

Original Article

The acute effect of high- and moderate-intensity endurance exercise on serum concentrations of club cell protein 16 (CC16), surfactant protein D (SP-D), and the CC16/SP-D ratio in active healthy adult menHadi Pourmanaf , Saeid Nikookheslat* , Vahid Sari-Sarraf , Ramin Amirsasan 

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

Abstract

Background and Purpose: Previous research has shown that increased ventilation during endurance exercise promotes evaporation of the airway epithelial lining fluid and imposes mechanical shear stress on the respiratory system. These physiological responses may compromise airway epithelial integrity and contribute to epithelial cell injury. Nevertheless, the effect of endurance exercise intensity on biomarkers of airway epithelial injury, including club cell protein 16 (CC16), surfactant protein D (SP-D), and the CC16/SP-D ratio, remains unclear. Therefore, the present study was conducted to investigate the acute effects of high- and moderate-intensity endurance exercise on serum CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio in healthy, physically active adult men.

Materials and Methods: Twenty healthy, physically active adult men (Mean $\pm$ SD; age, 22 $\pm$ 3 years; weight, 75 $\pm$ 8 kg; height, 182 $\pm$ 6 cm; BMI, 23 $\pm$ 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 in both groups completed a single 20-minute continuous treadmill running session. Exercise intensity was prescribed at 85–90% of maximal heart rate (MHR) for the HE group and 65–70% of MHR for the ME group. The initial treadmill speed was set at 9 km/h for the HE group and 7.5 km/h for the ME group and was adjusted throughout the exercise session to maintain the prescribed target intensity for each participant. To determine serum CC16 and SP-D concentrations, 5-mL venous blood samples were collected from the antecubital vein by an experienced laboratory technician using standard procedures at baseline (pre-exercise) and one hour after completion of the exercise session. Analysis of covariance (ANCOVA) was performed to compare post-exercise outcomes between groups, whereas paired-samples t-tests were used to assess within-group changes.

Results: Based on the within-group analyses, serum CC16 (p=0.008) and the CC16/SP-D ratio (p=0.006) increased significantly following high-intensity endurance exercise, whereas no significant change was observed in SP-D concentrations compared with baseline (p=0.064). In contrast, no significant changes were detected in serum CC16 (p= 0.759), SP-D (p=0.072), or the CC16/SP-D ratio (p=0.121) following moderate-intensity endurance exercise. Between-group comparisons revealed significant differences in

* Corresponding Author's E-mail: nikookheslat@tabrizu.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.241338.1391>

Received: 30/08/2025

Revised: 12/10/2025

Accepted: 03/11/2025

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

post-exercise CC16 concentrations ($p=0.021$) and the CC16/SP-D ratio ($p=0.025$), whereas no significant between-group difference was observed in SP-D concentrations ($p=0.446$).

Conclusion: The findings of the present study demonstrated for the first time that high-intensity endurance exercise induces more pronounced increases in CC16 release and the CC16/SP-D ratio than moderate-intensity endurance exercise, while it did not affect SP-D release.

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 club cell protein 16 (CC16), surfactant protein D (SP-D), and the CC16/SP-D ratio in active healthy adult men. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(2):67-81.

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^۱، سعید نیکوخصلت^{۲*}، وحید ساری صراف^۳، رامین امیرساسان^۴

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

چکیده

زمینه و هدف: یافته‌های پژوهشی پیشین نشان می‌دهند که افزایش میزان تهویه در طول فعالیت ورزشی استقامتی سبب تبخیر مایع سطح سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی می‌شود و دستگاه تنفسی را تحت فشار برشی قرار می‌دهد. این شرایط سبب کاهش یکپارچگی و آسیب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. با این همه، 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، این پژوهش با هدف بررسی تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: ۲۰ مرد بزرگسال سالم فعال (سن 22 ± 3 سال؛ وزن 75 ± 8 کیلوگرم؛ قد 1.82 ± 0.06 متر؛ BMI $23 \pm 1/86$ 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 هر گروه HE و ME به ترتیب ۸۵-۹۰ درصد و ۶۵-۷۰ درصد 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 پایه شدت تعیین شده برای هر فرد به طور متناسب تغییر داده شد. برای تجزیه و تحلیل سطوح سرمی CC16 و SP-D، نمونه‌های خونی (پنج میلی‌لیتر) آزمودنی‌ها با استفاده از روش استاندارد از ورید پیش‌آرنجی، پیش (مقدار پایه) و یک ساعت پس از اتمام مداخله توسط متخصص مجرب آزمایشگاه جمع‌آوری شد. برای مقایسه بین گروهی سن، ویژگی‌های آنتروپومتریکی (وزن، قد و BMI)، توده بدون چربی، مقدار ماهیچه بدن و مسافت پیموده شده از آزمون تی مستقل (Independent T-test) و برای مقایسه بین گروهی متغیرها، از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. برای مقایسه درون گروهی نیز آزمون تی وابسته (Paired samples T-test) به کار گرفته شد.

