Journal of Health and Safety at Work 2023; 12(4): 800-819

ORIGINAL RESEARCH PAPER

Diagnostic Biomarkers of Heat Stress Induced- DNA in Occupational Exposure: A Systematic Review

Peymaneh Habibi[1], Seyed Nasser Ostad[2], Ahad Heydari[3], Mohammad Reza Monazzam[1], Abbas Rahimi Foroushani[4], Mahmoud Ghazi-Khansari[5], Farideh Golbabaei[1,*]

[1] Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[2] Toxicology and Poisoning Research Centre, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[3] Department of Health in Disaster and Emergencies, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
[4] Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[5] Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 2022-02-12 Accepted: 2022-07-19

ABSTRACT

Introduction: Climate change and hot processes in the workplaces has led to an increase in the effects of heat stress on employed people, which has become a major concern, especially in tropical and subtropical countries. Early detection of biomarkers in induction of heat stress-related DNA damage can be used in the identification and evaluation of health and safety, including occupational health professionals, as well as to prevent serious diseases caused by heat stress in various occupations with the nature of hot processes or to help different warm seasons of the year. Therefore, this review study was conducted to identify diagnostic biomarkers heat stress induced- DNA damage in occupational exposure.

Material and Methods: Databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, and Web of Science were systematically searched to meet the study's goals. Moreover, references to relevant publications were examined. Finally, suitable articles were selected and analyzed using the inclusion (studies on different occupations, different biomarkers in hot work environments, all articles published without time limit until the end of April 2022 , and English and Persian language) and exclusion criteria.

Results: The results of search in databases showed that 9234 articles were found in the initial search. After removing duplicate and unrelated articles, 2209 eligible articles were selected. Based on abstract full-text screening, 7166 studies were excluded, and based on abstract full-text screening, 21 studies were not accessible. Finally, seven articles were selected to be reviewed. The evidence showed that diagnostic biomarkers included the measurement of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (*8-OHdG*), micronuclei semen quality, heat shock proteins (HSP70), and leukocytes were extracted to heat stress induced- DNA damage in occupational exposure.

Conclusion: Based on a review of studies, biomarkers identified are suitable for heat stress induced- DNA damage as a result of occupational exposure to extremely high heat climate conditions. Understanding and identifying appropriate biomarkers in inducing DNA damage can help health and safety professionals determine the amount and magnitude of heat stress responses in occupational exposure to different temperatures and take appropriate measures and interventions to control and reduce the hazard effects of thermal stress. This study can also be considered as a preliminary study for research in the future.

Keywords: *Thermal stress, DNA damage, Diagnostic biomarkers, HSP70, 8-OHdG, Occupational exposure*

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Habibi P, Ostad SN, Heydari A, Monazzam MR, Rahimi Foroushani A, Ghazi-Khansari M, Golbabaei F. Diagnostic Biomarkers of Heat Stress Induced- DNA in Occupational Exposure: A Systematic Review, J Health Saf Work. 2023; 12(4): 800-819.

* Corresponding Author Email: *fgolbabaei@tums.ac.ir*

Copyright © 2023 The Authors.
Published by Tehran University of Medical Sciences

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

1. INTRODUCTION

Thermal stress is considered an important factor for biological effects, damage to cellular structures and functions, and disturbance of vital enzymes activity. Cell injury such as genotoxicity, oxidative stress, and DNA damage is induced by hot climate conditions in several workplaces including cooks, furnace workers, and professional drivers, etc. Cellular responses to thermal stress such as various cellular compartments and enzymes such as activating signaling pathways induce the transient heat shock proteins (Hsps) expression and other biomarkers.

Therefore, the present study was aimed to systematically investigate data reporting diagnostic biomarkers DNA damage following heat stress exposure, and explore their relationships and responses.

2. MATERIAL AND METHODS

In this study, databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science were searched for articles published from 2000 to 2021. At first, all titles and abstracts were checked for inclusion by two reviewers. Then, the full texts of the articles were reviewed (n=5). Two articles were included from the reference lists. After conducting screening and selection, two checklists were applied for data extraction. The first checklist included the characteristics of the studies such as the first author's name, publication year, location, participants, biomarkers, protocols, techniques, findings, cell damage, risk factors and quality scores. Two independent reviewers assessed the methodological quality of included studies using the 16-items quality assessment tool for studies with diverse designs (QATSDD).

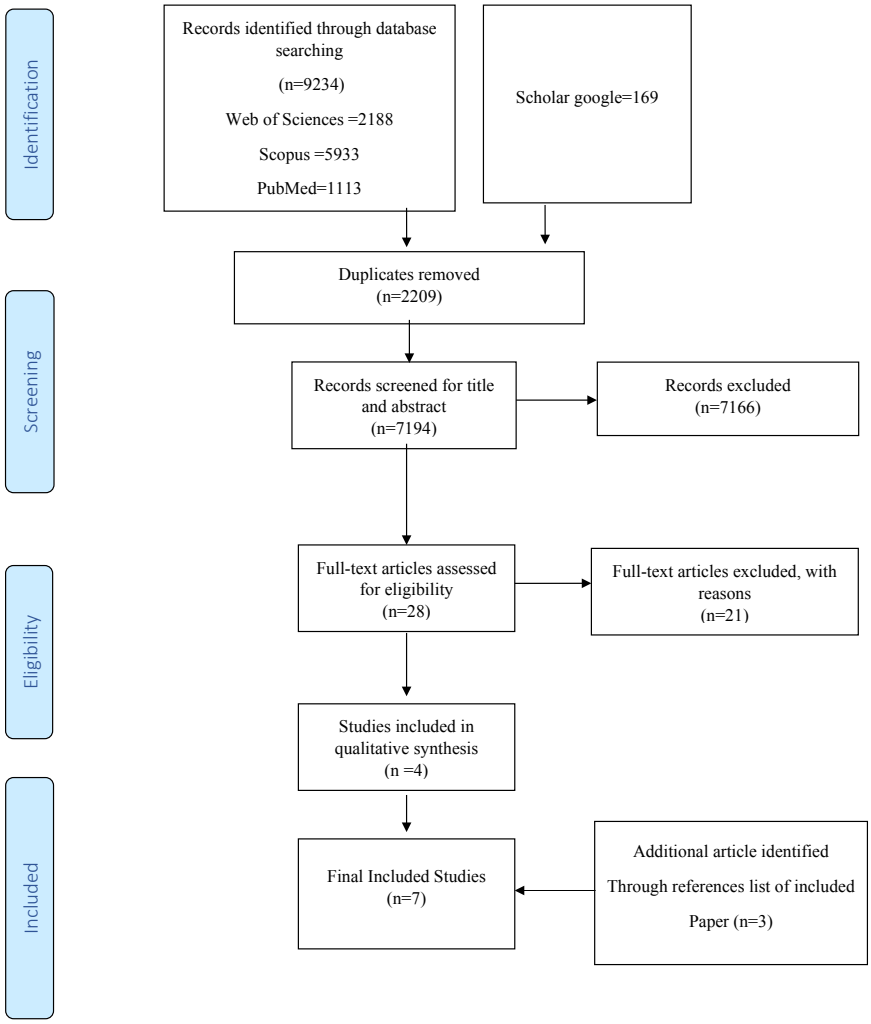


Fig. 1. Flow diagram of screening process

Table 1. Characteristics of studies included in the systematic review

Author (Year)	Location	Type of Study	Participants/ Exercise Protocol	Sample	Biomarker	Cell Damage	Findings	Quality Score
Huang,Y-K. (2012)	Taiwan	Cross- sectional	58 M /Soldiers boiler room/ 5hr and 7 days in a week WBGT=25.72℃	Urinary	8-*OHdG*	Oxidative DNA damage	The urinary 8-OHdG and Oxidative DNA damage were significantly decreased in heat-acclimated subjects.	Moderate
Venugopal, V. (2019)	India	Cross- sectional	120 M /Steel industry/ chronic heat exposures (WBGT=41.7℃)	Blood	MN	DNA damage	Workers in exposure to heat stress had a significant higher induction of MN(P<0.0001).	High
Yang, X. (2008)	China	Cross-sectional	251 M exposed and 130 controls /Coke-oven workers/ (13.5±1.0◦C) higher than control group	Blood	HSP70	DNA damage	Coke-oven workers had higher levels of the Olive TM than that the control group(P<0.001).	Moderate
Park, E. (2016)	Korea		12 M/ Firefighting work	Blood	Leukocytes	DNA damage in leukocytes	Wearing PPE could induce oxidative DNA damage in leukocytes.	Moderate
Monika; K. (2022)	Poland	Cross- sectional	232 M/ Exposed to prolonged genital heat stress	Plasma	Semen Sample	DNA damage in sperm	Heat stress induced- sperm DNA damage in the semen of professional drivers.	High
Chengfeng; X. (2002)	China	Cross- sectional	83 M/ 40 Control WBGT=31.2℃/ 43 Exposed WBGT=43.3℃ coke-oven	Leukocytes	HSP70	DNA damage	There is a significant increase in Hsp70 levels, DNA damage score, and micronucleus rates in lymphocytes of workers exposed to coke-oven emission as compared with the control subjects(P<0.001).	High
Manikandan; K. (2019)	India	Cross- sectional	1254/ 788 M/ 466 F, Different Employees WBGT=30-38℃	Blood	MN	DNA damage	Clear association between occupational heat exposures and DNA damage with high MN scores for high-heat exposed workers.	High

Note; M = male; BMI= Body Mass Index; MN= Micronuclei frequency; WBGT= Wet Bulb Globe Temperature; PPE= Personal Protective Equipment.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The results of search in databases showed that 12503 articles were found in the initial search. After removing duplicate and irrevalent articles, 7871 eligible articles were selected. Based on abstract full-text screening, 7821 studies were excluded, and based on abstract full-text screening, 45 studies were not accessible. Finally, by checking the references mentioned in the selected articles, 2 more eligible articles, which were not retrieved in the search strategy were added; finally, 7 articles were selected to be reviewed. Based on the results, diagnostic biomarkers include the measurement of urinary 8-*OHdG*, micronuclei in peripheral blood lymphocytes, hormonal tests, sperm and semen quality, HSP70 in peripheral blood lymphocytes, testosterone, and leukocytes were extracted to heat stress induced DNA damage in occupational exposure.These biomarkers are suitable for the effects of heat stress as a result of occupational exposure to extremely high heat climate conditions. Exposures to thermal stress is a significant occupational health risk factors including, DNA damage in lymphocytes and leukocytes, and damages in sub-cellular level for worker population.

