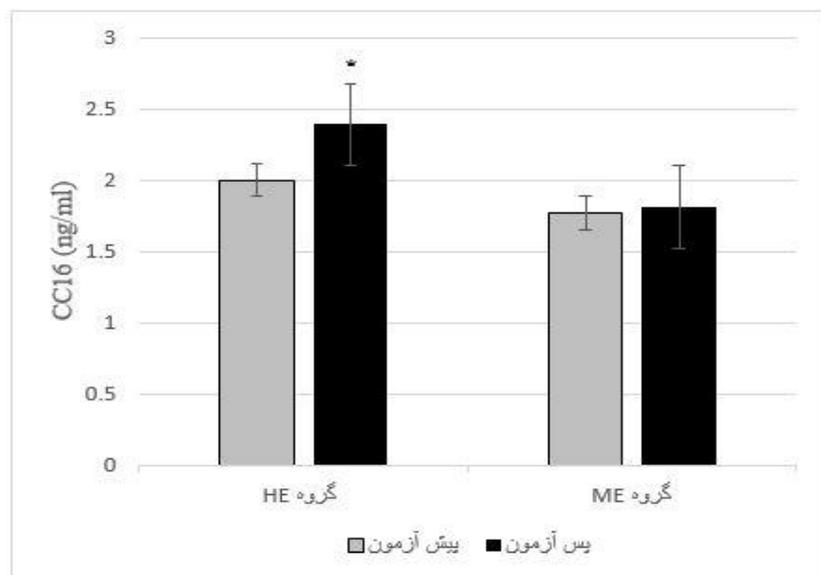
اما در میانگین ضربان قلب در طول فعالیت و مسافت پیموده شده در طول فعالیت استقامتی بین دو گروه تفاوت معنی‌دار بود ($P < 0/05$). نتایج حاصل از آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که توزیع همه متغیرهای موجود در مطالعه طبیعی می‌باشد. بنابراین آزمون‌های پارامتریک ANCOVA و تی وابسته به ترتیب برای مقایسه بین گروهی و درون گروهی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج مربوط به نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلایال مسیر هوایی شامل CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده‌است.

جدول ۱. ویژگی‌های فردی شرکت‌کنندگان در تحقیق (انحراف معیار \pm میانگین)

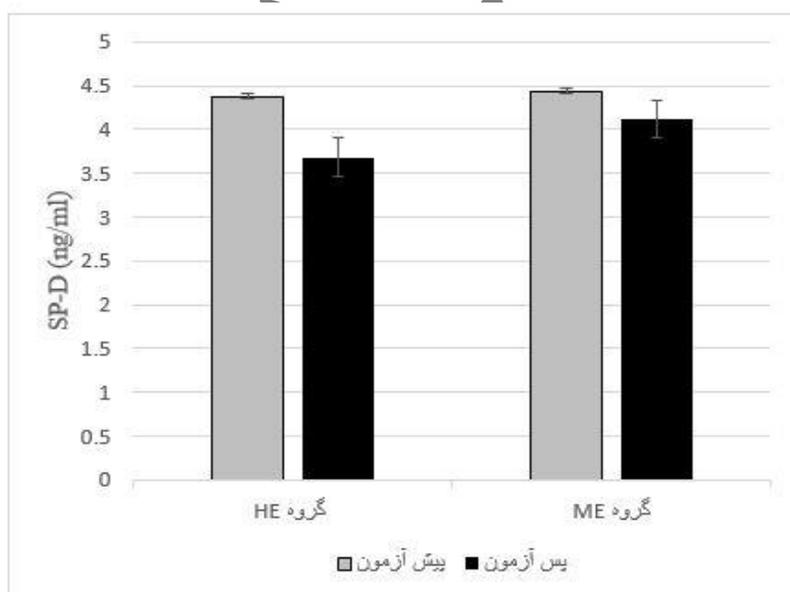
متغیرها	HE (n = ۱۰)	ME (n = ۱۰)	P-value
سن (سال)	۲۲ \pm ۳	۲۱ \pm ۳	۰/۵۶۹
قد (متر)	۱/۸۲ \pm ۰/۰۵	۱/۸۲ \pm ۰/۰۷	۰/۶۵۷
وزن (کیلوگرم)	۷۷ \pm ۸	۷۴ \pm ۷	۰/۴۵۵
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۳/۱۶ \pm ۱/۶۷	۲۲/۸۲ \pm ۲/۰۶	۰/۶۸۴
درصد چربی (درصد)	۱۵ \pm ۴	۱۶ \pm ۵	۰/۴۵۷
عضله بدن (کیلوگرم)	۲۷ \pm ۴	۳۶ \pm ۳	۰/۳۹۸
میانگین ضربان قلب در طول فعالیت (ضربان در دقیقه)	۱۷۳ \pm ۵	۱۳۷ \pm ۷	۰/۰۰۱
مسافت پیموده شده (کیلومتر)	۳/۳۰ \pm ۰/۳۵	۲/۱۶ \pm ۰/۳۲	۰/۰۰۱