نتایج: بر پایه یافته‌های درون گروهی، سطح سرمی CC16 ($P = 0/008$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0/006$) پس از فعالیت استقامتی شدید به طور معناداری افزایش یافت، اما در مقدار SP-D پس از مداخله در مقایسه با مقدار پایه تفاوت معناداری دیده نشد ($P = 0/064$). همچنین پس از مداخله در مقدار CC16 ($P = 0/759$)، SP-D ($P = 0/072$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0/121$) در گروه ME دیده نشد. تفاوت بین گروهی CC16 ($P = 0/021$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0/025$) معنادار بود، اما تفاوت SP-D ($P = 0/446$) پس از مداخله معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: در این پژوهش برای نخستین بار نشان داده شد که فعالیت استقامتی شدید سبب رهایش CC16 و افزایش نسبت CC16/SP-D شد، اما تأثیری بر رهایش SP-D پس از مداخله نداشت. همچنین فعالیت استقامتی با شدت متوسط تأثیری بر رهایش

* رایانامه نویسنده مسئول: nikookheslat@tabrizu.ac.ir

نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی نداشت.

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

نحوه استناد به این مقاله: پورمناف ه، نیکوخصلت س، ساری صراف و، امیرساسان ر. 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): ۶۷-۸۱.

مقدمه

آسم یک بیماری پیچیده چندعاملی است که با دامنه گسترده‌ای از نشانه‌ها از جمله التهاب مزمن مسیر هوایی، محدودیت جریان هوای بازدمی و سرفه شناخته می‌شود (۱). میزان شیوع و گسترش آسم در جهان رو به افزایش است و برآورد می‌شود که حدود ۳۳۹ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند (۲). انقباض نایژکی ناشی از تمرین (EIB^۱) نوعی آسم است که با تنگ شدن موقت مسیرهای هوایی در پاسخ به فعالیت ورزشی بدون سایر نشانه‌ها آسم تعریف می‌شود (۳). شیوع و گسترش EIB در بین جمعیت عمومی ۵ تا ۲۰ درصد است (۴، ۵)، اما گسترش آن در بین ورزشکاران، به‌ویژه کسانی که در ورزش‌های هوازی با شدت بالا شرکت می‌کنند، بین ۷ تا ۷۰ درصد بیشتر است (۶). علت اصلی EIB هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، با این همه، پاتوژن این بیماری شاید به عوامل گوناگونی مانند آسیب اپی‌تلیال راه هوایی، التهاب راه هوایی و فشار اکسایشی نسبت داده شود (۷). در طول تمرین هوازی با شدت بالا، ورزشکاران استقامتی می‌توانند تهویه خود را ۲۰ تا ۳۰ برابر در مقایسه با حالت استراحت افزایش دهند (۸). با این همه، این تهویه افزایش یافته ممکن است به بدتر شدن رطوبت و دمای مطلوب هوای استنشاقی منجر شود و در نتیجه تبخیر آب و ایجاد 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 به آسیب و آزادسازی نشانگرهای خاص یکپارچگی اپی‌تلیال از جمله پروتئین سلول کلارا (CC16) و پروتئین سورفکتانت D (SP-D) منجر می‌شود (۱۰، ۱۱).