4. CONCLUSIONS

Identifying the main biomarkers of molecular responses to heat stress, including HSPs, *8-OHdG* and other related biomarkers, can help early detect of heat-induced cellular damages and destructive effects, especially in people working in hot environments. Finally, it is required to implement diagnostic tests to avoid the rise of heat-induced diseases.These results show the need to more attention of researchers for conducting studies warm climate condition, in different tropical and subtropical countries, on development and validation of novel biomarkers related to heat stress exposure, and DNA damage in the environments with high heat stress.

5. ACKNOWLEDGMENT

This review study was part of a Ph.D. thesis supported by Tehran University of Medical Sciences and Health Services (grant number 9611138001 and 99-2-99-49075).

فصلنامه بهداشت و ایمنی کار جلد ۱۲/ شماره ۴/ زمستان ۱۴۰۱ صفحات ۸۰۰-۸۱۹

بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس حرارتی در مواجهه شغلی:یک مرور نظام‌مند

پیمانه حبیبی[۱]، سید ناصر استاد[۲]، احد حیدری[۳]، محمدرضا منظم[۱] ، عباس رحیمی فروشانی[۴]، محمود قاضی خوانساری[۵] ، فریده گلبابایی[۱*]

[۱] گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] گروه زیست مواد دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] گروه سلامت در حوادث و بلایا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
[۴] گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۵] گروه داروشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۸

چکیده

مقدمه: تغییرات اقلیم و وجود فرآیندهای گرمازا در محیط‌های کاری منجر به افزایش اثرات ناشی از استرس حرارتی در افراد شاغل شده که به‌عنوان یک نگرانی مهم به‌ویژه درکشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری به وجود آمده است. تشخیص زودرس بیومارکرها در القای آسیب DNA مرتبط با تنش گرمایی می‌تواند در شناسایی و ارزیابی‌های مرتبط با حوزه بهداشتی و ایمنی از جمله متخصصین بهداشت و سلامت شغلی و همچنین به پیشگیری از بیماری‌های جدی ناشی از استرس حرارتی در مشاغل مختلف با ماهیت فرآیندهای گرمازا و یا فصول مختلف گرم سال کمک کند. لذا این مطالعه مروری با هدف بررسی بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس حرارتی در مواجهه شغلی می‌باشد.

روش کار: به‌منظور دستیابی به اهداف این مطالعه، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی از قبیل PubMed، Scopus، Google Scholar و Web of Science انجام گردید. علاوه بر این، لیست رفرنس مقالات کاملاً مرتبط نیز موردبررسی و جستجو قرار گرفت. درنهایت بر اساس معیارهای ورود (مطالعات انجام‌شده بر روی مشاغل مختلف، بیومارکرهای مختلف در محیط‌های کاری گرم، کلیه مقالات منتشرشده بدون محدودیت زمانی تا پایان آوریل ۲۰۲۲ و انگلیسی‌زبان) و خروج از مطالعه، مقالات مرتبط شناسایی و موردبررسی قرار گرفتند.

یافته ها: در این مطالعه تعداد ۹۲۳۴ مقاله جمع‌آوری شد. در این بین، ۲۲۰۹ مقاله تکراری بوده و از مطالعه حذف گردید. ۷۱۶۶ مقاله بعد از مطالعه و بررسی عنوان و چکیده حذف شدند. ۲۱ مقاله به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه، حذف شدند. درنهایت ۷ مقاله به‌صورت کامل موردبررسی و تحلیل قرار گرفت. بیومارکرهای تشخیصی شامل ۸-هیدروکسی-۲-دی آکسی گوانوزین (۸-OHdG)، میکرونوکلئی، مایع سیمن، پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP۷۰) و لکوسیت در القای آسیب DNA ناشی از استرس حرارتی در مواجهه شغلی استخراج گردید.

نتیجه گیری: بر اساس مرور مطالعات، بیومارکرهای شناسایی‌شده در القای آسیب DNA به‌منظور بررسی اثرات استرس حرارتی درنتیجه مواجهه شغلی با شرایط آب و هوایی بسیار گرم مناسب می‌باشند. درک و شناسایی بیومارکرهای مناسب در القای آسیب DNA می‌تواند به متخصصین در حوزه سلامت و ایمنی از طریق تعیین مقدار و بزرگی پاسخ‌های استرس حرارتی در مواجهه شغلی با دماهای مختلف و انجام اقدامات و مداخلات مناسب به‌منظور کنترل و کاهش اثرات مخرب ناشی از استرس حرارتی شغلی کمک کند. همچنین این مطالعه می‌تواند به‌عنوان یک مطالعه اولیه برای انجام تحقیقات بیشتر در آینده در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: *استرس حرارتی، آسیب DNA، بیومارکرهای تشخیصی، HSP۷۰، ۸-OHdG، مواجهه شغلی*

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول مکاتبه: *fgolbabaei@tums.ac.ir*

مقدمه

گرما یک خطر فیزیکی است که می‌تواند مشکلاتی را تقریباً در تمام محیط‌های کاری به‌خصوص در طی ماه‌های گرم ایجاد کند (۱). افرادی که با گرمای زیاد یا کار در محیط‌های گرم مواجهه دارند، با افزایش خطر بیماری‌های ناشی از گرما و افزایش وقوع حوادث و آسیب‌ها در ارتباط هستند (۲). تنش گرمایی ارتباط بسیار مهمی با کاهش عملکرد کاری دارد (۳). درصورتی‌که ردیف دمای محیط کار به حدی باشد که تعادل حرارتی انسان را به هم زند، به شاغلان استرس گرمایی وارد می‌شود و آنان در مقابله با استرس گرمایی پاسخ‌های فیزیولوژیکی نظیر افزایش دمای بدن، افزایش ضربان قلب و غیره را نشان می‌دهند؛ این عکس‌العمل، تنش حرارتی[1] خوانده می‌شود (۴, ۵). تنش حرارتی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای استرس‌زای پیچیده در بدن به شمار می‌رود (۶). پاسخ‌های سلولی به استرس گرمایی[2] بیشتر قسمت‌های سلولی و فرآیندهای متابولیکی را درگیر می‌کند. یکی از اثرات ناشی از تنش گرمایی آسیب DNA است (۷). مطالعه‌ای که توسط ونوگوپال [3] و همکاران انجام شد نشان داد که استرس گرمایی نه‌تنها منجر به مهار انواع مکانیسم‌های ترمیم DNA می‌شود، بلکه ازجمله عوامل آسیب‌زای مستقیم DNA نیز به شمار می‌رود (۸). بدین‌صورت که سلول‌ها در مواجهه با استرس گرمایی رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید می‌کنند که مسئول اصلی آسیب DNA ناشی از گرما می‌باشد (۹). رادیکال‌های آزاد اکسیژن منجر به تغییر در پروتئین‌های سلولی، آسیب DNA و مرگ سلولی در طی مواجهه با گرما در سلول‌های زایا نیز می‌شوند (۱۰). از طرفی به دنبال افزایش سطح آسیب DNA، بیان میزان بالایی از سطح HSP70[4] در نمونه‌های بیولوژیکی جمع‌آوری‌شده در کارگران در مواجهه با شرایط آب و هوایی بسیار گرم گزارش شده است (۱۱).

از سالیان دور این حقیقت کشف شده که استرس گرمایی منجر به افزایش حساسیت به عواملی شامل شکست‌های DNA دو رشته‌ای (DSBs)[5] به‌ویژه در مواجهه با پرتوهای یونیزان می‌شود؛ به این پدیده تابش گرمازا گفته می‌شود (۱۲). فرض بر این است که استرس گرمایی می‌تواند منجر به مهار انواع مکانیسم ترمیم DNA و آسیب مستقیم DNA شود (۱۳, ۱۴). مطالعاتی که در چندین دهه انجام شده است، نشان داده که استرس گرمایی می‌تواند اجزای کلیدی حیاتی کلیه سیستم‌های ترمیم را مهار کند. استرس گرمایی فعالیت سیستم ترمیم استخراج باز (BER)[6] و سیستم ترمیم استخراج نوکلئوتید (NER)[7] را مهار می‌کند و درنهایت منجر به آسیب DNA می‌شود (۱۵, ۱۶). اثر استرس گرمایی بر روی BER به‌طور وسیعی انجام گرفته است. استرس گرمایی می‌تواند به‌طور مستقیم DNA پلیمراز و گلیکوزیلازهای ویژه DNA را غیرفعال کند (۱۷, ۱۸). اخیراً نشان داده شده است که استرس گرمایی ممکن است سیستم ترمیم عدم تطابق[8] را مهار کند. مهار سیستم‌های ترمیم DBS ناشی از استرس گرمایی بیشترین سهم را در آسیب DNA ناشی از مواجهه با تنش گرمایی دارد (۱۹).

به‌صورت خلاصه می‌توان گفت که استرس گرمایی می‌تواند منجر به ایجاد آسیب DNA شود (۲۰-۲۲). جالب اینجاست که نوع آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی بستگی به مرحله چرخه سلولی در زمانی که سلول در معرض دمای بالا قرار می‌گیرد، دارد. از طرفی درجه آسیب DNA و ترمیم DNA و سایر سلول‌ها بستگی به‌شدت مواجهه با استرس گرمایی و نوع سلول در معرض مواجهه با گرما دارد (۲۳). به‌منظور بررسی آسیب DNA در مواجهه با استرس گرمایی ناشی از شغل نیاز به شناسایی بیومارکرهای مختلف می‌باشد. در طی مواجهه با گرما مقدار بیومارکر میکرونوکلئی در لنفوسیت خون افراد

1 Heat Strain
2 Heat Stress
3 Venugopal
4 Heat Shock Protein70

5 Double-stranded DNA breaks (DSBs)
6 Base excision repair (BER)
7 Nucleotide excision repair (NER)
8 Mismatch repair system

افزایش می‌یابد و نهایتاً منجر به افزایش آسیب DNA و بروز ریسک فاکتورها شود. همچنین HSP70 به‌عنوان حساس‌ترین گروه از پروتئین‌های شوک حرارتی به دمای هوا و استرس گرمایی بوده و محافظت‌شده‌ترین ساختار را دارا می‌باشند. از طرفی نتایج مطالعه یانگ[1] نشان داد که بین مقدار بیومارکر HSP70 و سطح آسیب DNA در لنفوسیت‌های خون محیطی در میان کارگران در مواجهه با استرس گرمایی نسبت به گروه کنترل (بدون مواجهه با استرس گرمایی) بیشتر است. مقدار HSP70 لنفوسیت‌های خون محیطی می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر به‌منظور بررسی اثرات استرس گرمایی در نتیجه مواجهه شغلی در شرایط جوی بسیار گرم به کار برده شود (۱۱). توجه به اهمیت موضوع تغییر اقلیم در کل جهان به‌خصوص در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری با درآمد کم و متوسط و وجود کارخانه‌ها و مشاغل کوچک و بزرگ در این کشورها، بررسی وضعیت استرس گرمایی و اثرات آن بر روی آسیب DNA در مشاغل مختلف را بسیار ضروری می‌کند. از طرفی شناسایی بیومارکرهای مناسب به‌منظور تشخیص زودرس بیماری‌های ناشی از گرما به‌خصوص در انجام معاینات بدو استخدام و ادواری بسیار ضروری است. مطالعه مروری حاضر به‌صورت نظام‌مند، به بررسی مطالعات انجام‌شده درزمینهٔ بیومارکرهای مناسب در القای آسیب DNA در مواجهه‌های شغلی با استرس گرمایی پرداخته است. این مطالعه می‌تواند به‌عنوان یک مطالعه اولیه برای انجام تحقیقات بیشتر در آینده در نظر گرفته شود.