نتایج حاصل از مقایسه درون گروهی نشان داد که گروه HE پس از مداخله، افزایش معنی‌داری را در غلظت سرمی CC16 نسبت به مقدار پایه تجربه کرد ($P = 0/008$)، در حالی که در گروه ME، تغییر معنی‌داری در غلظت CC16 بعد از مداخله مشاهده نشد ($P = 0/759$) (شکل ۱). همچنین، غلظت سرمی SP-D بعد از مداخله در هر دو گروه HE ($P = 0/064$) و ME ($P = 0/072$) مقایسه با مقادیر پایه تفاوت معنی‌داری نداشت (شکل ۲). با این حال، فعالیت استقامتی شدید باعث افزایش معنی‌دار در نسبت CC16/SP-D در مقایسه با مقدار پایه شد ($P = 0/006$)، اما فعالیت استقامتی با شدت متوسط تأثیر قابل توجهی بر این نسبت نداشت ($P = 0/121$) (شکل ۳).

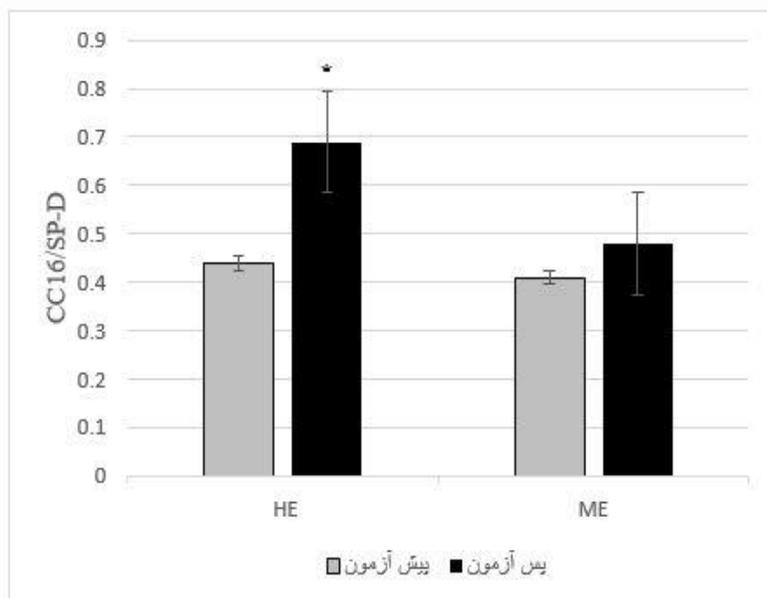
علاوه بر این، نتایج حاصل از مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون ANCOVA نشان داد که بین دو گروه بعد از مداخله در مقدار CC16 ($P = 0/021$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0/025$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما در مقدار SP-D ($P = 0/446$) بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.



شکل ۱. تغییرات غلظت سرمی CCl16 در مراحل قبل و بعد از فعالیت استقامتی. * تفاوت معنی‌دار بین مقدار پایه و بعد از مداخله



شکل ۲. تغییرات غلظت سرمی SP-D در مراحل قبل و بعد از فعالیت استقامتی.



شکل ۳. تغییرات نسبت CC16/SP-D در مراحل قبل و بعد از فعالیت استقامتی. * تفاوت معنی‌دار بین مقدار پایه و بعد از مداخله

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در بزرگسالان سالم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت استقامتی شدید سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D را یک ساعت بعد از مداخله افزایش می‌دهد. با وجود این، در سطح سرمی SP-D بعد از فعالیت استقامتی شدید تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. همچنین، در سطح سرمی CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D بعد از فعالیت استقامتی با شدت متوسط در مردان بزرگسال سالم تفاوت معنی‌داری حاصل نشد.