CC16 پروتئینی با وزن مولکولی ۱۶ کیلودالتون است که توسط سلول‌های کلارا (سلول‌های کلاب) در

اپی‌تلیوم مسیر هوایی ساخته می‌شود (۱۲، ۱۳). این سلول‌ها بیشتر در بخش انتهایی و تنفسی نایژک‌ها قرار دارند و به خانواده سکرئوگلوبین وابسته‌اند که در دستگاه ادراری نیز یافت می‌شود. عملکرد زیستی پروتئین کلارا (CC16) به‌صورت کامل کشف نشده است. این مولکول به‌عنوان یک نشانگر دقیق و حساس یکپارچگی سد اپی‌تلیال مسیر هوایی شناسایی شده و خاصیت ضدالتهابی، ضدسمی و ضدتوموری دارد (۱۴-۱۷). SP-D یک گلیکوپروتئین متصل به کلسیم و از خانواده کولکتین است و بیشتر توسط پنوموسیت نوع ۲ ساخته می‌شود (۱۲، ۱۳، ۱۸). SP-D نقش مهمی به‌عنوان یک عامل ضد عفونی و تعدیل‌کننده دستگاه 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).

پژوهش‌های فراوانی گزارش کرده‌اند که فعالیت استقامتی حاد سبب افزایش غلظت سرمی CC16 پس از مداخله می‌شود (۷، ۱۹، ۲۰). برای نمونه، بوگالت و همکاران (۲۰۱۳) با بررسی آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی پس 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 پس از هر دو نوع فعالیت به‌طور معناداری افزایش یافت (۲۱). شیمنتی و همکاران (۲۰۱۰) نیز آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی را پس از یک مسابقه نیمه‌ماراتن را در مردان آماتور بررسی کردند. آن‌ها افزایش CC16 را پس از مسابقه نیمه‌ماراتن تأیید کردند (۲۲). این یافته‌ها با نتایج فراتحلیلی نیز همراستا بود که نشان داد فعالیت استقامتی حاد موجب افزایش غلظت سرمی CC16 می‌شود (۲۳). همچنین برخی افزایش سطح سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D را

پس از فعالیت استقامتی حاد گزارش کردند (۱۰، ۱۱). پورمناف و همکاران (۲۰۲۰) و کامبس و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی جداگانه به افزایش معنادار در غلظت سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D پس از فعالیت استقامتی حاد اشاره کردند (۱۰، ۱۱). پژوهش‌های انجام‌شده روی SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود و متناقض است.

به‌تازگی، کرامون و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که عامل کلیدی در بروز آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی، شدت فعالیت است؛ به‌طوری‌که فعالیت‌های شدید و نزدیک به آستانه تهویه‌ای بیشترین تأثیر را در ایجاد این آسیب دارند (۲۴). افزون بر این، بیشتر پژوهش‌هایی که از فعالیت استقامتی شدید به‌عنوان مداخله استفاده کرده‌اند، افزایش غلظت CC16 را بلافاصله پس از مداخله گزارش کرده‌اند (۱۰). با این همه، تاکنون هیچ پژوهشی به‌صورت جداگانه به بررسی تأثیر شدت فعالیت ورزشی استقامتی نپرداخته است. افزون بر این، بررسی‌های انجام‌شده درباره تأثیر فعالیت استقامتی بر SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود است، که به نبود یافته‌های قطعی در مورد این نشانگرها منجر شده است. بنابراین، این پژوهش با هدف بررسی 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 انجام گرفت.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این پژوهش از نوع کاربردی و نیمه‌تجربی بود. جامعه آماری پژوهش مردان بزرگسال سالم (۱۸-۳۰ سال) بودند که یک تا سه بار در هفته فعالیت ورزشی تفریحی انجام می‌دادند. معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: ۱. افراد با نمایه توده بدنی (BMI) بین ۱۸ تا ۲۵، ۲. بدون پیشینه

بیماری‌های ریوی و قلبی-عروقی، ۳. نکشیدن دخانیات دست‌کم شش ماه پیش از آغاز پژوهش و ۴. بدون دریافت آگونیست‌های بتا ۲ یا هرگونه دارو یا مکمل ضدالتهاپی در یک ماه گذشته. از یک پرسشنامه برای جمع‌آوری اطلاعات در مورد پیشینه بیماری، عادات غذایی، میزان فعالیت بدنی و پیشینه مصرف 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 آغاز پژوهش، مجوز اخلاق پزشکی از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تبریز (IR.TABRIZU.REC.1404.013) برای انجام پژوهش دریافت شد. همچنین روش انجام این پژوهش در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20180513039637N5) ثبت شده است. پیش از شرکت در پژوهش، همه افراد برگزیده با حضور در یک جلسه هماهنگی به‌صورت شفاهی و کتبی با اهداف و روش انجام پژوهش آشنا شدند و در پایان جلسه از همه شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه آگاهانه دریافت شد.