روش کار

جهت دستیابی و شناسایی بیومارکرهای مرتبط در القای آسیب DNA طی مواجهه با استرس گرمایی شغلی، یک مطالعهٔ نظام‌مند انجام گرفت. به‌طورکلی یافته‌های این مطالعه بر اساس استخراج اطلاعات مطالعات انجام‌گرفته درزمینهٔ شناسایی بیومارکرهای مناسب و قابل‌قبول در مواجهه با استرس گرمایی می‌باشد.

روش جستجو و معیارهای ورود به مطالعه

در این مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus و Web of Science مورد جستجو قرار گرفتند. از طرفی رفرنس مقالات ورودی و سایر مروری‌های انجام‌شده در این زمینه نیز بررسی شد. همچنین پایگاه اطلاعاتی Google Scholar به‌منظور تکمیل فرآیند روش جستجو استفاده گردید. برای جستجو در پایگاه‌ها، تمرکز اصلی بر روی بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی بود. همچنین از ترکیب کلیدواژه‌های مترادف با بیومارکرهای تشخیصی، استرس گرمایی و آسیب DNA در نوع مطالعه، استفاده شد. برای انجام جستجو، محدودیت زمانی اعمال نشد و مطالعات از ابتدا تا تاریخ انجام جستجو موردبررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه به‌صورت زیر می‌باشد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مطالعات انجام‌شده بر روی مشاغل مختلف در پروسه‌های کاری گرم و آسیب DNA، مقالات مرتبط با بیومارکرهای مختلف بررسی‌شده در نمونه‌های خون، اسپرم، ادرار و ... در محیط‌های کاری گرم و کلیه مقالات منتشرشده بدون محدودیت زمانی تا پایان آوریل ۲۰۲۲ بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل مقالاتی که در دسترس نبودند، کتب و مقالات مروری، مقالات انجام‌شده بر روی جمعیت‌های مختلف غیر شغلی ازجمله کودکان، سالمندان و نوجوانان، مقالات انجام‌شده بر روی نمونه‌های برون تن (In Vitro) و مقالات انجام‌شده بر روی پرتوهای یونیزان، انواع سرطان‌ها و موارد درمانی بودند.

استراتژی سرچ در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، WOS و Pubmed به ترتیب به‌صورت زیر بوده است.

Scopus:

TITLE-ABS-KEY(“Heat shock” OR “heat stress” OR “IR radiation” OR Hyperthermia OR “Hot environment*” OR “Warm condition*” OR “Heat

1 Yang

wave" OR "Thermal environment*" OR "Climate condition*") AND TITLE-ABS-KEY("DNA damage" OR (DNA AND damage*) OR "DNA repair*" OR (DNA AND repair*) OR "DNA replication" OR (DNA AND replicat*)) AND TITLE-ABS-KEY("Heat shock protein*" OR "Hormonal test*" OR "Peripheral blood lymphocyte*" OR Testosterone OR "Diagnostic biomarker*" OR (diagnostic AND biomarker*))

WOS:

TS=("Heat shock" OR "heat stress" OR "IR radiation" OR Hyperthermia OR "Hot environment*" OR "Warm condition*" OR "Heat wave" OR "Thermal environment*" OR "Climate condition*") AND TS=("DNA damage" OR (DNA AND damage*) OR "DNA repair*" OR (DNA AND repair*) OR "DNA replication" OR (DNA AND replicat*)) AND TS=("Heat shock protein*" OR "Hormonal test*" OR "Peripheral blood lymphocyte*" OR Testosterone OR "Diagnostic biomarker*" OR (diagnostic AND biomarker*))

Pubmed:

("Heat shock"[tiab] OR "heat stress" [tiab] OR "IR radiation" [tiab] OR Hyperthermia[tiab] OR "Hot environment*"[tiab] OR "Warm condition*"[tiab] OR "Heat wave" [tiab] OR "Thermal environment*"[tiab] OR "Climate condition*"[tiab]) AND ("DNA damage"[tiab] OR (DNA[tiab] AND damage*[tiab]) OR "DNA repair*"[tiab] OR (DNA[tiab] AND repair*[tiab]) OR "DNA replication" [tiab] OR (DNA[tiab] AND replicat*[tiab])) AND ("Heat shock protein*"[tiab] OR "Hormonal test*"[tiab] OR "Peripheral blood lymphocyte*"[tiab] OR Testosterone[tiab] OR "Diagnostic biomarker*[tiab] "OR (diagnostic AND biomarker*[tiab]))

غربالگری و انتخاب مقالات

کلیه مطالعات شناسایی‌شده وارد نرم‌افزار EndNote شدند. مقالات تکراری در داخل نرم‌افزار حذف شدند. جهت انتخاب مقالات واجد شرایط از دستورالعمل PRISMA استفاده شد (۲۴). بدین منظور پس از اتمام جستجو، مقالات واجد شرایط بر اساس عنوان و چکیده بررسی شدند. تمامی مقالاتی که مرتبط با بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی بودند در این مطالعه وارد شدند و نهایتاً مطالعات غیر مرتبط حذف گردید. در مرحله بعد مقالات استخراج‌شده توسط دو نفر از اعضای تیم تحقیق (مرورگر) به‌صورت کامل خوانده و موردبررسی قرار گرفت. مقالات ورودی بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند. حین انتخاب مقالات ورودی، در صورت اختلاف‌نظر بین افراد، مقالات توسط مرورگر سوم (اعضای تیم تحقیق) داوری می شدند. در نهایت، تمامی مقالات ورودی توسط نویسنده مسئول تحقیق کنترل و تأیید شدند. منابع به صورتی در اختیار مرورگرها قرار گرفته شد که نام مؤلف، موسسه و مجله مربوطه پوشانده شده بودند.

استخراج اطلاعات

دو نفر از نویسندگان به‌صورت مجزا اطلاعات مربوط به هر مقاله ازجمله نام نویسنده اول، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه، نوع صنعت/شغل، تعداد افراد موردمطالعه، جنسیت، پروتکل انجام مطالعه، نوع نمونه بیولوژیک موردبررسی، بیومارکر ارزیابی‌شده، نوع آسیب ایجادشده

ناشی از استرس گرمایی، نتیجه‌گیری کلی از مطالعه انجام‌گرفته در زمینهٔ استرس گرمایی و کیفیت مطالعه انجام‌گرفته شده را استخراج کردند.

ارزیابی کیفیت مطالعات

کیفیت مطالعات حاضر توسط دو محقق به‌صورت مستقل با استفاده از یک ابزار پرسشنامه‌ای Quality Assessment Tool (QATSDD) که حاوی ۱۶ آیتم است مورد بررسی قرار گرفت. این ابزار به‌عنوان یک روش پرسشنامه‌ای پایا و روا برای مطالعات مختلف به‌کاربرده می‌شود که حاوی پرسش‌های مختلف از مطالعات استخراج‌شده ازجمله کیفیت نمونه‌گیری، روش‌های آماری، محدودیت‌های مطالعه و چهارچوب انجام مطالعات می‌باشد (۲۵). بر مبنای این روش هر مطالعه می‌تواند نهایتاً ۴۸ امتیاز دریافت کند. در مطالعه حاضر امتیاز بالای ۳۲ به‌عنوان مطالعه دارای سطح بالا و امتیاز بین ۱۶-۳۲ به‌عنوان مطالعه با سطح متوسط و امتیاز مساوی یا کمتر از ۱۶ به‌عنوان مطالعه با سطح پائین در نظر گرفته شد.

یافته ها

در شکل یک کلیه مقالات استخراج‌شده از پایگاه‌های اطلاعاتی و در نهایت تعداد مقالات استخراج‌شده نشان داده شده است (۲۶). در این مطالعه تعداد ۹۲۳۴ مقاله از پایگاه‌های اطلاعاتی جمع‌آوری شد. ۲۲۰۹ مطالعه تکراری و از مطالعه حذف شدند. بعد از حذف مقالات تکراری ۷۱۹۴ مقاله باقی مانده است. در مرحله بعد ۷۱۶۶ مقاله با مطالعه عنوان و چکیده حذف گردید. ۲۱ مطالعه به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه، حذف شد، ۴ مقاله باقی مانده موردمطالعه و بررسی قرار گرفت و پس از خواندن متن کامل مقالات استخراج‌شده از پایگاه‌های اطلاعاتی، ۳ مقاله نیز از رفرنس مقالات ورودی استخراج‌شده وارد مطالعه سیستماتیک شد.

در نهایت ۷ مقاله به‌صورت کامل موردبررسی و تحلیل قرار گرفت. در شکل ۱، فرآیند انتخاب مقالات به‌صورت شماتیک بر اساس دستورالعمل PRISMA نشان داده شده است.

بیشترین نمونه بیولوژیک موردبررسی در مطالعات انجام‌شده، بر روی، نمونه خون (۴ مطالعه یا ۵۷/۱۴٪) بود و سپس سایر نمونه‌های بیولوژیک مانند ادرار، لنفوسیت و پلاسما هرکدام در یک مطالعه موردبررسی قرار گرفته بودند. ازجمله بیومارکرهای موردبررسی در مقالات می‌توان به ۸-هیدروکسی-۲-دی آکسی گوانوزین (8-OHdG[1])، میکرونوکلئی، مایع سیمن، پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP70) و لکوسیت اشاره کرد.

