

Research Paper

The Effect of 12- week Submaximal Swimming Training on MAPK and MDA Biomarkers of Lung Tissue in Rats Exposed to Tobacco-Derived Nitrosamine Ketone**F. Babaei¹, A. Barzegari², I. Norian³, M. H. Dashti Khovidaki⁴**

1. MSc, Department of Sports Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran. (Corresponding author)

3. Instructor, Department of Sports Physiology, Payam Noor University, Tehran, Iran.

4. Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Received: 2022/04/24

Accepted: 2022/09/10

Abstract

Purpose: Long-term exposure to nitrosamine ketone derived from nicotine is the most important cause of death through the spread of inflammatory diseases such as lung cancer, and sports activities can be considered very effective factors in the prevention and control of many diseases. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of 12-week submaximal swimming training on MAPK and MDA biomarkers of lung tissue in rats exposed to tobacco-derived nitrosamine ketone.

Methods: Forty-eight Wistar rats aged 6-8 weeks with a weight range of 105.84 ± 27.93 grams were purchased and randomly divided into 5 groups: control group (8 heads), distilled water injection (10 heads), NNK injection (10 heads), swimming training (10 heads), swimming exercise + NNK injection (10 heads). The injection of nitrosamine ketone derived from tobacco was done subcutaneously once a week for twelve weeks with a dose of 12.5 mg per kg body weight of rats. The training program included 12 weeks of swimming with maximum intensity (five days a week). 48 hours after the last training session, lung tissue sampling was performed and the levels of MAPK and MDA markers of lung tissue were measured by ELISA technique. One-way ANOVA and Tukey tests were used to analyze the data.

Results: The results showed that the levels of MAPK ($P = 0.001$) and MDA ($P = 0.000$) were significant among the groups. The results of Tukey test also indicated that the reduction of MAPK in swimming and swimming + NNK intervention groups compared

1. Email: ali_barzegari_1014@yahoo.com

2. Email: ali_barzegari@pnu.ac.ir

3. Email: ebrahimmorian@yahoo.com

4. Email: dashty54@gmail.com



to NNK intervention group was significant ($P = 0.001$) ($P = 0.001$). In addition, the rate of MDA reduction in swimming and swimming + NNK intervention groups was significant compared to NNK intervention group ($0.001 = P$) ($0.001/0 = P$).

Conclusion: The findings revealed that swimming exercises can reduce the negative effects of NNK on MAPK and MDA levels to some extent, and it is possible that due to the anti-inflammatory role of swimming training, it can control the carcinogenic effect of NNK and protect the respiratory system against the carcinogen NNK

Keywords: Swimming Exercise, Lung, MAPK, MDA

Extended Abstract

Background and Purpose

Given the effect of nitrosamine ketone derived from tobacco in causing inflammation and then the occurrence of cancer and mutation in lung cells (1, 2) on the one hand, and the multiple roles of MAPK and MDA in inflammatory pathways as well as stimulation of tumor growth (3, 4) on the other hand, it seems useful and necessary to introduce methods that can reduce the risks of using these substances. Considering the role of MAPK and MDA in the initiation of immune system responses and modulation of programmed cell death factors and destruction of damaged cells, it is hoped that the results of this study can identify the effect of physical activity on the proposed signaling pathways in people. Moreover, it is hoped that the study's findings can identify the effect of physical activity on the signaling pathways in smokers and its role as a preventable process, as well as awareness of possible advantages of physical activity in controlling the risks caused by carcinogenic substances and nicotine compounds, and in reducing the complications caused by it,