بسیاری از مطالعات افزایش سطح سرمی CC16 بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی حاد را گزارش کرده‌اند (۷، ۱۰، ۱۱، ۱۹، ۲۰). با وجود این، تحقیقات در مورد تأثیر حاد فعالیت ورزشی استقامتی بر سطح سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود است و نتایج این مطالعات نیز متناقض می‌باشد (۱۰، ۱۱، ۲۶). در یک مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل، تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی حاد بر SP-D، CC16 و نسبت CC16 در بزرگسالان ورزشکار و غیر ورزشکار مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این فراتحلیل نشان داد که بلافاصله پس از فعالیت ورزشی استقامتی سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D افزایش می‌یابد (۲۳). مطالعات پیشین نقش کلیدی شدت فعالیت در ایجاد آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی را تأیید کرده‌اند (۲۷). بیشتر مطالعاتی که از فعالیت استقامتی شدید به عنوان مداخله استفاده کرده بودند، افزایش CC16 را بلافاصله بعد از مداخله گزارش کردند (۷، ۱۹، ۲۰، ۲۶، ۲۸). با این حال، تاکنون هیچ مطالعه‌ای به‌طور مستقل تأثیر شدت‌های مختلف فعالیت استقامتی بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی را مورد بررسی قرار نداده بود.

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که ۲۰ دقیقه دویدن به صورت تداومی روی نوار گردان با شتاب بالا (۹۰-۸۵ درصد MHR) منجر به افزایش قابل توجه در سطوح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت پس از مداخله می‌شود. با وجود این، ۲۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شتاب متوسط (۶۵-۷۰ درصد MHR) تأثیر قابل توجهی بر هیچ یک از نشانگرهای آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی نداشت. نتایج مقایسه بین گروهی نیز نشان داد که بین گروه‌ها در مقادیر سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت پس از مداخله تفاوت وجود دارد. بنابراین، احتمالاً فعالیت استقامتی شدید برخلاف فعالیت استقامتی متوسط باعث افزایش CC16 و نسب CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم می‌شود. در همین راستا، کامبس و همکاران (۲۰۱۹) با هدف بررسی تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی شدید بر یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در بزرگسالان سالم، مقدر CC16 و نسبت CC16/SP-D را قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری کردند. بعد از تحلیل نتایج، مقدار سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D به صورت معنی‌داری افزایش یافته بود (۲۷). همچنین، پورمناف و همکاران (۲۰۲۰) افزایش غلظت سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D را یک ساعت پس از فعالیت ورزشی استقامتی شدید (۳۰ دقیقه دویدن به دور پیست استاندارد) در ورزشکاران سالم گزارش کردند (۱۱). علاوه بر این، اکلاندر و همکاران (۲۰۲۲) در تحقیقی مشابه، تأثیر ۳۵ دقیقه فعالیت اینتروال شدید بر غلظت پلاسمایی CC16 در افراد تمرین‌کرده را بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت ورزشی استقامتی شدید باعث افزایش غلظت پلاسمایی CC16 بلافاصله بعد از مداخله می‌شود (۱۹). با وجود این، تاکنون در هیچ مطالعه مستقلی تأثیر سطوح مختلف شدت فعالیت‌های استقامتی بر یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی مورد بررسی قرار نگرفته بود.