روش اجرای پژوهش: پیش از آغاز پژوهش، ابتدا ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. به‌منظور 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 ماهیچه‌ای نیز با استفاده از دستگاه ارزیابی ترکیب بدن (Inbody Co. Ltd., Korea) اندازه‌گیری شد. ویژگی‌های آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها در جدول ۱ نشان داده 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 وهله دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه ($2 \times \text{MHR}$) 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 $[MHR = 208 - (0.7 \times \text{سن})]$ برای برآورد 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 پایه شدت تعیین شده برای هر فرد به طور 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 پیش از ظهر بین ساعت نه تا ۱۲ زیر نظر پژوهشگر انجام گرفت. در هر جلسه تمرینی ۱۰ دقیقه برنامه گرم کردن (شامل دویدن نرم، حرکات کششی ایستا بالاتنه و پایین تنه و حرکات جهشی) پیش از تمرین و ۱۰ دقیقه برنامه سرد کردن (شامل دویدن نرم و حرکات کششی ایستا بالاتنه و پایین تنه) در انتهای جلسه تمرینی اجرا شد. دما و رطوبت آزمایشگاه به ترتیب در دامنه ۲۳-۲۴ درجه سانتی‌گراد و ۵۰-۶۰ درصد حفظ شد. آزمودنی‌ها چهار ساعت پس از صرف غذا در آزمایشگاه حضور به عمل آوردند و چهار ساعت پیش از مداخله نیز از دریافت کافئین منع شده بودند. از همه آزمودنی‌ها خواسته شده بود که ۴۸ ساعت پیش از مداخله از شرکت در هر نوع فعالیت بدنی خودداری کنند.

روش‌های آزمایشگاهی: برای تجزیه و تحلیل سطوح سرمی CC16 و SP-D، نمونه‌های خونی (پنج میلی‌لیتر) آزمودنی‌ها با استفاده از روش استاندارد از ورید پیش‌آرنجی پیش (مقدار پایه) و یک ساعت پس از مداخله توسط متخصص مجرب آزمایشگاه جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی پیش 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 نشانگرها با به‌کارگیری فناوری ساندویچ دو آنتی‌بادی بیوتینی (a double antibody sandwich technology biotin) و مطابق با شیوه‌نامه شرکت سازنده انجام گرفت. آزمون‌های الایزا به صورت دو تکرار و بر پایه دستورالعمل هر کیت اختصاصی انجام شدند. به منظور به دست‌کم رساندن خطای بین‌تستی، نمونه‌های هر دو گروه به طور همزمان و در یک صفحه آزمایش (assay plate) مورد سنجش قرار گرفتند. دامنه و بازه 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.

تحلیل آماری: آمار توصیفی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده و آزمون شاپیرو-ویلک به منظور تعیین طبیعی بودن داده‌ها به کار گرفته شد. برای مقایسه بین‌گروهی سن، ویژگی‌های آنتروپومتریکی (وزن، قد و BMI)، توده بدون چربی، مقدار ماهیچه بدن و مسافت پیموده شده از آزمون تی مستقل (Independent T-test) و برای مقایسه بین‌گروهی متغیرهای تحقیق 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 معناداری مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS26 نسخه ۲۲ انجام گرفت. برای ترسیم جداول نیز از نرم‌افزار Excel استفاده شد.

