



## Comparison of the acute effects of continuous and interval endurance exercise on serum CC16, SP-D, and CC16/SP-D ratio in healthy active adult men

Hadi Pourmanaf<sup>1</sup> , Saeid Nikoukheslat<sup>1\*</sup> , Vahid Sari-Sarraf<sup>1</sup> , Ramin Amirsasan<sup>1</sup>

### Abstract

**Background & purpose:** Evidence suggests that high-intensity endurance exercise may cause respiratory system impairment and increase the release of airway epithelial integrity biomarkers. However, the effects of different types of endurance exercise on these biomarkers remain unclear. Therefore, the present study compared the influence of endurance exercise type (continuous vs. interval) on airway epithelial integrity by assessing serum levels of club cell protein 16 (CC16), surfactant protein D (SP-D), and the CC16/SP-D ratio in healthy, physically active adult men. **Methods:** Twenty healthy and physically active adult men (age: 22 ± 4 years) were randomly assigned to either a continuous endurance (CE; n = 10) or interval endurance (IE; n = 10) exercise group. Participants in both groups completed a single session of treadmill running at 85–90% of maximal heart rate (MHR). The CE group performed 20 minutes of continuous running, whereas the IE group completed an interval protocol consisting of five 4-minute bouts with 1-minute rest periods between sets. Paired samples t-test and analysis of covariance (ANCOVA) were used to analyze within-group and between-group changes, respectively. **Results:** The findings showed that serum levels of CC16 and the CC16/SP-D ratio significantly increased after both continuous and interval endurance exercise (P < 0.05). However, there was no significant difference in serum SP-D levels after the intervention compared with baseline values (P < 0.05). Between-group comparisons also demonstrated no significant differences between the two exercise protocols for CC16, SP-D, or the CC16/SP-D ratio (P < 0.05). **Conclusion:** A single session of continuous or interval endurance exercise increases the release of CC16 and elevates the CC16/SP-D ratio, but does not significantly affect SP-D release. Furthermore, the type of endurance exercise has no differential effect on the release of airway epithelial integrity biomarkers.

**Keywords:** Airway epithelial integrity, anti-inflammatory proteins, club cell protein 16 (CC16), surfactant protein D (SP-D)



Scan this QR code to see the article at journal page or visit [jahssp.azaruniv.ac.ir](http://jahssp.azaruniv.ac.ir)

1. Department of Physical Education and Sport Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

\*(corresponding author)  
[saeid.nikoukheslat@gmail.com](mailto:saeid.nikoukheslat@gmail.com)





Extended abstract

Background

Prolonged, high-intensity endurance exercise can stress the respiratory system and lead to airway epithelial damage, contributing to exercise-induced bronchoconstriction (EIB) even in individuals without clinical asthma. This process is associated with increased ventilation, airway dehydration, and epithelial shear stress. Biomarkers such as CC16 and SP-D reflect airway epithelial integrity, with CC16 consistently increasing after acute endurance exercise, while findings for SP-D and the CC16/SP-D ratio remain inconsistent. Although sufficient evidence indicates that serum CC16 levels increase immediately after acute endurance exercise, further research is required to determine whether the type of exercise influences the magnitude of CC16 release into the bloodstream. Moreover, few studies have examined the effects of endurance exercise on serum SP-D concentrations and the CC16/SP-D ratio, and conclusive evidence is still lacking. Therefore, the aim of the present study was to compare the effects of continuous and interval endurance exercise on markers of airway epithelial integrity (CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio) in healthy, physically active adult men.

Methodology

This applied, quasi-experimental study was conducted on healthy adult men aged 18–30 years who regularly engaged in physical activity one to three times per week. Inclusion criteria were a body mass index (BMI) of 18–25 kg/m², no history of pulmonary or cardiovascular disease, no smoking in the previous six months, and no use of β₂-agonists, anti-inflammatory drugs, or dietary supplements in the month preceding the study. Baseline data were collected using medical history, physical activity, and smoking questionnaires. A total of 20 eligible participants were randomly assigned to either a continuous endurance exercise group (CE, n = 10) or an interval endurance exercise group (IE, n = 10).

Anthropometric measurements were performed before the intervention by the same investigator to minimize measurement error. Participants then completed a single treadmill running session. The treadmill incline was set at 0%, and the initial speed was 9 km·h⁻¹, with subsequent adjustments based on the prescribed exercise intensity. The CE group performed 20 minutes of continuous running at 85–90% of MHR. The IE group completed five 4-minute running bouts at the same intensity, separated by 1-minute active recovery periods consisting of walking at 2 km·h⁻¹. Exercise sessions were conducted in the morning under direct supervision. A standardized 10-minute warm-up and cool-down was implemented. Laboratory temperature and relative humidity were controlled throughout the sessions.

Venous blood samples (5 mL) were collected from the antecubital vein before exercise and one hour post-exercise. Serum concentrations of CC16 and SP-D were measured using commercially available ELISA kits, with all samples analyzed in duplicate on the same assay plate.

Statistical analysis

Statistical analyses included independent t-tests for between-group comparisons, paired t-tests for within-group changes, and analysis of covariance (ANCOVA) for the main outcome variables. All analyses were performed using SPSS software (version 22), with statistical significance set at P < 0.05.

Results

Within-group comparisons showed that serum CC16 concentrations significantly increased after the intervention compared with baseline in both the CE group (P = 0.008) and the IE group (P = 0.005), whereas no significant changes were observed in serum SP-D concentrations in either the CE group (P = 0.064) or the IE group (P = 0.073). However, both continuous endurance exercise (P = 0.006) and interval endurance exercise (P = 0.001) resulted in a significant increase in the CC16/SP-D ratio compared with baseline. Furthermore, between-group comparisons revealed no significant differences between the two groups after the intervention in CC16 (P = 0.533), SP-D (P = 0.520), or the CC16/SP-D ratio (P = 0.367).