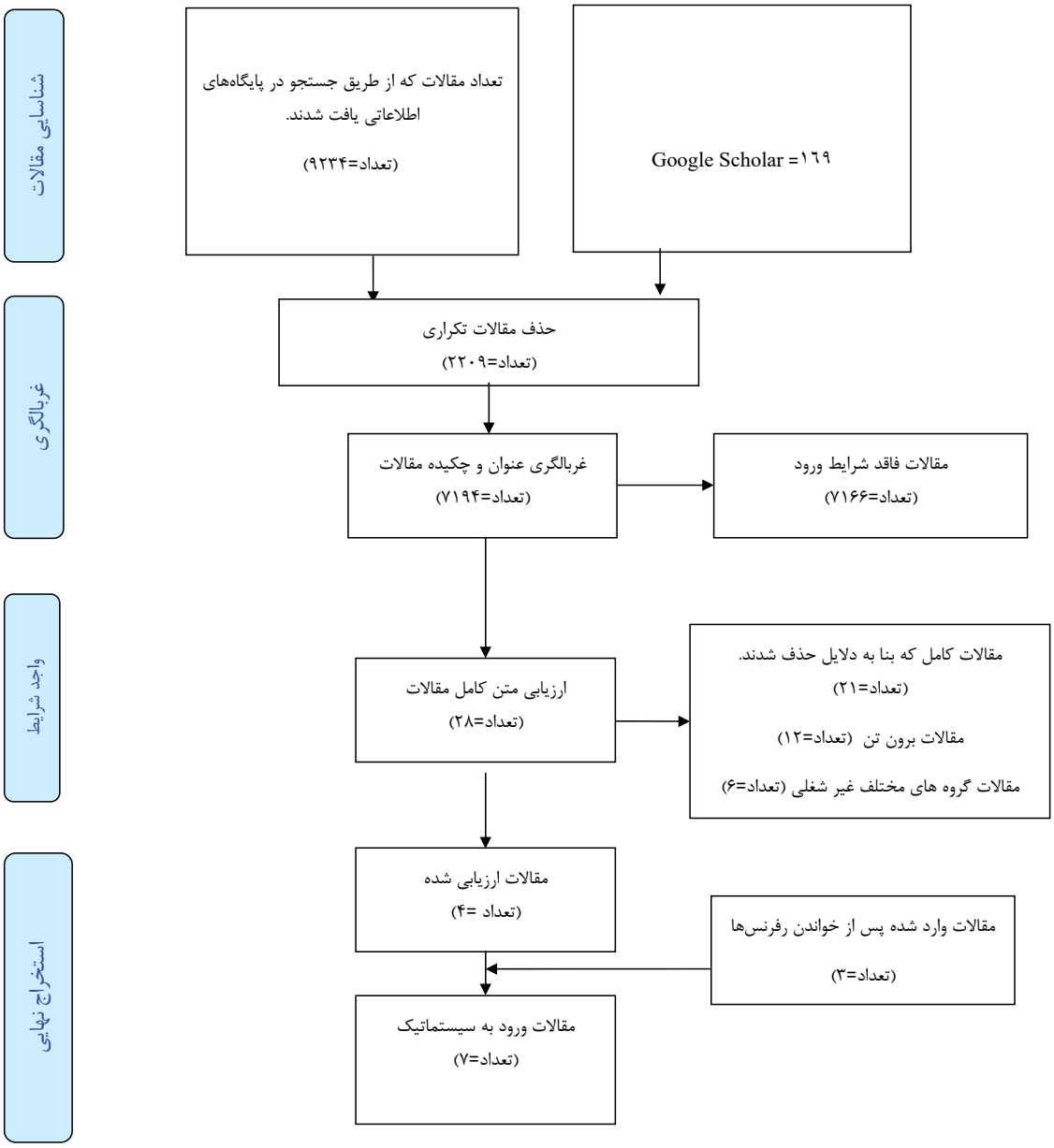
هدف همه مطالعات انجام‌شده شناسایی بیومارکرهای تشخیصی آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی در مشاغل و صنایع مختلف ازجمله رانندگان، آتش‌نشانان، سربازان، صنعت استیل و کک سازی که به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم در معرض مواجهه با تنش حرارتی می‌باشند، بود.

کیفیت مطالعات انجام‌شده در این مطالعات بر اساس ۳ سطح پایین، متوسط و بالا در نظر گرفته شد. ۴ مطالعه (۵۷/۱۴٪) در سطح بالا و ۳ مطالعه (۴۲/۸۵٪) در سطح متوسط قرار داشتند. بیشترین کمبودهای کیفیت در بخش روش پژوهش مقاله‌نویسی تخمین زده شد؛ که محتمل‌ترین دلیل آن می‌تواند عدم توجه کافی نویسندگان به حجم نمونه کافی، خطاهای حاصل از ترکیب نتایج این مطالعات، عدم اشاره به محدودیت‌های مطالعه و پیشنهادات مربوط به انجام مطالعات در آینده و عدم اشاره به این سوگیری‌ها بوده است.

مقالات موردبررسی، به‌طور خلاصه در جدول ۱ بیان شده است.

بر اساس نتایج این مطالعات استرس گرمایی به‌عنوان یک عامل زیان‌آور جهت اختلال در مکانیسم‌های سلولی و در نهایت آسیب DNA معرفی شد. نتایج حاصل از جدول ۱ بیانگر این است که قرار گرفتن در معرض استرس گرمایی منجر به ایجاد آسیب DNA در سلول‌های مختلف با توجه به محیط‌های کاری مختلف

1 8-hydroxy-2’–deoxyguanosine



شکل ۱. فرآیند انتخاب مقالات به‌صورت شماتیک

و شرایط مواجهه شغلی می‌شود. مطالعات انجام‌شده در گروه‌های مختلف از نیروهای کاری ازجمله رانندگان، آتش‌نشانان، نیروهای ارتشی، واحد کک سازی و استیل سازی انجام گرفته بود که گویای این موضوع است که اثرات ناشی از استرس گرمایی صرفاً محدود به یک صنعت یا شغل خاص نمی شود؛ بلکه تمامی افراد شاغل در شرایط مختلف و پست‌های کاری متفاوت از این عامل زیان‌آور متأثر خواهند بود. باید توجه داشت اثرات ناشی از استرس گرمایی در گروه‌های شغلی در مواجهه با دمای بالا بیشتر است.

نتایج مطالعات فوق نشان می‌دهد که در سطوح پایین‌تر از حدود مجاز شغلی نیز می‌توان شاهد اثرات استرس گرمایی بر روی مکانیسم‌های سلولی و در نهایت آسیب DNA بود. این امر می‌تواند به این دلیل باشد که

جدول ۱. خلاصه مطالعات مختلف درزمینهٔ بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی در مواجهه شغلی

نویسنده اول/ تاریخ چاپ	کشور	نوع مطالعه	نوع شغل	تعداد افراد/ جنسیت	پروتکل	نمونه بیولوژیکی	بیومارکر	نتیجه‌گیری	کیفیت مطالعه
Huang,Y-K. (۲۰۱۲) (۲۷)	تایوان	مقطعی	نیروی ارتشی در مواجهه با گرمای منتشره از دیگ بخار	۵۸ سرباز/ مرد	۵ ساعت/ ۷ روز کاری WBGT= ۲۵/۷۲°C	ادرار	*8-OHdG*	میانگین تغییرات بیومارکر ۸-OHdG در ادرار قبل و بعد از تطابق با گرما اختلاف معناداری را نشان داد. (P<۰/۰۱)	**متوسط**
Venugopal, V. (۲۰۱۹) (۸)	هند	مقطعی	پرسنل شاغل در صنعت استیل	۱۲۰ کارگر/ مرد	مواجهه مزمن با دما WBGT= ۴۱/۷°C	خون	میکرونوکلئی	افزایش قابل‌توجهی از میکرونوکلئی در لنفوسیت خون در افراد مواجهه یافته با گرما نسبت به افراد مواجهه نیافته با گرما وجود دارد. (P<۰/۰۰۰۱)	**بالا**
Yang, X. (۲۰۰۸) (۱۱)	چین	مقطعی	افراد شاغل در واحد کک‌سازی	۲۵۱ نفر گروه مواجهه، ۱۳۰ نفر گروه کنترل/ مرد	۱۳ °C بالاتر از نمونه کنترل	خون	HSP70	میزان Olive TM در کارگران کک‌سازی در مواجهه همزمان با عوامل زیان‌آور شیمیایی و فیزیکی بیشتر از کارگران بدون مواجهه می‌باشد. (P<۰/۰۰۱)	**متوسط**
Park, E. (۲۰۱۶) (۲۸)	کره	مورد-هم‌گذری	آتش‌نشان	۱۲ نفر/ مرد سالم	حرکت روی نوارگردان با سرعت ۶ کیلومتر در ساعت، مدت ۴۰ دقیقه، پوشیدن لباس راحتی و لباس مخصوص آتش‌نشان	خون	لکوسیت	پوشیدن لباس حفاظت‌فردی در آتش‌نشانان می‌تواند منجر به القای استرس اکسیداتیو و در نهایت منجر به ایجاد آسیب DNA در لکوسیت شود.	**متوسط**
Monika; K. (2022) (۲۹)	لهستان	مقطعی	رانندگان	۲۳۲ نفر/ مرد ۳۰ نفر گروه کنترل، ۶۱ نفر حداقل دو سال در معرض مواجهه با استرس-گرمایی، ۱۰۱ نفر دارای بیماری واریکوسل و ۴۰ نفر مرد نابارور بدون مواجهه با استرس‌گرمایی	گروه مواجهه با استرس‌گرمایی	پلاسما	سیمن	مواجهه با استرس‌گرمایی (شامل رانندگان حرفه‌ای و مردان نابارور) منجر به القای استرس‌اکسیداتیو و نهایتاً آسیب DNA اسپرم شده است.	**بالا**
Chengfeng; X. (۲۰۰۲) (۲۱)	چین	مقطعی	افراد شاغل در واحد کک‌سازی	۸۳ نفر/ مرد ۴۰ نفر گروه کنترل ۴۳ نفر گروه مواجهه	گروه کنترل WBGT= ۳۱/۲°C گروه مواجهه WBGT= ۴۳/۳°C	لنفوسیت	HSP70	میزان HSP70 و آسیب DNA در کارگران کک‌سازی در مواجهه همزمان با عوامل زیان‌آور شیمیایی و فیزیکی بیشتر از کارگران مواجهه نیافته می‌باشد. (P<۰/۰۰۱)	**بالا**
Manikandan; K. (۲۰۱۹) (۲۰)	هند	مقطعی	مشاغل متفاوت در مواجهه گرما	۱۲۵۴ نفر/ ۷۸۸ مرد، ۴۶۶ زن	WBGT= ۳۰-۳۸°C	خون	میکرونوکلئی	استرس‌گرمایی می‌تواند منجر به آسیب DNA از طریق افزایش میزان بیومارکر میکرونوکلئی در کارگران در معرض مواجهه با گرمای بسیار بالا شود.	**بالا**

حدود مجاز مواجهه شغلی بیشتر بر اساس پارامترهای فیزیکی تبیین شده است و پاسخ‌های سلولی و پارامترهای فیزیولوژیکی در تعیین این حدود کمتر دخیل بوده است.