نتایج

سن، ویژگی‌های آنترپومتریکی (وزن، قد و BMI)، توده بدون چربی، مقدار ماهیچه بدن، میانگین ضربان قلب در طول فعالیت و مسافت پیموده شده آزمودنی‌های دو گروه در جدول ۱ گزارش شده است. بر پایه نتایج حاصل از آزمون تی مستقل، بین سن و ویژگی‌های آنترپومتریکی آزمودنی‌های گروه‌های فعالیت استقامتی شدید و متوسط تفاوت معناداری دیده نشد ($P > 0.05$)، اما در میانگین ضربان قلب در طول

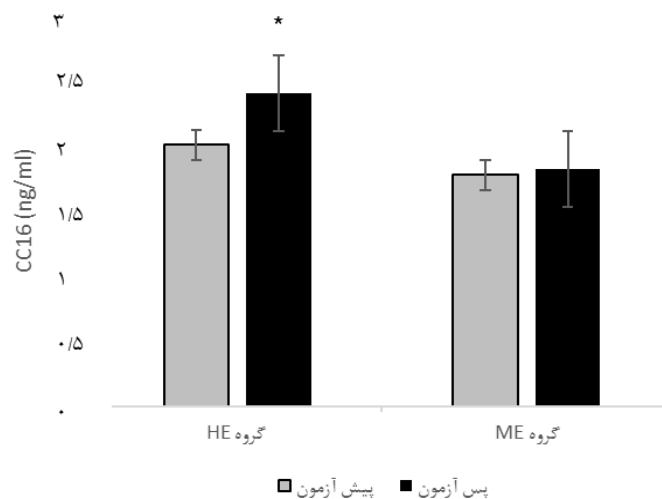
فعالیت و مسافت پیموده شده در طول فعالیت استقامتی بین دو گروه تفاوت معنادار بود ($P < 0.05$). نتایج حاصل از آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که توزیع همه متغیرهای موجود در پژوهش طبیعی است. بنابراین آزمون‌های پارامتریک آنووا و تی وابسته به ترتیب برای مقایسه بین گروهی و درون گروهی به کار رفت. نتایج مربوط به نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی شامل CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است.

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

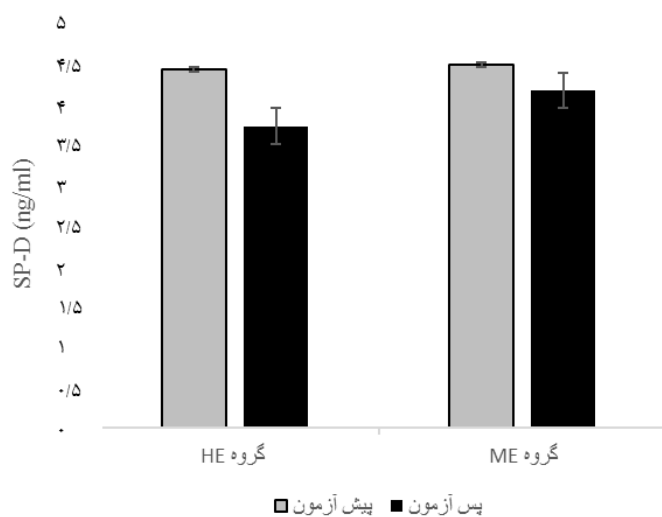
متغیرها	HE (n = 10)	ME (n = 10)	P-value
سن (سال)	22 ± 2	21 ± 3	0.569
قد (متر)	1.82 ± 0.05	1.82 ± 0.07	0.657
وزن (کیلوگرم)	77 ± 8	74 ± 7	0.455
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	23.16 ± 1.67	22.82 ± 2.06	0.684
درصد چربی (درصد)	15 ± 4	16 ± 5	0.457
ماهیچه بدن (کیلوگرم)	37 ± 4	36 ± 3	0.398
میانگین ضربان قلب در طول فعالیت (ضربان در دقیقه)	173 ± 5	137 ± 7	0.001
مسافت پیموده شده (کیلومتر)	3.30 ± 0.35	2.16 ± 0.32	0.001

نتایج مقایسه درون گروهی نشان داد که سطح سرمی CC16 پس از فعالیت استقامتی شدید به طور معناداری افزایش یافت ($P = 0.008$ ؛ شکل ۱)، اما در مقدار SP-D پس از مداخله در مقایسه با مقدار پایه تفاوت معناداری دیده نشد ($P = 0.064$ ؛ شکل ۲). همچنین نسبت CC16/SP-D پس از فعالیت استقامتی شدید به طور معناداری افزایش یافت ($P = 0.006$ ؛ شکل ۳). در مقابل، پس از فعالیت استقامتی متوسط هیچ گونه تغییر معناداری در مقدار