Discussion

The present study compared the acute effects of high-intensity continuous and interval endurance exercise on airway epithelial integrity biomarkers (CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio) in healthy, physically active adult men. Both exercise protocols significantly increased serum CC16 levels and the CC16/SP-D ratio one hour post-exercise, while no significant changes were observed in serum SP-D concentrations. No differences were found between continuous and interval exercise regarding their effects on these biomarkers. These findings align with previous systematic reviews and meta-analyses showing that acute endurance exercise elevates CC16 and the CC16/SP-D ratio, but not SP-D, likely due to differences in molecular weight and the relative susceptibility of airway regions to dehydration and mechanical stress during high-intensity exercise.

The results suggest that exercise intensity may play a more critical role than exercise type in affecting airway epithelial integrity in healthy adults. Continuous and interval endurance running at 85–90% MHR produced similar changes in biomarkers, contrasting with





previous studies using lower intensities. Limitations include the exclusive participation of men and the collection of serum samples only one hour post-exercise. Future research should explore sex differences, multiple time points, and longer-term responses to clarify the mechanisms underlying exercise-induced airway epithelial changes and to better assess the potential long-term effects of endurance exercise on respiratory health.

Conclusion

In the present study, the acute effects of high-intensity continuous and interval endurance exercise on serum concentrations of CC16, SP-D, and the CC16/SP-D ratio were compared in healthy, physically active adult men. The results demonstrated that both continuous and interval endurance exercise increased serum CC16 levels and the CC16/SP-D ratio following the intervention. However, neither exercise protocol had a significant effect on serum SP-D concentrations. In addition, no differences were observed between continuous and interval endurance exercise with respect to their effects on airway epithelial integrity biomarkers in healthy, physically active adult men. Further studies are required to confirm these findings, clarify the underlying mechanisms, and examine the long-term effects of exercise on respiratory system health.

References:

1- Price OJ, Sewry N, Schweltnus M, Backer V, Reier-Nilsen T, Bougault V, et al. Prevalence of lower airway dysfunction in athletes: a systematic review and meta-analysis by a subgroup of the IOC consensus group on ‘acute respiratory illness in the athlete’. British Journal of Sports Medicine. 2022;56(4):213-22.
2- 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.
3- 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.
4- 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.
5- Rokicki W, Rokicki M, Wojtacha J, Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016;13(1):26-30.
6- Choi Y, Lee DH, Trinh H, Ban GY, Park HK, Shin Y, et al. Surfactant protein D alleviates eosinophil-mediated airway inflammation and remodeling in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2019;74(1):78-88.
7- 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.
8- 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.
9- 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.
10- Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. European Respiratory Review. 2022;31(163).





## مقایسه تأثیر حاد فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی بر غلظت سرمی CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال

هادی پورمناف<sup>۱</sup> ID، سعید نیکوخلص<sup>۲\*</sup> ID، وحید ساری صراف<sup>۲</sup> ID، رامین امیرساسان<sup>۲</sup> ID

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۱۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** فعالیت استقامتی شدید موجب آسیب دستگاه تنفسی و افزایش ترشح نشان‌گرهای یکپارچگی اپیتلیال مسیر هوایی می‌شود. با این حال، تأثیر انواع مختلف فعالیت استقامتی بر این نشانگرها همچنان نامشخص است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی بر یکپارچگی اپیتلیوم مسیر هوایی و با بررسی سطوح پروتئین‌های سلول کلارا (CC16)، سورفکتانت D (SP-D) و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال انجام شد. **روش پژوهش:** بیست مرد بزرگسال سالم فعال (سن:  $3 \pm 22$  سال) به صورت تصادفی به دو گروه فعالیت استقامتی تداومی (CE)، ۱۰ نفر) و تناوبی (IE، ۱۰ نفر) تقسیم شدند. آزمودنی‌های هر دو گروه یک جلسه فعالیت استقامتی دویدن روی نوارگردان با شدت ۹۰-۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه (MHR) را انجام دادند. گروه CE یک پروتکل ۲۰ دقیقه‌ای دویدن تداومی را اجرا کردند. در حالی که، گروه IE پروتکل تناوبی را در همین مدت و در قالب پنج ست چهار دقیقه‌ای را با یک دقیقه استراحت بین هر ست بر روی نوارگردان انجام دادند. برای مقایسه تغییرات درون‌گروهی و بین‌گروهی متغیرها به ترتیب از آزمون تی وابسته و آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. **یافته‌ها:** براساس نتایج، سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D بعد از فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی به طور معنی‌داری افزایش یافت ( $P < 0.05$ )، اما در سطح سرمی SP-D بعد از مداخله در مقایسه با مقدار پایه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P < 0.05$ ). نتایج حاصل از مقایسه بین گروهی نشان داد که بین دو گروه بعد از مداخله در مقدار CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P < 0.05$ ). **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که یک جلسه فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی باعث افزایش CC16 و نسبت CC16/SP-D شده، اما تأثیری بر رهایش SP-D بعد از مداخله نداشتند. همچنین، نوع فعالیت استقامتی بر رهایش نشانگرهای یکپارچگی اپیتلیال مسیر هوایی تأثیر نداشت.

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت [www.jahssp.azaruniv.ac.ir](http://www.jahssp.azaruniv.ac.ir) مشاهده کنید

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. (نویسنده مسئول):

[saeid.nikoukheslat@gmail.com](mailto:saeid.nikoukheslat@gmail.com)

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



مقدمه

کربوهیدراتی (CDR)، بخش گردنی، بخش کلاژنی و بخش غنی از سیستمین پایانه N (۱۷-۱۵). یکپارچگی ساختار چهارگانه برای عملکرد ریوی، هموستاز لیپیدی، ایمنی ذاتی، تنظیم پاکسازی سلولی و نیز التهاب و پاسخ‌های ایمنی ضروری می‌باشد (۱۶، ۱۸). نسبت سرمی CC16/SP-D نیز به‌عنوان شاخص معتبری برای تشخیص آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی در نظر گرفته می‌شود (۹).