اخیراً در یک مطالعه، کرامون و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی در آستانه تهویه‌ای (مانند آنچه در فعالیت‌های استقامتی شدید مشاهده می‌شود) اتفاق می‌افتد و تهویه دقیقه‌ای پایین تأثیری بر یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی ندارد (۲۴). در شرایط طبیعی، هوای دمی هنگام عبور از حفره‌های بینی و مجاری تنفسی فوقانی گرم و با بخار آب اشباع می‌شود (۲۴). اما هنگام انجام فعالیت‌های استقامتی شدید، تهویه دقیقه‌ای از ۱۵ الی ۲۵ لیتر در دقیقه در حالت استراحت تا مقدار ۹۰ الی ۱۵۰ لیتر در دقیقه افزایش می‌یابد (۳۰، ۳۱). با افزایش تهویه‌ای در حین فعالیت ورزشی، تنفس بیشتر از مسیر دهان انجام می‌گیرد. آغاز تنفس دهانی-بینی در افراد مختلف متفاوت است، اما به طور میانگین در حدود ۴۵ تا ۴۵ لیتر در دقیقه رخ می‌دهد (۳۲). در تنفس دهانی، هوای ورودی به نای و نایزها در مقایسه با تنفس بینی سردتر و خشک‌تر است (۳۳). در تهویه دقیقه‌ای پایین، سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی و غدد زیرمخاطی با ترشح آب، تعادل رطوبتی را حفظ می‌کنند (۲۴، ۳۴). با این حال، در تهویه‌های دقیقه‌ای بالا و نزدیک به آستانه تهویه‌ای این تعادل برهم می‌خورد و باعث دهیدراته شدن مایع سطح مجاری هوایی می‌شود (۲۴، ۳۳). این شرایط تنش برشی و فشار را در سراسر اپی‌تلیوم مسیر هوایی افزایش داده و سلول‌های اپی‌تلیال را در معرض خطر پوسته‌پوسته شدن یا آسیب قرار می‌دهد (۳، ۳۵). سلول‌های اپی‌تلیال در پاسخ به این شرایط عوامل التهابی و ضدالتهابی گوناگونی را آزاد می‌کنند (۳۶).

با وجود این، بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، سطح سرمی SP-D در هیچ کدام از شدت‌ها (فعالیت ورزشی شدید و متوسط) تغییر معنی‌داری پیدا نکرد و بین گروه‌های HE و ME نیز از نظر SP-D یک ساعت بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. این نتایج هم‌سو با نتایج مطالعه فراتحلیل بود که نشان داد بعد از فعالیت استقامتی حاد مقادیر سرمی SP-D بعد از مداخله تغییر نمی‌کند (۲۳). فرانت-ریبرا و همکاران (۲۰۱۰) نیز، بعد از ۴۰ دقیقه شنا کردن در استخر، تغییر معنی‌داری در غلظت سرمی SP-D در شناگران سالم و غیر سیگاری مشاهده نکردند (۲۶). با وجود این، کامبس و همکاران (۲۰۱۹) و پورمناف و همکاران (۲۰۲۰) افزایش غلظت سرمی SP-D را بعد از فعالیت استقامتی گزارش کردند (۱۰، ۱۱). احتمالاً دلیل این عدم تغییر SP-D بعد از فعالیت استقامتی به وزن ملکولی بیش‌تر این پروتئین در مقایسه با CC16 مرتبط باشد (۲۶). همچنین، SP-D بیشتر توسط سلول‌های

پنوموسیت نوع ۲ در حبابچه‌ها و حبابچه‌های تنفسی سنتز می‌شود که وظیفه تبادل اکسیژن و دی‌اکسیدکربن را بر عهده دارند (۳۷). برخلاف نایژک‌ها و نایژک‌های تنفسی که وظیفه گرم‌کردن، مرطوب‌سازی و تصفیه هوای دمی را بر عهده دارند (۳۸)، احتمالاً سلول‌های اپی‌تلیال موجود در حبابچه‌ها و حبابچه‌های تنفسی کمتر تحت تأثیر دهیدراسیون و فشار برشی ناشی از افزایش تهویه هنگام فعالیت استقامتی قرار گرفته و در نتیجه کمتر در معرض آسیب و تخریب قرار می‌گیرند. اما تحقیقات در بر روی SP-D محدود است و انجام مطالعات بیشتر برای تأیید این نتایج ضروری به نظر می‌رسد. در این مطالعه برای نخستین بار تأثیر شدت فعالیت استقامتی (شدید و متوسط) بر یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی (CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D) مورد بررسی قرار گرفت و پیش از این هیچ مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده بود.

نتایج حاصل از این تحقیق باید با در نظر گرفتن محدودیت‌ها گزارش شوند. نخست، تنها شرکت‌کنندگان مرد در این مطالعه وارد شدند. بنابراین، مطالعات آینده باید تأثیر جنسیت در تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی را در این نشانگرها بررسی کنند. اندازه کوچک‌تر مسیرهای هوایی و کار تنفسی بیشتر در زنان ممکن است منجر به آزادسازی بیشتر نشانگرهای التهابی و نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در هر سطحی از تهویه شود (۳۹). دوم، به دلیل محدودیت‌های اجرایی، نمونه‌های سرمی تنها یک ساعت پس از فعالیت ورزشی جمع‌آوری شدند. اگرچه این بازه زمانی برای شناسایی التهاب و آسیب مسیرهای هوایی و اختلال در یکپارچگی اپی‌تلیال مناسب است، اما زمان‌های نمونه‌گیری بیشتر می‌تواند بینش دقیق‌تری از پاسخ این نشانگرها ارائه دهد. پژوهش‌های آینده بهتر است نقاط زمانی میان‌مدت و بلندمدت مانند ۳، ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از فعالیت ورزشی را در نظر بگیرند تا تغییرات نشانگرهای التهابی و یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی با دقت و صحت بیشتری مشخص شود. بنابراین، برای دستیابی به نتایج قطعی در این زمینه به مطالعات بیشتر نیاز است.

نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در بزرگسالان سالم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که فقط فعالیت استقامتی شدید باعث افزایش سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت بعد از مداخله می‌شود. با وجود این، فعالیت‌های استقامتی با شدت متوسط و شدید تأثیری بر سطح سرمی SP-D نشان ندادند. انجام مطالعات بیشتر برای تأیید یافته‌های حاضر، تبیین روشن‌تر سازوکارهای زیربنایی و ارزیابی تأثیرات بلندمدت فعالیت ورزشی بر سلامت دستگاه تنفسی ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌های شرکت‌کننده و کسانی که ما را در اجرای این مطالعه یاری کردند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا، تحلیل یافته‌ها و نگارش مقاله مشارکت داشتند.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

References

1. Olsthoorn SE, van Krimpen A, Hendriks RW, Stadhouders R. Chronic inflammation in asthma: looking beyond the Th2 cell. *Immunological Reviews*. 2025;330(1):e70010.
2. Yuan L, Tao J, Wang J, She W, Zou Y, Li R, et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2025;80.
3. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I, Daniil Z, Kontopodi AK, Gourgoulisanis K, et al. Exercise-induced bronchospasm in elite athletes. *Cureus*. 2022;14(1).
4. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2018;28(1):31.
5. Rodriguez Bauza DE, Silveyra P. Asthma, atopy, and exercise: Sex differences in exercise-induced bronchoconstriction. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246(12):1400-9.
6. Thiri6n-Romero I, Alvarado-Amador L, Torre-Bouscoulet L. Exercise-Induced Bronchoconstriction Background Prevalence Around the World. *Immunology and Allergy Clinics*. 2025;45(1):53-61.
7. Stenfors N, Persson H, Tutt A, Tufvesson E, Andersson EP, Ainegren M, et al. A breathing mask attenuates acute airway responses to exercise in sub-zero environment in healthy subjects. *European Journal of Applied Physiology*. 2022;122(6):1473-84.
8. Boulet L-P, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):641-8.
9. Price OJ, Ansley L, Menzies-Gow A, Cullinan P, Hull JH. Airway dysfunction in elite athletes—an occupational lung disease? *Allergy*. 2013;68(11):1343-52.
10. Combes A, Dekerle J, Dumont X, Twomey R, Bernard A, Daussin F, et al. Continuous exercise induces airway epithelium damage while a matched-intensity and volume intermittent exercise does not. *Respiratory research*. 2019;20(1):12.
11. Pourmanaf H, Hamzehzadeh A, Nikniaz L. The effect of physical preparedness levels on serum levels of CC16, SP-D and lung function in endurance runners. *Science & Sports*. 2020;35(4):223-7.
12. Heltborg A, Mogensen CB, Andersen ES, Cartuliales MB, Petersen ER, Skovsted TA, et al. Diagnostic performance of plasma SP-D, KL-6, and CC16 in acutely hospitalised patients suspected of having Community-Acquired Pneumonia—A diagnostic accuracy study. *Diagnostics*. 2024;14(12):1283.
13. Guo J, Wu B, Liu Y, Zhu B, Lu F. Effect of blood purification combined with antibiotics on CC-16 and SP-D levels and prognosis in patients with severe acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Translational Research*. 2025;17(1):429.
14. Bernard A, Hermans C, Van Houte G. Transient increase of serum Clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. *Occupational and environmental medicine*. 1997;54(1):63-5.
15. Bernard A, Marchandise F, Depelchin S, Lauwerys R, Sibille Y. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. *European Respiratory Journal*. 1992;5(10):1231-8.
16. Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martinez FD. Serum levels of club (Clara) cell secretory protein predict cancer mortality in adults. *The lancet Respiratory medicine*. 2013;1(10):779.
17. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(2):646-78.