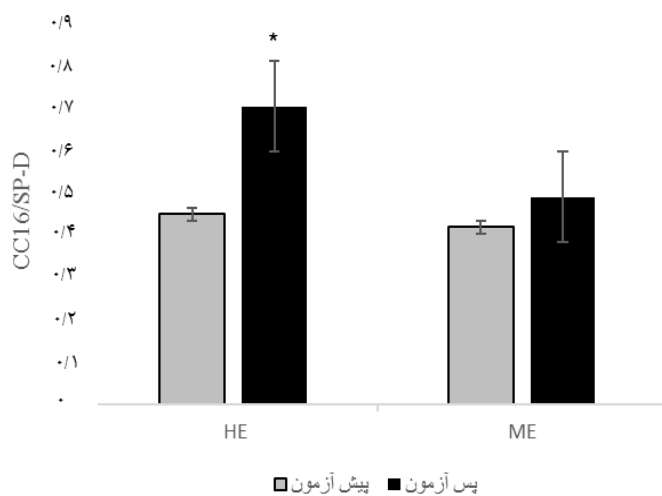
CC16 ($P = 0.759$ ؛ شکل ۱)، SP-D ($P = 0.072$ ؛ شکل ۲) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0.121$ ؛ شکل ۳) دیده نشد. افزون بر این، نتایج حاصل از مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون آنووا نشان داد که بین دو گروه پس از مداخله در مقدار CC16 ($P = 0.021$) و نسبت CC16/SP-D ($P = 0.025$) تفاوت معناداری وجود دارد، درحالی که تفاوت بین گروهی در مقدار SP-D ($P = 0.446$) دیده نشد.



شکل ۱. تغییرات غلظت سرمی CC16 در مراحل پیش و پس از فعالیت استقامتی. * تفاوت معنادار بین مقدار پایه و پس از مداخله



شکل ۲. تغییرات غلظت سرمی SP-D در مراحل پیش و پس از فعالیت استقامتی



شکل ۳. تغییرات نسبت CC16/SP-D در مراحل پیش و پس از فعالیت استقامتی. * تفاوت معنادار بین مقدار پایه و پس از مداخله

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، تأثیر حاد فعالیت استقامتی شدید و متوسط بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در بزرگسالان سالم بررسی شد. نتایج نشان داد که فعالیت استقامتی شدید سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D را یک ساعت پس از مداخله افزایش می‌دهد. با این همه، در سطح سرمی SP-D پس از فعالیت استقامتی شدید تفاوت معناداری دیده نشد. همچنین در سطح سرمی CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D پس از فعالیت استقامتی با شدت متوسط در مردان بزرگسال سالم تفاوت معناداری حاصل نشد.

بسیاری از پژوهش‌ها افزایش سطح سرمی CC16 بلافاصله پس از فعالیت ورزشی حاد را گزارش کرده‌اند (۷، ۱۰، ۱۱، ۱۹، ۲۰). با این همه، یافته‌های پژوهشی درباره تأثیر حاد فعالیت ورزشی استقامتی بر سطح سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود و تا اندازه‌ای متناقض و ناهمبوست (۱۰، ۱۱، ۲۶). در یک تحقیق مروری نظام‌مند و فراتحلیل، تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی حاد بر CC16، SP-D و نسبت CC16 در بزرگسالان ورزشکار و غیرورزشکار بررسی شد. نتایج این فراتحلیل نشان داد که بلافاصله پس از فعالیت ورزشی استقامتی سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D افزایش می‌یابد (۲۳). یافته‌های پژوهشی پیشین نقش کلیدی شدت فعالیت در ایجاد آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی را تأیید کرده‌اند (۲۷). بیشتر پژوهش‌هایی که از فعالیت استقامتی شدید به‌عنوان مداخله استفاده کرده بودند، افزایش CC16 را بلافاصله پس از مداخله گزارش کردند (۷، ۱۹، ۲۰، ۲۶، ۲۸). با این همه، تاکنون پژوهش جداگانه‌ای درباره تأثیر شدت‌های گوناگون فعالیت استقامتی بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در دست نیست.