شواهد متعدد نشان داده‌اند که سطح سرمی CC16 پس از فعالیت ورزشی استقامتی افزایش می‌یابد (۹، ۱۰، ۱۹-۲۲). بروکارت و همکاران در سال ۲۰۰۰ تاثیر ۲ ساعت دوچرخه سواری بر روی غلظت سرمی CC16 را در افراد تمرین کرده مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطح سرمی CC16 بلافاصله بعد از مداخله در مقایسه با مقدار پایه در مردان و زنان بزرگسال تمرین کرده افزایش می‌یابد (۲۳). همچنین، هم‌سو با این نتایج، یافته‌های حاصل از یک مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل نشان داد که فعالیت استقامتی حاد باعث افزایش غلظت سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D در بزرگسالان سالم ورزشکار و غیرورزشکار می‌شود، اما افزایش معنی‌داری در مقدار سرمی SP-D یافت نشد (۲۲). با این حال، مطالعات اندکی تاثیر فعالیت استقامتی حاد بر SP-D و نسبت CC16/SP-D را مورد بررسی قرار داده و نتایج آنها نیز متناقض است (۹، ۱۰، ۲۲، ۲۴). کامبس و همکاران در سال ۲۰۱۹ نیز این فرضیه را مطرح کرده‌اند که فعالیت استقامتی تداومی در مقایسه با فعالیت استقامتی تناوبی بیشتر باعث آسیب سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی می‌شود (۹).

با وجود شواهد قابل توجه مبنی بر بروز آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی بلافاصله پس از فعالیت استقامتی، تاثیر نوع فعالیت استقامتی بر این فرایند هنوز به‌طور کامل تبیین نشده است. از آنجا که فعالیت استقامتی تناوبی شامل دوره‌های استراحت بین ست‌هاست، به نظر می‌رسد این الگوی فعالیت در مقایسه با فعالیت استقامتی تداومی، آسیب کمتری به سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی وارد کرده و با رهايش کمتری از نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال همراه باشد (۹). با این حال، تاکنون تنها یک مطالعه به‌طور مستقیم به بررسی این موضوع پرداخته است و از این رو انجام پژوهش‌های بیشتر برای تبیین دقیق‌تر اثر نوع فعالیت استقامتی بر آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین، هدف مطالعه حاضر مقایسه تاثیر فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی (CC16، SP-D) و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال بود.

روش پژوهش

فعالیت استقامتی شدید و طولانی‌مدت می‌تواند فشار قابل توجهی بر دستگاه تنفسی وارد کرده و منجر به آسیب شود (۱). در واقع، در میان ورزشکاران استقامتی بدون آسم بالینی، تنگی موقت و حاد نایژک‌ها بیشتر از همه در اثر فعالیت استقامتی ایجاد می‌شود (۲). از آنجا که اصطلاح "آسم" لزوماً نشان‌دهنده وجود آسم مزمن زمینه‌ای در فرد است، متخصصان توصیه می‌کنند به جای آن از اصطلاح انقباض نایژکی ناشی از فعالیت ورزشی (EIB) استفاده شود. EIB دارای ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک خاص خود بوده و می‌تواند در ورزشکارانی بروز کند که هیچ‌گونه علامت دیگری از آسم ندارند (۳). تنگی قفسه سینه، سرفه، خس‌خس، افزایش تولید مخاط و تنگی نفس از جمله علائم تنفسی EIB هستند که ممکن است در طول یا پس از تمرین رخ دهند (۲). شیوع EIB در میان ورزشکاران استقامتی حرفه‌ای بیشتر از ورزشکاران آماتور یا افراد غیرفعال است. برآوردها نشان می‌دهد که EIB حدود ۷ تا ۱۰ درصد افراد عادی و ۲۰ تا ۵۰ درصد ورزشکاران حرفه‌ای (به ویژه ورزشکاران استقامتی) را درگیر می‌کند (۳).

مکانیسم‌های دقیق ایجاد EIB هنوز به‌طور کامل مشخص نیستند، اما به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی شدید و طولانی‌مدت منجر به افزایش تهویه ریوی ( $V_E$ ) می‌شود (۳-۵). طی فعالیت شدید و طولانی، تهویه ریوی می‌تواند تا ۳۰ برابر سطح استراحت افزایش یابد. که باعث می‌شود هوای استنشاقی گرم و مرطوب نشود. این شرایط موجب تبخیر آب و دهیدراسیون در سطح سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی می‌شود (۶، ۷). در این شرایط فشار برشی در سراسر اپی‌تلیوم مسیر هوایی افزایش یافته و منجر به آسیب و آزادسازی واسطه‌های ویژه‌ای می‌شود که EIB را تحریک می‌کنند (۳، ۸). پروتئین‌های سلول کلارا (CC16) و سورفکتانت D (SP-D) از نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی هستند که هنگام آسیب سلول‌های اپی‌تلیال به درون دستگاه گردش خون آزاد می‌شوند (۹، ۱۰). CC16 یک نشانگر بیولوژیکی ۱۶ کیلو دالتونی است که توسط سلول‌های مکعبی شکل و بدون مژک به نام کلارا (کلاب) که از سلول‌های اپی‌تلیالی هستند، ترشح می‌شود. این سلول‌ها غالباً در بخش انتهایی و تنفسی نایژک‌ها قرار داشته و متعلق به خانواده سکتوگلوبین هستند (۱۱، ۱۲). عملکرد بیولوژیک این پروتئین به‌طور کامل شناخته نشده است، اما شواهد اخیر حاکی از خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدعفونی‌کنندگی آن است (۱۳، ۱۴). SP-D یک گلیکو پروتئین متصل به کلسیم و از خانواده کولکتین می‌باشد. SP-D توسط پنوموسیت نوع ۲ و به مقدار کمی توسط سلول‌های کلارا تولید و ترشح می‌شود. این پروتئین ۴۳ کیلو دالتونی از ۴ مونومر یا بخش جداگانه تشکیل یافته است که عبارتند از: بخش