18. Tiezzi M, Morra S, Seminerio J, Van Muylem A, Godefroid A, Law-Weng-Sam N, et al. SP-D and CC-16 pneumoproteins' kinetics and their predictive role during SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in medicine*. 2022;8:761299.
19. Eklund LM, Sköndal Å, Tufvesson E, Sjöström R, Söderström L, Hanstock HG, et al. Cold air exposure at -15°C induces more airway symptoms and epithelial stress during heavy exercise than rest without aggravated airway constriction. *European Journal of Applied Physiology*. 2022;122(12):2533-44.
20. Eklund L, Schagatay F, Tufvesson E, Sjöström R, Söderström L, Hanstock HG, et al. An experimental exposure study revealing composite airway effects of physical exercise in a subzero environment. *International Journal of Circumpolar Health*. 2021;80(1):1897213.
21. Bougault V, Turmel J, Boulet L-P. Comparison of airway damage after swimming and indoor cycling in swimmers. *Eur Respiratory Soc*; 2013.
22. Chimenti L, Morici G, Paternò A, Santagata R, Bonanno A, Profita M, et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*. 2010;298(6):L857-L62.
23. Pourmanaf H, Nikoukheslat S, Sari-Sarraf V, Amirsasan R, Vakili J, Mills DE. The acute effects of endurance exercise on epithelial integrity of the airways in athletes and non-athletes: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2023;220:107457.
24. Karamaoun C, Haut B, Blain G, Bernard A, Daussin F, Dekerle J, et al. Is airway damage during physical exercise related to airway dehydration? Inputs from a computational model. *Journal of applied physiology*. 2022;132(4):1031-40.
25. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the american college of cardiology*. 2001;37(1):153-6.
26. Font-Ribera L, Kogevinas M, Zock J-P, Gómez FP, Barreiro E, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Short-term changes in respiratory biomarkers after swimming in a chlorinated pool. *Environmental health perspectives*. 2010;118(11):1538-44.
27. Combes A, Dekerle J, Dumont X, Twomey R, Bernard A, Daussin F, et al. Continuous exercise induces airway epithelium damage while a matched-intensity and volume intermittent exercise does not. *Respiratory research*. 2019;20:1-9.
28. Tufvesson E, Svensson H, Ankerst J, Bjermer L. Increase of club cell (Clara) protein (CC16) in plasma and urine after exercise challenge in asthmatics and healthy controls, and correlations to exhaled breath temperature and exhaled nitric oxide. *Respiratory medicine*. 2013;107(11):1675-81.
29. Issakhov A, Zhandaulet Y, Abylkassymova A, Issakhov A. A numerical simulation of air flow in the human respiratory system for various environmental conditions. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2021;18(1):2.
30. Baechle TR, Earle RW. *Essentials of strength training and conditioning: Human kinetics*; 2008.
31. Zervides C, Hose D, editors. *A simple Computational Model-Based Validation of Guyton's closed circuit analysis of the heart and the peripheral circulatory system*. 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference; 2006: IEEE.
32. Bennett WD, Zeman KL, Jarabek AM. Nasal contribution to breathing with exercise: effect of race and gender. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(2):497-503.
33. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Local airway heat and water vapour losses. *Respiration physiology*. 1991;84(1):115-32.
34. Karamaoun C, Sobac B, Mauroy B, Van Muylem A, Haut B. New insights into the mechanisms controlling the bronchial mucus balance. *PloS one*. 2018;13(6):e0199319.
35. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, Bougault V, Boulet L-P, Rundell KW, et al. Respiratory health of elite athletes—preventing airway injury: a critical review. *British journal of sports medicine*. 2012;46(7):471-6.
36. Jacobs L, Nawrot TS, De Geus B, Meeusen R, Degraeuwe B, Bernard A, et al. Subclinical responses in healthy cyclists briefly exposed to traffic-related air pollution: an intervention study. *Environmental Health*. 2010;9:1-8.
37. Watson A, Madsen J, Clark HW. SP-A and SP-D: dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Frontiers in immunology*. 2021;11:622598.
38. Atchley TJ, Smith DM. Exercise-induced bronchoconstriction in elite or endurance athletes:: Pathogenesis and diagnostic considerations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;125(1):47-54.
39. Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. *European Respiratory Review*. 2022;31(163).

نسخه پیش انتشار