مواجهه با استرس گرمایی در محیط‌های کاری مختلف و پاسخ‌های فیزیولوژیکی افراد به تنش حرارتی می‌تواند منجر به القای آسیب DNA و تغییرات در سطح پروتئین‌های شوک حرارتی در خون شود (۲۰, ۲۷). مطالعه‌ای که توسط Manikandan و همکاران در خصوص مواجهه با استرس گرمایی و ارتباط آن با بیان ژن و سطح پروتئین‌های شوک حرارتی و القای آسیب DNA انجام گرفت نشان داد که مواجهه شغلی با استرس گرمایی به‌عنوان یک ریسک فاکتور مهم و اصلی در القای آسیب DNA و تغییر در سطح پروتئین‌های شوک حرارتی است؛ بنابراین راه‌های کلیدی جهت انجام مداخلات پیشگیرانه به‌منظور حفاظت کارگران در برابر اثرات مضر ناشی از مواجهه شغلی با استرس گرمایی ضروری می‌باشد (۲۰).

بیماری‌های ناشی از استرس گرمایی به‌عنوان یکی از عوامل مرگ‌های بی‌صدا در جهان به شمار می‌روند که با تغییرات اقلیمی و روند افزایش دمای هوا میزان آن نیز افزایش یافته است. استرس گرمایی نه‌تنها منجر به مهار عوامل ترمیم DNA می‌شود بلکه به‌عنوان یک ریسک فاکتور اصلی در آسیب DNA نیز به شمار می‌رود (۳۰). بنابراین استرس گرمایی می‌تواند اثر مستقیمی در آسیب DNA در مراحل مختلف سلولی داشته باشد که میزان آسیب DNA ناشی از آن بستگی به میزان دمای مواجهه و سیکل‌های مختلف سلولی دارد (۲۰). در مطالعه مانیکاندان[1] نتایج نشان داد که بین سن و مواجهه با گرما و آسیب DNA (بیومارکر میکرونوکلئی) ارتباط

1 Manikandan

مستقیم و معناداری (P<۰/۰۰۱ ۰) وجود دارد؛ به‌طوری‌که ریسک آسیب DNA در کارگران با گروه‌های سنی کمتر از ۳۰ سال بیشتر از گروه‌های سنی بالاتر از ۳۰ سال گزارش گردید (۲۰). همچنین نتایج ارزیابی بیومارکر میکرونوکلئی در لنفوسیت خون کارگران در گروه‌های مواجهه یافته با استرس گرمایی و گروه‌های کنترل و آسیب DNA ارتباط معناداری را نشان داد (۰/۰۰۱ >P) (۲۰). همچنین گزارش شده است که ریسک آسیب DNAدر بین کارگران مواجهه یافته با دمای گرم (°C ۳۰<WBGT)، در مقایسه با کارگران در معرض مواجهه با دمای متوسط (°C ۳۰-۲۷/۵<WBGT)، حدود ۸۱ مرتبه بیشتر است (۲۰).

رانندگان حرفه‌ای و افرادی که به‌صورت طولانی‌مدت در مواجهه با استرس گرمایی به‌صورت روزانه هستند، در معرض افزایش دمای بیضه می‌باشند که در نهایت منجر به آسیب DNA اسپرم می‌شود (۲۹)؛ به‌طوری‌که در مطالعه‌ای که توسط دورایراجانایگام[1] و همکاران در مورد علت‌ها و اثرات استرس گرمایی بر روی اسپرم انجام گرفت، نتایج نشان داد که اثر دما بر روی غلظت و مقدار اسپرم در فصل گرما حدود ۳۰٪ کمتر است (۳۱). به‌علاوه آسیب DNA ناشی از افزایش دمای بدن منجر به کاهش در سنتز DNA و تجزیه mRNAs و پروتئین‌های ضروری برای حیات و زنده ماندن قسمت‌های مختلف سلولی از طریق چندین مکانیسم مشابه می‌شود (۳۲). ارتباط مثبت و معناداری بین مواجهه با استرس گرمایی و آسیب DNA در چند مطالعه ذکر شده است؛ به‌طوری‌که آسیب DNA از علت‌های بالقوه مواجهه مزمن با استرس گرمایی بالا می‌باشد و گرما منجر به تحریک آسیب و آزاد شدن پروتئین‌های شوک حرارتی به‌منظور بازسازی آسیب DNA ایجاد شده می‌گردد (۲۰, ۳۳).

بحث

در مطالعه مروری حاضر بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی در مشاغل مختلف در مواجهه با فرآیندهای گرمازا موردمطالعه قرار گرفته شد. هدف از مطالعه حاضر بررسی بیومارکرهای مناسب و شناسایی آنان به‌عنوان یک پارامتر بسیار مهم در پیشگیری از بیماری‌های ناشی از گرما و آسیب‌های ژنتیکی برای کارگران و کمک به متخصصین در حوزه بهداشتی می‌باشد.

بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی

پروتئین‌های شوک حرارتی

این پروتئین‌ها نقش مهمی در فرآیندهای اصلی سلول بازی می‌کنند و اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارند (۴۴). این پروتئین‌ها در تاخوردگی اولیه و مجدد پروتئین‌ها کمک کرده و نقش محافظت از هسته سلول‌ها و غشای لیپیدی را بر عهده دارند و از ایجاد مکانیسم مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول جلوگیری می‌کنند (۳۴). پروتئین‌های شوک حرارتی بر اساس وزن مولکولی مونومرهایشان به چند خانواده دسته‌بندی می‌شوند: HSP60، HSP70، HSP90، HSP110 و غیره.

HSP70 به‌عنوان حساس‌ترین گروه از این پروتئین‌ها به دمای هوا و استرس گرمایی بوده و محافظت‌شده‌ترین ساختار را دارا می‌باشند (۴۴). HSP70 به‌منظور بقای سلول بعد از مواجهه با استرسورهای مختلف ازجمله تنش حرارتی و هم برای عملکرد سلول‌ها بسیار حیاتی و ضروری می‌باشند. علاوه بر تنش حرارتی محرک‌های متعددی ازجمله مواجهه با سایر عوامل زیان‌آور شیمیایی و فیزیکی می‌تواند باعث القای رونویسی HSP70 شوند (۳۵). HSP70 نقش اساسی را در متابولیسم پروتئین در شرایط طبیعی و استرس‌زا بازی می‌کند. سطح بیان این پروتئین به میزان مواجهه با عوامل استرس‌زا مثل شوک حرارتی، فلزات سنگین و التهاب مرتبط است (۳۶). در مطالعه یانگ[2] و همکاران ارتباط بین سطح بیان HSP70 و آسیب DNA در لنفوسیت‌های خون محیطی در میان کارگران کک سازی موردبررسی قرار گرفته است. در واحد

1 Durairajanayagam

2 Yang

کک سازی علاوه بر وجود آلاینده‌های شیمیایی ازجمله هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای، عوامل زیان‌آور فیزیکی مانند استرس گرمایی نیز وجود دارد. نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار HSP70 لنفوسیت‌های خون محیطی در افراد مواجهه یافته با استرس گرمایی و سایر عوامل زیان‌آور شیمیایی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دارد. از طرفی نتایج این مطالعه نشان داد که بین HSP70 و سطح آسیب DNA در لنفوسیت‌های خون محیطی در بین کارگران واحد کک سازی در مقایسه با گروه کنترل (بدون مواجهه با استرس گرمایی) بیشتر است (۴۵). مقدار HSP70 لنفوسیت‌های خون محیطی می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر مناسب به‌منظور بررسی اثرات استرس گرمایی در نتیجه مواجهه شغلی با شرایط جوی بسیار گرم به کار برده شود (۱۱).

در مطالعه‌ای که توسط یانگ و همکاران انجام شد، پیشنهاد استفاده از HSP70 به‌عنوان یک بیومارکر برای آسیب DNA ناشی از محیط گرم داده شد (۴۶). وو[1] و همکاران گزارش دادند که ارزیابی HSP ها ممکن است به‌عنوان یک بیومارکر مفید در میان کارگرانی باشد که در محیط‌های کاری گرم مشغول به فعالیت هستند (۴۷). از طرفی نتایج این مطالعه نشان داد که بین HSP70 و سطح آسیب DNA در لنفوسیت‌های خون محیطی در بین کارگران واحد کک سازی در مقایسه با گروه کنترل (بدون مواجهه با استرس گرمایی) بیشتر است (۵۰). بر اساس اطلاعات استخراج‌شده از نتایج القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی و ارتباط آن با سطوح HSP70 پیشنهاد شده است که HSP70 به‌عنوان یک بیومارکر مناسب برای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی به‌کاربرده شود (۵۱). در مواجهه با استرس گرمایی، تغییر در سطوح HSP70 در لنفوسیت و پلاسما به‌عنوان بیومارکر مناسب برای پاسخ‌های حفاظتی در برابر گرما به شمار می‌رود؛ اگرچه سایر علت‌های حضور پروتئین‌های شوک حرارتی در داخل و خارج سلولی به‌طور کامل ناشناخته مانده است (۵۲).

1 Wu

ارتباط قابل‌توجهی بین سطح بیان HSP70 و آسیب DNA در لنفوسیت‌های خون محیطی وجود دارد (۵۳). همچنین استرس گرمایی می‌تواند سطح HSP72 را در بیومارکرهای بیماری قلبی عروقی و خونی و سطوح پلاسما افزایش دهد. ارتباط خوبی بین اتوآنتی بادی‌های مثبت و افزایش آسیب DNA لنفوسیت در مواجهه با استرس گرمایی حاد نسبت به آنتی‌بادی‌های منفی وجود دارد (۵۴). بیان HSP70 در سلول‌های کشت داده شده را می‌توان به‌عنوان یک بیومارکر مناسب و حساس در مواجهه با طیف وسیعی از عوامل فیزیکی و شیمیایی زیان‌آور محیط کار در نظر گرفت (۲۰). استرس گرمایی طیف وسیعی از پاسخ‌های پیچیده سلولی را القا می‌کند؛ ازجمله از مهم‌ترین پاسخ‌ها شامل القای HSPs، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، اختلال پروتئین، آسیب DNA و RNA، هموستاز پروتئینی نامنظم، عدم تعادل بین توقف چرخه سلولی و تکثیر سلولی، و نهایتاً مرگ سلولی می‌باشد. از این‌رو افزایش میزان این بیومارکر حساس می‌تواند به‌عنوان یک راهنما به‌منظور پیشگیری اولیه در محیط‌های کاری مختلف در معرض مواجهه با گرما مورد لحاظ قرار گیرد.