<sup>†</sup>Ventilation

<sup>†</sup>Exercise-induced bronchoconstriction





تاناکا [(سن  $\times 0.7 - 208$ ) = MHR] برآورد شد (۲۵) و ضربان قلب در طول فعالیت به طور پیوسته از طریق ضربان سنج سینهای (Polar T31 (C, Finland کنترل گردید. شیب نوارگردان بر روی صفر درجه تنظیم و سرعت اولیه برای هر دو گروه ۹ کیلومتر بر ساعت بود. در طول جلسه، سرعت بر اساس شدت تمرین تجویز شده برای هر فرد تنظیم می‌شد. گروه CE یک پروتکل ۲۰ دقیقه‌ای دویدن تداومی در شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد MHR را اجرا کرد. در مقابل، گروه IE پروتکل تناوبی شامل پنج ست چهار دقیقه‌ای در همان شدت (شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد MHR) را با یک دقیقه استراحت بین هر ست بر روی نوار گردان انجام دادند. دوره‌های استراحت شامل راه رفتن روی نوارگردان با سرعت ۲ کیلومتر بر ساعت بود. شرکت‌کنندگان گروه IE به دلیل راه رفتن در فاصله استراحت‌ها مسافتی حدود ۲۶۵ متر بیشتر بر روی نوارگردان طی کردند. جلسات تمرینی در ساعات صبح (۹ تا ۱۲) و تحت نظارت مستقیم پژوهشگر انجام گردید. در آغاز و پایان فعالیت استقامتی، یک برنامه ۱۰ دقیقه‌ای گرم کردن و سرد کردن شامل دویدن آرام، حرکات کششی برای اندام‌های فوقانی و تحتانی و چند حرکت چھشی اجرا شد. دمای محیط آزمایشگاه در طول تمرین بین ۲۳ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد ثابت نگه داشته شد. شرکت‌کنندگان موظف بودند حداقل چهار ساعت پس از صرف صبحانه در محل مطالعه حاضر شوند و از مصرف کافئین دست‌کم چهار ساعت قبل از مداخله خودداری کنند. علاوه بر این، تأکید شد که در ۴۸ ساعت پیش از اجرای جلسه تمرینی از انجام هرگونه فعالیت بدنی پرهیز کنند.

برای ارزیابی سطوح سرمی CC16 و SP-D، نمونه‌های خونی ۵ میلی‌لیتری از ورید پیش آرنجی شرکت‌کنندگان توسط کارشناس آزمایشگاه و با روش استاندارد، در دو مرحله یعنی قبل از تمرین (مقدار پایه) و یک ساعت پس از مداخله جمع‌آوری شد. پس از نمونه‌گیری، خون به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در دمای اتاق برای لخته‌شدن قرار گرفته و سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ (Rotoflx 32A, Germany) شدند. سرم‌های جدا شده در ویال‌های ۱/۸ میلی‌لیتری تقسیم و تا زمان انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. اندازه‌گیری مقادیر CC16 و SP-D با استفاده از کیت الایزای شرکت (Germany) ZellBio و بر پایه فناوری ساندویچ دوآنتی‌بادی بیوتینی مطابق دستورالعمل شرکت سازنده صورت پذیرفت. آزمایش‌ها به صورت دو تکرار برای هر نمونه اجرا شده و جهت کاهش خطای بین‌تستی، تمامی نمونه‌های مربوط به دو گروه به صورت هم‌زمان و در یک صفحه آزمایش (assay plate) تحلیل شدند. دامنه قابل سنجش برای CC16 و SP-

پژوهش حاضر یک مطالعه کاربردی بوده و با طرح نیمه‌تجربی به صورت پیش‌آزمون-پس‌آزمون اجرا شد. جامعه آماری این پژوهش را مردان بزرگسال سالم ۱۸ تا ۳۰ سال ساکن شهر تبریز تشکیل دادند. فرایند نمونه‌گیری پس از انتشار فراخوان عمومی و اطلاع‌رسانی از طریق نصب و اعلام آن در دانشگاه تبریز، اماکن عمومی و اداره ورزش و جوانان شهر تبریز انجام شد و در نهایت، آزمودنی‌های پژوهش از میان داوطلبان واجد شرایط انتخاب شدند. این افراد به طور منظم بین یک تا سه جلسه در هفته فعالیت ورزشی داشتند. ورود به این تحقیق مستلزم داشتن شاخص توده بدنی بین ۱۸ تا ۲۵، فقدان سابقه بیماری‌های ریوی و قلبی-عروقی، عدم مصرف دخانیات در شش ماه گذشته و عدم مصرف آگونیست‌های بتا۲ یا داروها و مکمل‌های ضدالتهابی در ماه اخیر بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل شرکت در برنامه‌های ورزشی در کمتر از ۴۸ ساعت پیش از آغاز پژوهش، استفاده از داروها یا مکمل‌های خاص و همچنین عدم تمایل آزمودنی‌ها به ادامه همکاری در هر مرحله از مطالعه بود. اطلاعات اولیه شرکت‌کنندگان از طریق پرسشنامه سوابق بیماری، میزان فعالیت بدنی و سابقه مصرف دخانیات گردآوری شد. همچنین حجم نمونه پژوهش با استفاده از نرم‌افزار G\*Power و بر اساس اندازه اثر مربوط به تغییرات شاخص CC16 به عنوان متغیر اصلی پژوهش تعیین گردید. در این محاسبه، اندازه اثر ۰/۵، سطح معناداری ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۸ در نظر گرفته شد. در نهایت، ۲۰ فرد واجد شرایط به صورت تصادفی انتخاب و در دو گروه فعالیت استقامتی تداومی (CE) و فعالیت استقامتی تناوبی (IE) هر کدام شامل ۱۰ نفر، تخصیص یافتند. تمامی مراحل اجرای پروتکل پژوهش بر اساس اصول بیابیه هلسینکی انجام گرفت. پیش از شروع کار، مجوز اخلاقی از کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه تبریز (IR.TABRIZU.REC.1404.013) اخذ شد و پروتکل مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20180513039637N5) ثبت گردید. تمامی داوطلبان پس از جلسه توجیهی و آشنایی کامل با اهداف و مراحل پژوهش، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی را امضا کردند. در طول اجرای پژوهش، از تجهیزات استاندارد و ایمن استفاده شد و محرمانگی اطلاعات فردی آزمودنی‌ها به طور کامل حفظ گردید.