یافته‌های این پژوهش نشان داد که ۲۰ دقیقه دویدن به‌صورت تداومی روی نوار گردان با شدت بالا (۸۵-۹۰ درصد MHR) به افزایش چشمگیر در سطوح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت پس از مداخله منجر می‌شود. با این همه، ۲۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با شدت متوسط (۶۵-۷۰ درصد MHR) تأثیر زیادی بر هیچ‌یک از نشانگرهای آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی نداشت. مقایسه بین‌گروهی 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 سبب افزایش CC16 و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم می‌شود. در همین زمینه کامبس و همکاران (۲۰۱۹) با هدف بررسی تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی شدید بر یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در بزرگسالان سالم، مقدار CC16 و نسبت CC16/SP-D را پیش و پس از مداخله اندازه‌گیری کردند. پس از تحلیل نتایج، مقدار سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D به‌صورت معناداری 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). افزون بر این، اکلاند و همکاران (۲۰۲۲) در پژوهشی مشابه، تأثیر ۳۵ دقیقه فعالیت اینتروال شدید بر غلظت پلاسمایی CC16 در افراد تمرین‌کرده را بررسی کردند. نتایج نشان داد که فعالیت ورزشی استقامتی شدید سبب افزایش غلظت پلاسمایی CC16 بلافاصله پس از مداخله می‌شود (۱۹). به‌تازگی در یک تحقیق کراماون و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی در

آستانه تهویه‌ای (مانند آنچه در فعالیت‌های استقامتی شدید دیده می‌شود) اتفاق می‌افتد و تهویه دقیقه‌ای پایین تأثیری بر یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی ندارد (۲۴). در شرایط طبیعی، هوای دم هنگام عبور از حفره‌های بینی و مجاری تنفسی فوقانی گرم و با بخار آب اشباع می‌شود (۲۴، ۲۹). اما هنگام انجام فعالیت‌های استقامتی شدید، تهویه دقیقه‌ای از ۱۵ تا ۲۵ لیتر در دقیقه در حالت استراحت تا مقدار ۹۰ تا 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 به‌طور میانگین در حدود ۳۵ تا ۴۵ لیتر در دقیقه رخ می‌دهد (۳۲). در تنفس دهانی، هوای ورودی به نای و نایژه‌ها 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 همه، در تهویه‌های دقیقه‌ای بالا و نزدیک به آستانه تهویه‌ای این تعادل برهم می‌خورد و سبب 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 این همه، بر پایه نتایج این پژوهش، سطح سرمی SP-D در هیچ‌کدام از شدت‌ها (فعالیت ورزشی شدید و متوسط) تغییر معناداری پیدا نکرد و بین گروه‌های HE و ME نیز از نظر SP-D یک ساعت پس از مداخله تفاوت معناداری دیده نشد. این نتایج همسو با نتایج مطالعه فراثت‌تحلیل بود که نشان داد پس از فعالیت استقامتی حاد مقادیر سرمی SP-D پس از مداخله

تغییر نمی‌کند (۲۳). فرانت-ریبرا و همکاران (۲۰۱۰) نیز، پس از ۴۰ دقیقه شنا کردن در استخر، تغییر معناداری در غلظت سرمی SP-D در شناگران سالم و غیرسیگاری مشاهده نکردند (۲۶). با این همه، کامبس و همکاران (۲۰۱۹) و پورمناف و همکاران (۲۰۲۰) افزایش غلظت سرمی SP-D را پس از فعالیت استقامتی گزارش کردند (۱۰، ۱۱). احتمالاً دلیل این عدم تغییر SP-D پس از فعالیت استقامتی به وزن مولکولی بیشتر این پروتئین در مقایسه با CC16 مرتبط باشد (۲۶). همچنین SP-D بیشتر توسط سلول‌های پنوموسیت نوع ۲ در حبابچه‌ها و حبابچه‌های تنفسی ساخته می‌شود که وظیفه تبادل اکسیژن و دی‌اکسیدکربن را بر عهده دارند (۳۷). برخلاف نایژک‌ها و نایژک‌های تنفسی که وظیفه گرم کردن، مرطوب‌سازی و تصفیه هوای دم را بر عهده دارند (۳۸)، شاید سلول‌های اپی‌تلیال موجود در حبابچه‌ها و حبابچه‌های تنفسی کمتر تحت تأثیر دهیدراتاسیون 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 روی SP-D محدود است و انجام پژوهش‌های بیشتر برای تأیید این نتایج ضروری به‌نظر می‌رسد.