8-OHdG

استرس گرمایی می‌تواند منجر به ایجاد گونه‌های واکنشگر اکسیژن گردد. به نظر می‌رسد DNA هسته و میتوکندری از لحاظ بیولوژیک یکی از اهداف مهم اکسیداتیو رادیکال‌های آزاد محسوب می‌شوند (۵۶). از بین بازهای پورینی و پیریمیدینی، گوانین دارای استعداد بیشتری به اکسیداسیون می‌باشد؛ به‌طوری‌که در نتیجه حمله رادیکال هیدروکسیل به موقعیت هشتم مولکول گوانین، ترکیبی به نام 8-OHdG تولید می‌شود (۵۷). 8-OHdG در فرآیندهای ترمیم DNA آزاد شده و بدون متابولیزه شدن از طریق ادرار دفع می‌شود. خاصیت موتاژنیک این ترکیب کاملاً شناخته شده است؛ ازاین‌رو این ترکیب به‌عنوان یک بیومارکر مهم استرس سلولی و محصول ترمیم DNA مدنظر می‌باشد (۳۷). با توجه به

اینکه این ترکیب به‌عنوان تعادل دینامیکی بین آسیب اکسیداتیو DNA بوده و سرعت ترمیم آن را نشان می‌دهد، میزان 8-OHdG ادرار در ارزیابی آسیب DNA در کل بدن بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۳۷). نتایج مطالعه هوانگ[1] و همکاران نشان داد که مقدار 8-OHdG ادراری در افراد مواجهه یافته با استرس گرمایی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دارد. از طرفی نتایج این مطالعه نشان داد که تطابق با گرما می‌تواند میزان این ترکیب را در ادرار به‌طور معناداری کاهش دهد. ازاین‌رو میزان آسیب اکسیداتیو DNA در کارگران مواجهه یافته با استرس گرمایی حاصل از مواجهه با دیگ‌های بخار به‌طور معناداری در بین افرادی که سازش با گرما داشتند، کاهش یافته بود. مقدار 8-OHdG ادراری می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر مناسب به‌منظور بررسی اثرات استرس گرمایی درنتیجه مواجهه شغلی در شرایط جوی بسیار گرم به کار برده شود (۲۷).

میکرونوکلئی

جهت بررسی شکست‌های کروموزومی در لنفوسیت‌های خون محیطی در مواجهه با استرسور های مختلف ازجمله تنش حرارتی، بیومارکر میکرونوکلئی به دلیل سادگی روش، قابل‌اعتماد بودن نتایج آن، عدم نیاز به افراد بسیار ماهر جهت شمارش آن و به‌صرفه بودن ازنظر اقتصادی حائز اهمیت می‌باشد (۵۸). میکرونوکلئی حاوی یک قطعه کروموزوم آسنتریک و یا کروموزوم کامل عقب‌مانده از میتوز است؛ بنابراین آزمون میکرونوکلئی قادر است هر دو نوع آسیب عددی و ساختاری کروموزوم‌ها را بررسی کند (۳۸, ۳۹). مطالعه ونوگوپال[2] و همکاران در مورد آسیب DNA ایجادشده در لنفوسیت خون محیطی کارگران شاغل در صنعت استیل در مواجهه با محیط‌های گرم انجام گرفت (۸). در این مطالعه اختلاف میان تعداد میکرونوکلئی در افراد مواجهه یافته با استرس گرمایی و افراد شاغل در دمای مطلوب موردبررسی قرار گرفته شده است. یافته‌های به‌دست‌آمده افزایش معناداری را در تعداد میکرونوکلئی پس از مواجهه با استرس گرمایی را نشان داد. بررسی‌های تکمیلی برحسب سن و سابقه کار کارگران در معرض مواجهه طولانی‌مدت با استرس گرمایی نشان داد که اختلاف معناداری میان افراد مواجهه یافته با استرس گرمایی و افراد شاغل در دمای مطلوب در تعداد میکرونوکلئی وجود دارد. تعداد میکرونوکلئی در کارگران بالاتر از ۳۰ سال در مقایسه با کمتر از ۳۰ سال بیشتر بود. همچنین سابقه کاری بالاتر از ۱۰ سال مواجهه با استرس گرمایی میزان آسیب DNA را بسیار بالاتر از سابقه کاری یکسان در گروه‌های بدون مواجهه با استرس گرمایی به دنبال داشت (۸). بیومارکر میکرونوکلئی در لنفوسیت‌ها به‌منظور بررسی آسیب‌های زنوتوکسیسیتی در مطالعات مختلف موردبررسی قرار گرفته شده است. شیائو[3] و همکاران از بیومارکر میکرونوکلئی در لنفوسیت‌های خون کارگران در معرض مواجهه با تنش حرارتی و سایر آلاینده‌ها به‌منظور روش ارزیابی آسیب DNA استفاده نمودند. نتایج این مطالعه نشان داد که افرادی که سطح بیومارکر میکرونوکلئی بالایی در نمونه لنفوسیت خون دارند، میزان آسیب DNA بالاتری برای آن‌ها گزارش شده است (۲۱). همچنین نتایج در مطالعه مانیکاندان و همکاران نشان داد که بیومارکر میکرونوکلئی در لنفوسیت‌های خون به‌عنوان یک روش مطلوب ارزیابی آسیب DNA به شمار می‌رود. نتایج این مطالعه ارتباط مستقیمی را بین مواجهه با تنش گرمایی و آسیب DNA (از طریق شناسایی بیومارکر میکرونوکلئی) بین افراد در معرض مواجهه و افراد مواجهه نیافته با استرس گرمایی نشان داد (۲۰). سطح مواجهه (پایین، متوسط و بالا) با استرس گرمایی است که می‌تواند درجه آسیب DNA را مشخص کند؛ به‌طوری‌که میزان بیومارکر میکرونوکلئی مورد ارزیابی شده در افراد در معرض مواجهه با استرس گرمایی در سطح بالا و استرس گرمایی متوسط متفاوت است. در بین کارگران مواجهه یافته با استرس گرمایی متوسط میزان ریسک آسیب DNA به میزان ۴۷ مرتبه کمتر از کارگران در معرض مواجهه با استرس گرمایی بالا گزارش

1 Huang
2 Venugopal
3 Xiao

گردید (۲۰). بدین‌صورت که ارتباط بین آسیب DNA و سطوح مختلف مواجهه با استرس گرمایی می‌تواند با افزایش شمار ناهنجاری‌های ژنی و کروموزومی از طریق شکل‌گیری بیومارکر میکرونوکلئی تعریف شود (۲۰). ارتباط بین سابقه کار مواجهه با استرس گرمایی مزمن و بیومارکر میکرونوکلئی در مطالعات مختلف گزارش شده است (۲۰, ۲۱). ریسک آسیب DNA افراد با گروه‌های سنی کمتر از ۳۰ سال در مقایسه با کارگران با گروه سنی بالاتر از ۳۰ سال بیشتر می‌باشد (۲۰). اکثر مطالعات انجام‌شده در مورد اثرات استرس گرمایی بر روی آسیب DNA به‌صورت مطالعه برون تن می‌باشد و مطالعات کمی بر روی نمونه‌های انسانی انجام شده است. همچنین مطالعات انجام‌شده بر روی استرس گرمایی و آسیب DNA از طریق افزایش میزان پروتئین‌های شوک حرارتی که بتواند این بیومارکر را به‌عنوان یک بیومارکر مهم در ایجاد آسیب DNA در مواجهه با استرس گرمایی در نمونه‌های انسانی لحاظ کند بسیار محدود می‌باشد (۲۱). یک مطالعه نشان داد که میکرونوکلئی های ایجادشده ناشی از استرس گرمایی در لنفوسیت‌های انسانی می‌توانند در ترکیب با دود سیگار بیشتر تقویت شوند. همچنین بیومارکر میکرونوکلئی به‌عنوان یک نشانگر زیستی مناسب در مواجهه با استرس گرمایی ارتباط آماری مستقیم و معناداری را در سلول‌های کراتینوسیت انسانی از خود نشان داد، به‌طوری‌که استرس گرمایی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب در سلول زایا در مردان شد (۵۹).

عملکرد بیضه و سلول‌های تولیدمثل

عملکرد طبیعی بیضه به دمای بدن و محیط اطراف بستگی دارد. افزایش دمای بیضه ممکن است در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری به‌ویژه در فصل تابستان در محیط‌های کاری گرم و همچنین در کارگران در مشاغل فضای باز رخ دهد (۴۰). قرار گرفتن در معرض استرس گرمایی شغلی در محل‌های کاری گرم مختلف ازجمله نانوایی‌ها، رانندگان، ساختمان‌سازی، شهرداری، کشاورزی، معدن، جوشکارها و غیره رخ می‌دهد (۴۱). همچنین، حجم کاری سنگین، مدت‌زمان طولانی مواجهه با گرما، کاهش حرکت هوا در اطراف پوست و تجهیزات حفاظت فردی می‌تواند منجر به افزایش دمای مرکزی بدن و سایر پارامترهای فیزیولوژیکی در محیط‌های گرم و مرطوب شود (۴۲). استرس گرمایی یکی از عوامل اصلی بر روند اسپرماتوژنز در پستانداران است که باعث آسیب DNA در سلول‌های زایا، افزایش مرگ سلول‌های زایا و ناباروری از طریق فرآیندهایی ازجمله هیپوکسی، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز می‌شود. استرس گرمایی می‌تواند دمای کیسه بیضه را در مردان افزایش دهد و منجر به افزایش ایجاد اسپرم‌های غیرطبیعی و نابالغ، میزان ناباروری و انزال شود (۴۳). ارزیابی صحت DNA در هسته اسپرم در نمونه‌های پلاسما به‌عنوان یک بیومارکر مناسب برای تشخیص بیشتر کیفیت اسپرم در مواجهه با شرایط آب و هوایی گرم می‌تواند به کار برده شود (۲۹). در مدل حیوانی موش در مواجهه با محیط گرم گزارش شده است که گرما می‌تواند منجر به تغییر یکپارچگی DNA مانند کاهش کیفیت اسپرم، از بین رفتن سلول‌های زایا با بسته‌بندی‌های درست کروماتین شود. قرار گرفتن در معرض استرس گرمایی حداکثر تا دمای ۴۰°C می‌تواند باعث از بین رفتن زودرس جنین، اسپرماتوسیت ها و اسپرماتیدها شود. همچنین مواجهه با رنج دمای ۴۰ تا ۴۲°C می‌تواند منجر به ایجاد اختلال در عملکرد بیضه ازجمله تغییر در وزن بیضه، ایجاد آپوپتوز و مرگ سلول‌های زایا گردد (۶۰). توانایی تولیدمثل در مواجهه با دماهای زیاد و خیلی زیاد منجر به ایجاد تغییراتی در رشد سلول‌های زایا و تغییر در کیفیت اسپرم می‌شود. قرار گرفتن در معرض استرس گرمایی باعث افزایش سطح رادیکال‌های آزاد میتوکندری اسپرم، آسیب اکسیداتیو DNA و آسیب DNA SSBs در رده سلول‌های زایا در مردان می‌شود (۶۱). پنا[1] و همکاران نشان دادند که استرس گرمایی باعث افزایش آسیب DNA اسپرم و کاهش غلظت اسپرم در اسپرم گراز در فصل گرم تابستان می‌شود (۶۲). در