پیش از آغاز مداخله، اندازه‌گیری‌های آنروپومتریکی شرکت‌کنندگان انجام شد و به منظور کاهش خطای انسانی، تمام اندازه‌گیری‌ها توسط یک فرد واحد صورت گرفت. قد با قدسنج دیواری (Seca 206, Germany) و وزن، درصد چربی بدن و توده عضلانی با دستگاه آنالیز ترکیب بدن Inbody (Co. Ltd., Korea) ثبت شد و نتایج در جدول ۱ ارائه گردیده است. سپس شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی در گروه‌های تداومی و تناوبی در یک جلسه فعالیت استقامتی شامل دویدن بر روی نوارگردان، Technogym™ (Italy) شرکت کردند. حداکثر ضربان قلب (MHR) با استفاده از معادله



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

P-value	IE (n = ۱۰)	CE (n = ۱۰)	متغیرها
۰/۹۵۱	۲۲ $\pm$ ۵	۲۲ $\pm$ ۲	سن (سال)
۰/۰۵۱	۱/۸ $\pm$ ۰/۰۵	۱/۸ $\pm$ ۰/۰۵	قد (متر)
۰/۰۹۸	۷۱ $\pm$ ۹	۷۷ $\pm$ ۸	وزن (کیلوگرم)
۰/۴۲۶	۲۲/۵ $\pm$ ۲/۱	۲۳/۱۶ $\pm$ ۱/۷	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۸۲۶	۱۵ $\pm$ ۴	۱۵ $\pm$ ۳	چربی بدن (درصد)
۰/۱۲۰	۳۴ $\pm$ ۴	۳۷ $\pm$ ۳	عضله بدن (کیلوگرم)
۰/۶۸۱	۱۷۴ $\pm$ ۷	۱۷۳ $\pm$ ۵	میانگین ضربان قلب در طول فعالیت (ضربان در دقیقه)
۰/۷۰۴	۴۲/۷ $\pm$ ۵/۷	۴۱/۵ $\pm$ ۶/۲	میانگین حداکثر اکسژن مصرفی (میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه)
۰/۷۲۲	۳/۴۴ $\pm$ ۰/۴	۳/۳۰ $\pm$ ۰/۳	مسافت پیموده شده (کیلومتر)

D به ترتیب ۰/۵ تا ۱۶ و ۱ تا ۳۲ نانوگرم در میلی لیتر و حساسیت کیت‌ها نیز به ترتیب ۰/۰۶ و ۰/۱ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد.

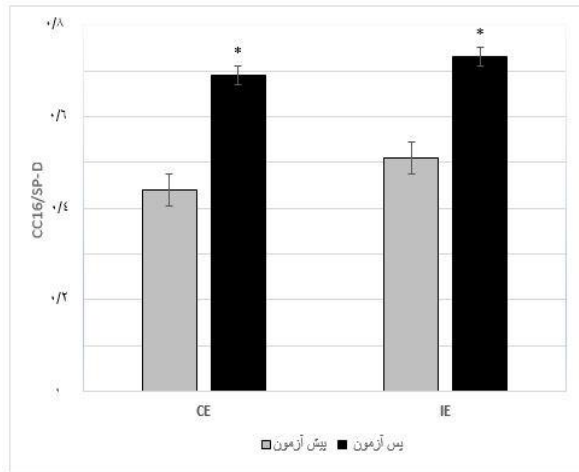
داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده و به منظور مقایسه بین گروهی سن، شاخص‌های آنتروپومتریک، میانگین ضربان قلب حین فعالیت و مسافت طی شده، از آزمون تی مستقل (Independent t-test) بهره گرفته شد. برای مقایسه بین گروهی متغیرهای اصلی پژوهش هم تحلیل کوواریانس (ANCOVA) به کار رفت. در این بین، ارزیابی تغییرات درون گروهی با آزمون تی زوجی (Paired samples t-test) انجام شد. کلیه تحلیل‌های آماری در سطح  $P < ۰/۰۵$  و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت پذیرفت. برای رسم جداول و نمودارها نیز از نرم افزار Excel استفاده گردید.