یافته‌های این پژوهش باید با در نظر گرفتن محدودیت‌ها گزارش شوند. نخست، تنها شرکت‌کنندگان مرد در این پژوهش وارد شدند. بنابراین، بررسی‌ها و پژوهش‌های 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 شاید به آزادسازی بیشتر نشانگرهای التهابی و نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در هر سطحی از تهویه منجر شود (۳۹)؛ دوم، به دلیل محدودیت‌های اجرایی، نمونه‌های سرمی تنها یک ساعت پس از فعالیت ورزشی جمع‌آوری شدند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

پی‌نوشت‌ها

¹ Exercise-induced bronchoconstriction

² Maximum heart rate

منابع

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. <https://doi.org/10.1111/imr.70010>
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. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>
3. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I, Daniil Z, Kontopodi AK, Gourgoulis K, et al. Exercise-induced bronchospasm in elite athletes. *Cureus*. 2022;14(1). <https://doi.org/10.7759/cureus.20898>
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. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0098-2>
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. <https://doi.org/10.1177/1535370221100385>

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 پژوهش‌های بیشتر نیاز است.

نتایج این پژوهش نشان داد که فقط فعالیت استقامتی شدید سبب افزایش سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت پس از مداخله می‌شود. با این همه، فعالیت‌های استقامتی با شدت متوسط و شدید تأثیری بر سطح سرمی SP-D نشان ندادند. انجام بررسی‌های بیشتر برای تأیید یافته‌های حاضر، تبیین روشن‌تر سازوکارهای زیربنایی و ارزیابی تأثیرات بلندمدت فعالیت ورزشی بر سلامت دستگاه تنفسی ضروری است.

تشکر و قدردانی

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

حمایت مالی

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

مشارکت نویسندگان

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

6. Thirion-Romero I, Alvarado-Amador I, Torre-Bouscoulet L. Exercise-Induced Bronchoconstriction Background Prevalence Around the World. *Immunology and Allergy Clinics*. 2025;45(1):53-61. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2024.09.003>
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. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-04939-x>
8. Boulet L-P, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):641-8. <https://doi.org/10.1056/nejmra1407552>
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. <https://doi.org/10.1111/all.12265>
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. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0978-1>
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. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.10.006>
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. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121283>
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. <https://doi.org/10.62347/lvro1003>
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. <https://doi.org/10.1136/oem.54.1.63>
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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70220-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70220-0)
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. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.2.98060>

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. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.761299>
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. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-05004-3>
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. <https://doi.org/10.1080/22423982.2021.1897213>
21. Bougault V, Turmel J, Boulet L-P. Comparison of airway damage after swimming and indoor cycling in swimmers. *Eur Respiratory Soc*; 2013. https://doi.org/10.1183/13993003/erj.42.Supp1_57.P4973
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. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00053.2010>
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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107457>
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. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00520.2021>
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. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8)
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. <https://doi.org/10.1289/ehp.1001961>
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. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0978-1>
28. Tufvesson E, Svensson H, Ankerst J, Björner 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.004>
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. <https://doi.org/10.1186/s12976-020-00133-8>
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. <https://doi.org/10.1109/iembs.2005.1615725>
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. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00718.2002>
33. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Local airway heat and water vapour losses. *Respiration physiology*. 1991;84(1):115-32. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(91\)90023-c](https://doi.org/10.1016/0034-5687(91)90023-c)
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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199319>
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. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091056>
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. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-9-64>
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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622598>
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. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.023>
39. Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. *European Respiratory Review*. 2022;31(163). <https://doi.org/10.1183/16000617.0074-2021>