1 Pena

یک مدل حیوانی ماده، استرس گرمایی ناشی از مواجهه با دمای ۳۶ °C به مدت ۲۴ ساعت باعث کاهش تعداد جنین و افزایش پاسخ‌های فیزیولوژیکی(ضربان قلب، نرخ تنفسی) شد (۶۳). اثر استرس گرمایی بر روی محتوای اسپرم موش مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که استرس گرمایی باعث کاهش نرخ باروری، تغییر در وزن جنین و تغییر ژن‌های ترمیم‌کننده در رشد جنین پیش از لانه گزینی در مرحله تک‌سلولی شد (۴۸). الکسینو[1] و همکاران نشان دادند که استرس گرمایی با واکنش‌های مختلف باعث القای آپوپتوز در سلول‌های بنیادی جنینی انسان و فرزندان تمایزیافته آن‌ها می‌شود (۶۵).

استرس‌های محیطی در محیط‌های شغلی می‌تواند منجر به ایجاد سنتز در 8-OHdG، Hsp70، میکرونوکلئی و یا افزایش آسیب DNA و یا سایر پارامترهای سلولی شود. کارگران در معرض مواجهه با گرمای زیاد در مشاغل مختلف مانند ریخته‌گری، صنعت استیل و ... افزایش زیادی از میزان بیومارکرهای پروتئین شوک حرارتی، 8-OHdG و میکرونوکلئی از خود نشان دادند. ازآنجایی‌که افزایش میزان بیومارکرهای Hsp70، 8-OHdG و میکرونوکلئی شناسایی‌شده می‌تواند به‌عنوان سیگنال‌های خطر در افزایش آسیب به سلول‌ها و در نهایت آسیب DNA در نظر گرفته شود؛ بنابراین در آسیب DNA، افزایش بیومارکرهای میکرونوکلئی، 8-OHdG و Hsp70 در مواجهه شغلی با استرس گرمایی می‌توانند نقش کمک‌کننده در پیشگیری از بروز بیماری‌های ناشی از استرس گرمایی و نقص‌های ژنتیکی و آسیب DNA داشته باشند.

محدودیت‌های مطالعه و پیشنهادات

مطالعاتی که بتواند ارتباط بین بیومارکرهای تشخیصی در مواجهه با استرس گرمایی و آسیب DNA را به‌خوبی شرح دهد بسیار محدود می‌باشد. همچنین تاکنون تعداد بیومارکرهای تشخیصی در القای آسیب DNA ناشی از استرس گرمایی در میان مشاغل مختلف بسیار محدود در مطالعات گزارش شده است. اگرچه پاسخ‌های تنش حرارتی به‌طور گسترده‌ای در طی دهه‌های اخیر موردتوجه قرار گرفته است، مطالعات بسیار کمی در مورد اثرات تنش گرمایی بر آسیب DNA، بیومارکرهای تشخیصی مرتبط با آن، مکانیسم‌های سلولی و مرگ سلولی در شاغلین در محیط‌های گرم مختلف انجام گرفته است. مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی برای بررسی ابعاد اپیدمیولوژیک بیماری‌ها با استفاده از روش‌های مولکولی که بتواند اثر استرس گرمایی بر پاسخ‌های DNA در جمعیت‌های مرد و زن در مواجهه با گرما در محیط‌های کاری مختلف را موردبررسی قرار دهد، وجود ندارد که باید در نظر گرفته شود. اثرات سلولی و ژنتیکی تنش حرارتی بر روی اندام‌های تولیدمثل در میان دو جنس زنان و مردان به‌منظور شناسایی بیومارکرهای مناسب باید بررسی شود (۴۳). علاوه بر این، برخی از مطالعات همچنین اثر نامطلوب استرس گرمایی را در مطالعات برون تن ازجمله آسیب سلولی، تغییر در عملکرد سلول‌ها و مرگ سلولی را شناسایی کردند، اما صحت و اعتبار کمتری در مطالعات درون‌تن انجام شده دارد که باید در مطالعات آینده در نظر گرفته شود. نیاز اساسی برای یافتن اثرات آسیب سلولی ناشی از تغییرات اقلیم و استرس گرمایی ناشی از آن و ارتباط آن با سطوح مختلف بیومارکرهای مناسب در اندام‌ها وجود دارد؛ به‌طوری‌که بتوان برخی از مداخلات پیشگیرانه، کنترل‌های مدیریتی و مهندسی و دستورالعمل‌های حفاظتی را اتخاذ کرده و در جوامع و کشورهای مختلف با توجه به شرایط آب و هوایی اجرا کرد (۸).

نتیجه گیری

افزایش بیومارکرهای میکرونوکلئی، مایع سیمن، 8-OHdG و Hsp70 در القای آسیب DNA ناشی از مواجهه شغلی با استرس گرمایی می‌توانند نقش کمک‌کننده در پیشگیری از بروز بیماری‌های ناشی از استرس گرمایی و نقص‌های ژنتیکی و آسیب DNA داشته باشند. درک پاسخ‌های فیزیولوژیکی

1 Alekseenko

و مکانیسم‌های مولکولی می‌تواند به تأثیرات استرس گرمایی و تغییرات اقلیم کمک کند؛ همچنین تشخیص بیومارکرهای اصلی آسیب DNA ازجمله HSPs, میکرونوکلئی، 8-OHdG و سایر نشانگرهای زیستی مرتبط به‌منظور شناسایی زودرس آسیب‌ها و اثرات مخرب ناشی از استرس گرمایی بر روی سلامتی افراد در محیط‌های کاری و سایر محیط‌های گرم-خشک و گرم-مرطوب به‌ویژه در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری حائز اهمیت می‌باشد. تشخیص زودرس پارامترهای ذکرشده می‌تواند در به‌کارگیری مداخلات ازجمله اقدامات فنی-مهندسی، مدیریتی و روش‌های درمانی مختلف، تدوین دستورالعمل‌ها و استانداردهایی به‌منظور پیشگیری از استرین گرمایی و بیماری‌های ناشی از گرما کمک کند.

REFERENCES

1. Habibi P, Momeni R, Dehghan H. Relationship of environmental, physiological, and perceptual heat stress indices in Iranian Men. Int J Prev Med . 2015;6.
2. Habibi P, Moradi G, Moradi A, Heydari A. The impacts of climate change on occupational heat strain in outdoor workers: A systematic review. Urban Clim. 2021;36:100770.
3. Golbabaei F, Heydari A, Moradi G, Dehghan H, Moradi A, Habibi P. The effect of cooling vests on physiological and perceptual responses: a systematic review. Int J Occup Saf Ergon. 2020(just-accepted):1-36.
4. Dehghan H, Habibi E, Habibi P, Maracy MR. Validation of a questionnaire for heat strain evaluation in women workers. Int J Prev Med. 2013;4(6):631.
5. Habibi P, Moradi G, Moradi A, Golbabaei F. A review on Advanced Functional Photonic Fabric for Enhanced Thermoregulating Performance. Environ Nanotechnol Monit Manag. 2021:100504.
6. Abharzanjani F, Kazemi T, Bijari B, Hemmati M. Comparison of serum level of heat shock protein 27 (HSP 27) and the amount of DNA damage in acute myocardial infarction patients. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016;18(4):243-50.
7. Velichko AK, Petrova NV, Kantidze OL, Razin SV. Dual effect of heat shock on DNA replication and genome integrity. Molecular Biology of the Cell. 2012;23(17):3450-60.
8. Venugopal V, Krishnamoorthy M, Venkatesan V, Jaganathan V, Shanmugam R, Kanagaraj K, et al. Association between occupational heat stress and DNA damage in lymphocytes of workers exposed to hot working environments in a steel industry in Southern India. Temperature. 2019;6(4):346-59.
9. Wu W, Wang M, Wu W, Singh SK, Mussfeldt T, Iliakis G. Repair of radiation induced DNA double strand breaks by backup NHEJ is enhanced in G2. DNA Repair. 2008;7(2):329-38.
10. Andersson-Sjoland A, Karlsson JC, Rydell-Tormanen K. ROS-induced endothelial stress contributes to pulmonary fibrosis through pericytes and Wnt signaling. Lab Invest . 2016;96(2):206-17.
11. Yang X, Yuan J, Sun J, Wang H, Liang H, Bai Y, Guo L, Tan H, Yang M, Wang J, Su J. Association between heat-shock protein 70 gene polymorphisms and DNA damage in peripheral blood lymphocytes among coke-oven workers. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2008;649(1-2):221-9.
12. Applegate LA, Scaletta C, Fourtanier A, Mascotto RE, Seite S, Frenk E. Expression of DNA damage and stress proteins by UVA irradiation of human skin in vivo. Eur J Dermatol. 2000 Jul 6;7(3):215-9.
13. Ambroz HB, Kornacka EM, Przybytniak GK. Influence of cysteamine on the protection and repair of radiation-induced damage to DNA. Radiat Phys Chem. 2004;70(6):677-86.
14. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer Lett. 2012;327(1-2):48-60.
15. Velichko AK, Markova EN, Petrova NV, Razin SV, Kantidze OL. Mechanisms of heat shock response in mammals. Cell Mol Life Sci. 2013;70(22):4229-41.
16. Goenka A, Parihar R, Ganesh S. Heat Shock-Induced Transcriptional and Translational Arrest in Mammalian Cells. Heat Shock Proteins and Stress: Springer; 2018. p. 267-80.
17. Belov OV, Krasavin EA, Lyashko MS, Batmunkh M, Sweilam NH. A quantitative model of the major pathways