#### یافته‌ها

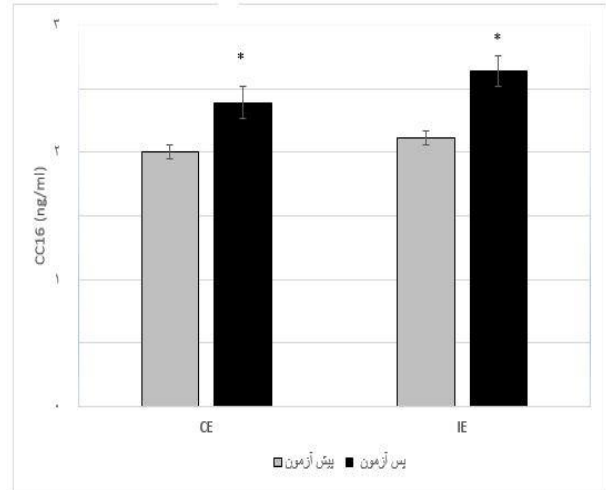
سن، شاخص‌های آنتروپومتریک، توده بدون چربی، مقدار عضله بدن، میانگین ضربان قلب در طول فعالیت و مسافت طی شده شرکت‌کنندگان در دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج نشان داد که بین دو گروه فعالیت CE و IE از نظر سن، شاخص‌های آنتروپومتریک، میانگین ضربان قلب حین فعالیت، میانگین حداکثر اکسژن مصرفی و مسافت طی شده در طول فعالیت تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P < ۰/۰۵$ ). نتایج بررسی نرمال بودن داده‌ها نشان داد که توزیع تمامی متغیرها طبیعی است. بنابراین برای تحلیل داده‌ها از آزمون‌های پارامتریک ANCOVA برای مقایسه بین گروهی و Paired samples t-test برای مقایسه درون گروهی استفاده شد. نتایج مربوط به نشانگرهای یکپارچگی ایپی‌تلیال راه‌های هوایی شامل CC16، SP-D و نسبت CC16/SP-D در اشکال ۱ تا ۳ ارائه شده است.

نتایج حاصل از مقایسه درون گروهی نشان داد که غلظت سرمی CC16 پس از مداخله در مقایسه با مقدار پایه در هر گروه‌های CE ( $P = ۰/۰۰۸$ ) و IE ( $P = ۰/۰۰۵$ ) به صورت معنی داری افزایش یافت، در حالی که تغییر معنی داری در غلظت SP-D بعد از مداخله در گروه‌های CE ( $P = ۰/۰۶۴$ ) و IE ( $P = ۰/۰۷۳$ ) مشاهده نشد (شکل ۱ و ۲). با این حال، فعالیت استقامتی تداومی ( $P = ۰/۰۰۶$ ) و تناوبی ( $P = ۰/۰۰۱$ ) باعث افزایش معنی دار در نسبت CC16/SP-D در مقایسه با مقدار پایه شدند (شکل ۳).

علاوه بر این، نتایج حاصل از مقایسه بین گروهی نشان داد که بین دو گروه بعد از مداخله در مقدار CC16 ( $P = ۰/۵۳۳$ )، SP-D ( $P = ۰/۵۲۰$ ) و نسبت CC16/SP-D ( $P = ۰/۳۶۷$ ) تفاوت معنی داری وجود نداشت.



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

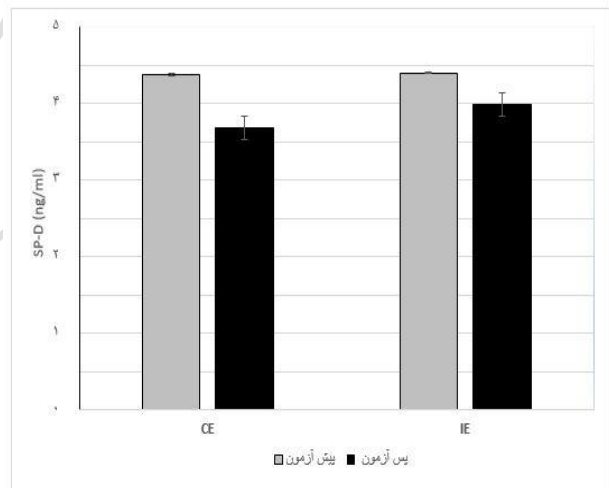


شکل ۱- تغییرات غلظت سرمی CC16 در مراحل قبل و بعد از فعالیت استقامتی. \* تفاوت معنی دار بین مقدار پایه و بعد از مداخله

### بحث

در پژوهش حاضر، اثرات حاد فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی بر شاخص‌های مرتبط با یکپارچگی اپی‌تلیال راه‌های هوایی در مردان بزرگسال سالم فعال مقایسه شد. یافته‌ها نشان دادند که فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی موجب افزایش سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت پس از مداخله شد. با این حال، این فعالیت‌ها تغییر معنی‌داری در سطح سرمی SP-D ایجاد نکردند. همچنین، بین فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی در مقادیر سرمی CC16، SP-D، و نسبت CC16/SP-D یک ساعت بعد از مداخله در مردان بزرگسال سالم فعال تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

نتایج حاصل این مطالعه نشان داد که هم فعالیت استقامتی تداومی و هم فعالیت استقامتی تناوبی شامل دویدن روی با شدت بالا (۹۰-۸۵ درصد MHR) باعث افزایش سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D یک ساعت بعد مداخله در مردان بزرگسال سالم فعال می‌شود، اما تغییر قابل توجهی در غلظت سرمی SP-D بعد از مداخله در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد. همسو با این نتایج، یافته‌های یک مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل نیز که تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی حاد بر غلظت سرمی CC16، SP-D، و نسبت CC16 در بزرگسالان ورزشکار و غیر ورزشکار بررسی کرده بود، نشان داد که بلافاصله پس از فعالیت ورزشی استقامتی سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D افزایش می‌یابد، اما در غلظت سرمی SP-D تغییر معنی‌داری به وجود نمی‌آورد (۲۲). مطالعات متعددی افزایش سطح سرمی CC16 را بلافاصله پس از فعالیت ورزشی حاد گزارش کرده‌اند (۱۰، ۱۹-۲۱). علاوه بر این، در راستای یافته‌های پژوهش حاضر، کامبس و همکاران (۲۰۱۹)



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



می‌شود؛ نواحی‌ای که مسئولیت اصلی آن‌ها تبادل گازهای تنفسی یعنی اکسیژن و دی‌اکسید کربن است (۳۲). برخلاف نایزک‌ها که وظایف گرم کردن، مرطوب‌سازی و تصفیه هوای دمی را بر عهده دارند (۲)، به نظر می‌رسد سلول‌های اپی‌تلیال حبابچه‌ای کمتر در معرض دهیدراسیون و تنش برشی ناشی از افزایش تهویه در طول فعالیت استقامتی قرار می‌گیرند؛ بنابراین احتمال آسیب‌پذیری آن‌ها کاهش می‌یابد. با این وجود، با توجه به محدود بودن تحقیقات مرتبط با SP-D، انجام مطالعات بیشتر برای تأیید و تبیین دقیق‌تر این فرضیه ضروری است.

کامبس و همکاران در سال ۲۰۱۹ این ادعا را مطرح کردند که فعالیت استقامتی تداومی در مقایسه با فعالیت استقامتی تناوبی بیشتر باعث آسیب سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی می‌شود (۹). در این مطالعه تأثیر فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی با شدت ۷۰ درصد از حداکثر سرعت کار (WRmax) بر نشان‌گرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی (SP-D، CC16) و نسبت CC16/SP-D در مردان فعال بررسی شده بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بین فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی از نظر تأثیر بر غلظت سرمی SP-D، CC16 و نسبت CC16/SP-D در مردان بزرگسال سالم فعال تفاوت وجود دارد. با وجود این، نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که بین فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی از نظر تأثیر بر غلظت سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D تفاوت وجود ندارد (۹). عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار بین دو نوع فعالیت استقامتی تداومی و تناوبی در مطالعه حاضر، احتمالاً ناشی از شدت بالاتر فعالیت ورزشی مورد استفاده (۸۵-۹۰ درصد MHR) باشد. شدت تمرین به‌کاررفته در مطالعه حاضر بیشتر از شدت فعالیت مورد استفاده در پژوهش کامبس و همکاران (۲۰۱۹) بود. بنابراین، به نظر می‌رسد که احتمالاً نوع فعالیت استقامتی تأثیر قابل توجهی بر نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در مردان بزرگسال سالم و فعال ندارد. با این حال، برای تأیید این یافته‌ها، انجام مطالعات بیشتر در این حوزه ضروری است.

نتایج این مطالعه باید با توجه به محدودیت‌های موجود تفسیر شوند. نخست، تنها مردان به‌عنوان شرکت‌کنندگان در پژوهش حاضر حضور داشتند؛ از این رو، تحقیقات آتی لازم است تأثیر جنسیت بر تغییرات نشانگرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی و پاسخ‌های التهابی ناشی از فعالیت ورزشی را مورد بررسی قرار دهند. به‌ویژه، اندازه کوچک‌تر مسیرهای هوایی و فعالیت تنفسی بالاتر در زنان می‌تواند منجر به آزادسازی بیشتر این نشانگرها حتی در سطوح مشابه تهویه شود (۳۳). دوم، به دلیل محدودیت‌های اجرایی، نمونه‌های سرمی تنها یک ساعت پس از مداخله ورزشی جمع‌آوری شدند. اگرچه این بازه زمانی برای شناسایی پاسخ‌های التهابی و آسیب اپی‌تلیال مناسب است، انجام نمونه‌گیری در نقاط زمانی متعدد می‌تواند اطلاعات دقیق‌تر و جامع‌تری از

و پورمناف و همکاران (۲۰۲۰) افزایش نسبت CC16/SP-D را پس از فعالیت استقامتی حاد مشاهده کردند؛ با این حال، برخلاف نتایج مطالعه حاضر، در پژوهش‌های مذکور افزایش معناداری در غلظت سرمی SP-D نیز گزارش شد (۹، ۱۰). همچنین، همسو با نتایج مطالعه حاضر، فرانت-ریبرا و همکاران (۲۰۱۰) افزایش معنی‌داری در غلظت سرمی SP-D بعد از ۴۰ دقیقه فعالیت ورزشی مشاهده نکردند (۲۴). شواهد موجود درباره اثرات حاد فعالیت استقامتی بر سطح سرمی SP-D و نسبت CC16/SP-D محدود بوده و نتایج پژوهش‌های انجام‌شده در این زمینه یکسان و قابل جمع‌بندی نیستند (۹، ۱۰، ۲۴، ۲۶).

تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که آسیب اپی‌تلیال مسیر هوایی عمدتاً در زمان انجام فعالیت استقامتی شدید و رسیدن فرد به آستانه تهویه‌ای رخ می‌دهد، در حالی که تهویه دقیقه‌ای پایین تأثیری بر یکپارچگی اپی‌تلیال مجاری هوایی ندارد (۲۷). به طور طبیعی، هوای دمی در حین عبور از بینی و مجاری تنفسی فوقانی گرم و مرطوب می‌شود (۲۷، ۲۸)، اما در هنگام فعالیت‌های استقامتی شدید، مقدار تهویه دقیقه‌ای که در حالت استراحت حدود ۱۰ لیتر در دقیقه است، می‌تواند به ۱۵۰ لیتر در دقیقه افزایش یابد (۲۹). با افزایش میزان تهویه در طول فعالیت ورزشی، الگوی تنفسی به طور عمده به سمت تنفس دهانی تغییر می‌کند. این تغییر معمولاً در محدوده ۳۵ تا ۴۵ لیتر در دقیقه اتفاق می‌افتد، هرچند بین افراد متفاوت است (۳۰). در تنفس دهانی، هوای ورودی نسبت به تنفس بینی سردتر و خشک‌تر بوده و کمتر مرطوب می‌شود (۳۱). در تهویه‌های پایین، سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی و غدد زیرمخاطی با ترشح آب تعادل رطوبتی را حفظ می‌کنند (۲۷)، اما در تهویه‌های بالا و نزدیک به آستانه تهویه‌ای، این تعادل مختل شده و موجب کاهش آب لایه سطحی راه‌های هوایی می‌شود (۲۷، ۳۱). این وضعیت سبب افزایش فشار مکانیکی و تنش برشی روی اپی‌تلیوم شده و سلول‌های اپی‌تلیال را مستعد آسیب یا جدا شدن سطحی می‌کند (۳). در واکنش به چنین شرایطی، سلول‌های اپی‌تلیال مقادیر متنوعی از واسطه‌های التهابی و ضدالتهابی را ترشح می‌کنند (۳).