for radiation-induced DNA double-strand break repair. J Theor Biol. 2015;366:115-30.
18. Berking C. The role of ultraviolet irradiation in malignant melanoma. Hautarzt. 2005;56(7):687-97.
19. Liu J, Han X, Zhu G, Liu S, Lu Q, Tang Z. Analysis of potential functional significance of microRNA-3613-3p in human umbilical vein endothelial cells affected by heat stress. Mol Med Rep. 2019;20(2):1846-56.
20. Manikandan K. Evaluating DNA damage and HSP70 levels in workers exposed to occupational heat stress in select workplaces in Tamilnadu.
21. Xiao C, Chen S, Li J, Hai T, Lu Q, Sun E, Wang R, Tanguay RM, Wu T. Association of HSP70 and genotoxic damage in lymphocytes of workers exposed to coke-oven emission. Cell Stress Chaperones. 2002;7(4):396-402.
22. Fehrenbach E, Veith R, Schmid M, Dickhuth HH, Northoff H, Niess AM. Inverse response of leukocyte heat shock proteins and DNA damage to exercise and heat. Free Radic Res. 2003;37(9):975-82.
23. Kantidze O, Velichko A, Luzhin A, Razin S. Heat stress-induced DNA damage. Acta Naturae. 2016;8(2 (29)).
24. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015 Dec;4(1):1-9.
25. Sirriyeh R, Lawton R, Gardner P, Armitage G. Reviewing studies with diverse designs: the development and evaluation of a new tool. Journal of evaluation in clinical practice. 2012 Aug;18(4):746-52.
26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev . 2015;4(1):1-9.
27. Huang YK, Lin CW, Chang CC, Chen PF, Wang CJ, Hsueh YM, Chiang HC. Heat acclimation decreased oxidative DNA damage resulting from exposure to high heat in an occupational setting. Eur J Appl Physiol. 2012;112(12):4119-26.
28. Park E, Lee YJ, Lee SW, Bang CH, Lee G, Lee JK, Kwan JS, Huh YS. Changes of oxidative/antioxidative parameters and DNA damage in firefighters wearing personal protective equipment during treadmill walking training. J Phys Ther Sci. 2016;28(11):3173-7.
29. Fraczek M, Lewandowska A, Budzinska M, Kamieniczna M, Wojnar L, Gill K, Piasecka M, Kups M, Havrylyuk A, Chopyak V, Nakonechnyy J. The Role of Seminal Oxidative Stress Scavenging System in the Pathogenesis of Sperm DNA Damage in Men Exposed and Not Exposed to Genital Heat Stress. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(5):2713.
30. Lantow M, Lupke M, Frahm J, Mattsson MO, Kuster N, Simko M. ROS release and Hsp70 expression after exposure to 1,800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in primary human monocytes and lymphocytes. Radiat Environ Biophys. 2006;45(1):55-62.
31. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. Reprod Biomed Online. 2015;30(1):14-27.
32. Sottile ML, Nadin SB. Heat shock proteins and DNA repair mechanisms: an updated overview. Cell Stress Chaperones. 2018;23(3):303-15.
33. Zietkiewicz S, Lewandowska A, Stocki P, Liberek K. Hsp70 chaperone machine remodels protein aggregates at the initial step of Hsp70-Hsp100-dependent disaggregation. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(11):7022-9.
34. Miova B, Dinevska-Kjovkarovska S, Esplugues JV, Apostolova N. Heat stress induces extended plateau of Hsp70 accumulation–a possible Cytoprotection mechanism in hepatic cells. J Cell Biochem. 2015;116(10):2365-74.
35. Kregel KC. Invited review: heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. J Appl Physiol. 2002;92(5):2177-86.
36. Hunt CR, Pandita RK, Laszlo A, Higashikubo R, Agarwal M, Kitamura T, Gupta A, Rief N, Horikoshi N, Baskaran R, Lee JH. Hyperthermia activates a subset of ataxia-telangiectasia mutated effectors independent of DNA strand breaks and heat shock protein 70 status. Cancer Res. 2007;67(7):3010-7.
37. Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, Lunec J. Urinary 8-oxo-2′-deoxyguanosine—source, significance and supplements. Free Radic Res. 2000;32(5):381-97.
38. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. Mutagenesis. 2011;26(1):93-100.
39. Jagetia GC, Jayakrishnan A, Fernandes D, Vidyasagar M. Evaluation of micronuclei frequency in the cultured peripheral blood lymphocytes of cancer patients before

and after radiation treatment. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2001;491(1-2):9-16.

40. Habibi P, Moradi G, Dehghan H, Moradi A, Heydari A. The impacts of climate change on occupational heat strain in outdoor workers: A systematic review. Urban Clim. 2021 Mar 1;36:100770.
41. Habibi P, Moradi G, Moradi A, Golbabaei F. A review on advanced functional photonic fabric for enhanced thermoregulating performance. Environ Nanotechnol Monit Manag . 2021;16:100504.
42. Mohammadi B, Ershad-Langroudi A, Moradi G, Safaiyan A, Habibi P. Mechanical and sound absorption properties of open-cell polyurethane foams modified with rock wool fiber. Journal of Building Engineering. 2021:103872.
43. Houston BJ, Nixon B, Martin JH, De Iuliis GN, Trigg NA, Bromfield EG, McEwan KE, Aitken RJ. Heat exposure induces oxidative stress and DNA damage in the male germ line. Biol Reprod. 2018;98(4):593-606.
44. Bailly AP, Xirodimas DP. The HSP70 chaperone as sensor of the NEDD8 cycle upon DNA damage. Biochem Soc Trans. 2021;49(3):1075-83.
45. Yang X, Yuan J, Sun J, Wang H, Liang H, Bai Y, Guo L, Tan H, Yang M, Wang J, Su J. Association between heat-shock protein 70 gene polymorphisms and DNA damage in peripheral blood lymphocytes among coke-oven workers. Mutat Res. 2008;649(1-2):221-9.
46. Yan Y-E, Zhao Y-Q, Wang H, Fan M. Pathophysiological factors underlying heatstroke. Med Hypotheses. 2006;67(3):609-17.
47. Wu T, Chen S, Xiao C, Wang C, Pan Q, Wang Z, Xie M, Mao Z, Wu Y, Tanguay RM. Presence of antibody against the inducible Hsp71 in patients with acute heat-induced illness. Cell Stress Chaperones. 2001;6(2):113.
48. Harrouk W, Codrington A, Vinson R, Robaire B, Hales BF. Paternal exposure to cyclophosphamide induces DNA damage and alters the expression of DNA repair genes in the rat preimplantation embryo. Mutation Research/DNA Repair. 2000;461(3):229-41.
49. Nezhad FS, Lavvaf A, Karimi S. Influence of heat stress on DNA damage on sheep's Sertoli cells. Int J Sci Basic Appl Res. 2013;6(10):1396-400.
50. Cheng F, Dong Z, Dong Y, Sima Y, Chen J, Li X, Chen G, Liu D. Identification and expression analysis of a heat-shock protein 70 gene in Polycelis sp. Cell Stress Chaperones. 2015;20(6):907-15.
51. Kantidze OL, Velichko AK, Luzhin AV, Razin SV. Heat Stress-Induced DNA Damage. Acta Naturae. 2016;8(2 (29)):75-8.
52. Stocker AJ, Madalena CR, Gorab E. The effects of temperature shock on transcription and replication in Rhynchosciara americana (Diptera: Sciaridae). Genetica. 2006;126(3):277-90.
53. Venugopal V, Krishnamoorthy M, Venkatesan V, Jaganathan V, Paul S. Occupational heat stress, DNA damage and heat shock protein-a review. Med Res Arch. 2018 Jan 15;6(1).
54. Kato K, Yamanaka K, Hasegawa A, Okada S. Dimethylarsinic acid exposure causes accumulation of Hsp72 in cell nuclei and suppresses apoptosis in human alveolar cultured (L-132) cells. Biol Pharm Bull. 1999;22(11):1185-8.
55. Nasr MA, Dovbeshko GI, Bearne SL, El-Badri N, Matta CF. Heat shock proteins in the "Hot" Mitochondrion: Identity and putative roles. BioEssays. 2019;41(9):1900055.
56. Alak G, Yeltekin AÇ, Tas IH, Ucar A, Parlak V, Topal A, Kocaman EM, Atamanalp M. Investigation of 8-OHdG, CYP1A, HSP70 and transcriptional analyses of antioxidant defence system in liver tissues of rainbow trout exposed to eprinomectin. Fish Shellfish Immunol. 2017 Jun 1;65:136-44.
57. Kohlbacher K. Assessment of urinary 8-OHdG as a potential biomarker of early heat health effects and acclimatization status in Washington tree fruit harvesters 2019.
58. Jung HJ, Hwang JN, Seo YR. Elimination of methyl methanesulfonate (MMS)-induced micronuclei (MNS) under mild hyperthermia via p53-dependent pathway in human lymphoid cells. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2004;115-116:175-83.
59. Hintzsche H, Riese T, Stopper H. Hyperthermia-induced micronucleus formation in a human keratinocyte cell line. Mutat Res. 2012;738-739(1):71-4.
60. Rockett JC, Mapp FL, Garges JB, Luft JC, Mori C, Dix DJ. Effects of hyperthermia on spermatogenesis, apoptosis, gene expression, and fertility in adult male mice. Biol Reprod . 2001;65(1):229-39.
61. Paul C, Teng S, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress

in mouse testes, which induces germ cell death. Biol Reprod. 2009;80(5):913-9.

62. Peña ST, Stone F, Gummow B, Parker AJ, Paris DB. Tropical summer induces DNA fragmentation in boar spermatozoa: implications for evaluating seasonal infertility. Reprod Fertil Dev. 2019;31(3):590-601.
63. Zhu B-k, Setchell BP. Effects of paternal heat stress on the in vivo development of preimplantation embryos in the mouse. Reprod Nutr Dev. 2004;44(6):617-29.
64. Yaeram J, Setchell B, Maddocks S. Effect of heat stress on the fertility of male mice in vivo and in vitro. Reprod Fertil Dev. 2006;18(6):647-53.
65. Alekseenko LL, Zemelko VI, Zenin VV, Pugovkina NA, Kozhukharova IV, Kovaleva ZV, Grinchuk TM, Fridlyanskaya II, Nikolsky NN. Heat shock induces apoptosis in human embryonic stem cells but a premature senescence phenotype in their differentiated progeny. Cell Cycle. 2012;11(17):3260-9.