همچنین، نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی تأثیری بر غلظت سرمی SP-D بعد از مداخله در مردان بزرگسال سالم فعال ندارند. یافته‌های مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل پیشین نیز با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۲۲). با وجود این، برخی از مطالعات گزارش کردند که غلظت سرمی SP-D پس از فعالیت ورزشی استقامتی افزایش می‌یابد (۹، ۱۰). به نظر می‌رسد یکی از دلایل عدم تغییر معنی‌دار SP-D پس از فعالیت استقامتی، به وزن مولکولی بیشتر این پروتئین در مقایسه با CC16 مرتبط باشد (۲۴). علاوه بر این، SP-D عمدتاً توسط سلول‌های پنوموسیت نوع دو در حبابچه‌ها و مجاری تنفسی انتهایی ترشح



Exercise-induced bronchospasm in elite athletes. *Cureus*. 2022;14(1).

4. Papaioannou AI, Bartziokas K, Loukides S, Papiris S, Kostikas K. Exercise Induced Bronchoconstriction. *www pneumon org*. 2014;27(2):139.

5. Koya T, Ueno H, Hasegawa T, Arakawa M, Kikuchi T. Management of exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(7):2183-92.

6. 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.

7. Hostrup M, Hansen ES, Rasmussen SM, Jessen S, Backer V. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes: diagnosis, treatment, and anti-doping challenges. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2024;34(1):e14358.

8. Bonini M, Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma research and practice*. 2015;1:1-6.

9. 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.

10. 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.

11. Gribben KC, Poole JA, Nelson AJ, Farazi PA, Wichman CS, Heires AJ, et al. Relationships of serum CC16 levels with smoking status and lung function in COPD. *Respiratory Research*. 2022;23(1):247.

12. Hu T, Sun F, Yu X, Li Q, Zhao L, Hao W, et al. CC16-TNF- $\alpha$  negative feedback loop formed between Clara cells and normal airway epithelial cells protects against diesel exhaust particles exposure-induced inflammation. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(15):19442.

13. Rokicki W, Rokicki M, Wojtacha J, Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;13(1):26-30.

14. Bloom CI, Adcock IM. CC16: A Treatable Trait in Asthma? : American Thoracic Society; 2023. p. 745-6.

الگوهای پاسخ این نشانگرها ارائه دهد. مطالعات آینده می‌توانند زمان‌های میان‌مدت و بلندمدت مانند ۳، ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از فعالیت را لحاظ کنند تا تغییرات نشان‌گرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی با دقت بیشتری ارزیابی شود. بنابراین، برای دستیابی به نتایج قطعی و قابل اتکا در این حوزه، انجام مطالعات تکمیلی ضروری به نظر می‌رسد.

### نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی سطح سرمی CC16 و نسبت CC16/SP-D را افزایش می‌دهد، اما تأثیری بر سطح سرمی SP-D ندارد. همچنین، احتمالاً بین فعالیت‌های استقامتی تداومی و تناوبی از نظر تأثیر بر نشان‌گرهای یکپارچگی اپی‌تلیال مسیر هوایی در مردان بزرگسال سالم فعال تفاوت وجود ندارد. انجام تحقیقات بیشتری برای تأیید یافته‌های حاضر، شفاف‌سازی مکانیسم‌های زیربنایی و بررسی تأثیرات بلندمدت فعالیت‌های ورزشی بر سلامت دستگاه تنفسی، امری ضروری است.

### تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌های شرکت کننده و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

### تضاد منافع

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

### منابع

1. Price OJ, Sewry N, Schwellnus M, Backer V, Reier-Nilsen T, Bougault V, et al. Prevalence of lower airway dysfunction in athletes: a systematic review and meta-analysis by a subgroup of the IOC consensus group on 'acute respiratory illness in the athlete'. *British Journal of Sports Medicine*. 2022;56(4):213-22.
2. Athley 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.
3. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I, Daniil Z, Kontopodi AK, Gourgoulis K, et al.



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. Bougault V, Turmel J, Boulet L-P. Comparison of airway damage after swimming and indoor cycling in swimmers. *European Respiratory Society*; 2013.
27. 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.
28. 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.
29. Pleil JD, Wallace MAG, Davis MD, Matty CM. The physics of human breathing: flow, timing, volume, and pressure parameters for normal, on-demand, and ventilator respiration. *Journal of breath research*. 2021;15(4):042002.
30. 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.
31. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Local airway heat and water vapour losses. *Respiration physiology*. 1991;84(1):115-32.
32. 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.
33. Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. *European Respiratory Review*. 2022;31(163).
15. Arroyo R, Echaide M, Moreno-Herrero F, Perez-Gil J, Kingma PS. Functional characterization of the different oligomeric forms of human surfactant protein SP-D. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2020;1868(8):140436.
16. Mangogna A, Belmonte B, Agostinis C, Ricci G, Gulino A, Ferrara I, et al. Pathological significance and prognostic value of surfactant protein D in cancer. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1748.
17. Choi Y, Lee DH, Trinh H, Ban GY, Park HK, Shin Y, et al. Surfactant protein D alleviates eosinophil-mediated airway inflammation and remodeling in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2019;74(1):78-88.
18. Cedzyński M, Świerzko AS. The role of pulmonary collectins, surfactant protein A (SP-A) and surfactant protein D (SP-D) in cancer. *Cancers*. 2024;16(18):3116.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Broeckaert F, Arsalane K, Hermans C, Bergamaschi E, Brustolin A, Mutti A, et al. Serum clara cell protein: a sensitive biomarker of increased lung epithelium permeability caused by ambient ozone. *Environmental health perspectives*. 2000;108(6):533.
24. 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.