Materials and Methods

The present study was conducted with an experimental design (post-test with a control group) and a clinical research method in accordance with AAALAC, approved by the University's Ethics Committee of the Research and Education Council (code IR.PNU.REC.1399.085). 48 Wistar rats with an age of 6-8 weeks and a weight range of 105.84 ± 27.93 grams were purchased and randomly divided into 5 groups including control (8 heads), distilled water injection (10 heads), NNK injection (10 heads), swimming training (10 heads), and swimming training + NNK injection (10 heads). The samples were placed in the water tank for 10 to 30 minutes during one week to get familiar with the water and reduce the stress of swimming and adapt to the training conditions. Then, by injecting NNK once a week to training group, rats until the end of the research period, swam in a water



tank with a dimensions of 50x50x100 cm and 30-32 degrees Celsius. On the first day of protocol, the duration of swimming in the water was 25 minutes, to which 5 minutes were added every week and finally reached 60 minutes in the eighth week and then remained constant until the end of the twelfth week. . By adjusting the power of water during the swimming training, the exercise overload was applied. The power of water increased from four liters per minute in the first week to ten liters per minute in the eleventh week (using a water speedometer and adjusting lever), and this value was finally remained constant until the twelfth week (5). The exercise intensity in this study was submaximal, however, to ensure the intensity of training among the various indicators, blood lactate levels of rats in training groups were used to determine exercise intensity and anaerobic threshold. After the familiarization sessions of the rats with the laboratory environment and swimming training, the main swimming exercises were performed to determine the blood lactate level of the rats. To measure lactate levels, lactometer device (the model of Lactate Scout manufactured in Germany) was used (6). The data from lactate measurement in Table 1 showed that the training intensity was appropriate and expected. In order to eliminate the acute effect of training, the animals were sampled 48 hours after the last swimming training session. For this purpose, the animals were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (30-50 mg/kg) and xylazine (3-5 mg/kg) and then killed. After splitting the chest, the lung tissue was separated from the umbilical region and weighed using a Sartorius BL 1500 scale with an accuracy of 0.001 and placed in special tubes in liquid nitrogen. Then, it was transferred to a freezer with a temperature of -70 degrees Celsius. To prepare serum and laboratory analysis, 100 mg of lung tissue was homogenized with 1 ml of 100 mM PBS buffer and centrifuged for 15 minutes at a speed of 6000 revolutions per minute, and finally the obtained supernatant solution was transferred to the laboratory using dry ice to measure the studied biomarkers. ELISA technique was used to measure MAPK and MDA in lung tissue. To measure MAPK levels, an ELISA kit made by Sigma Aldrich, USA (Product No: PM0100) with a sensitivity of 0.8 U/mL was used and to measure MDA levels, the double antibody method using the ZellBio ELISA kit (Germany, ZB-0156) was applied according to the kit recipe (MDA ELISA Kit Germany, R9648). To analyze the results of the present study, the Kolmogorov Smirnov test was used to check the normality of the data distribution in the studied groups, and the statistical test of one-way analysis of variance was used to compare between groups, and Tukey's post hoc test was applied to compare pairs of research groups. For all statistical tests, a significance level of $P \geq 0.05$ was considered. The statistical analysis was done using SPSS20 software.



Findings

The results showed a significant difference between the levels of MAPK ($P=0.001$) and MDA ($P=0.001$) among the groups. The results of Tukey's test indicated that 12 weeks of NNK injection intervention caused a significant increase in MAPK levels compared to the distilled water (solvent) injection group ($P=0.001$). It also revealed that the 12-week submaximal swimming training caused a significant decrease in MAPK levels in swimming and swimming + NNK intervention groups, respectively, compared to the NNK intervention group ($P=0.001$) ($P=0.001$). It was also shown that 12 weeks of NNK injection intervention caused a significant increase in MDA biomarker levels compared to the distilled water injection group ($P=0.001$). The results of Tukey test indicated that 12 weeks of submaximal swimming training led to a significant decrease in MDA levels in swimming and swimming + NNK intervention groups, respectively, compared to the NNK intervention group ($P=0.001$) ($P=0.001$).

Conclusion

In general, the study's findings revealed that the intervention of subcutaneous injection of NNK by increasing MAPK levels caused cell invasion and survival in the lung tumor tissue and caused an increase in MDA levels of rats. The findings of this study also showed that 12 weeks of submaximal swimming training is able to reduce the MAPK and MDA levels in the lung tissue of rats under the subcutaneous induction of nitrosamine ketone derived from tobacco. Therefore, swimming training can reduce the negative effects of NNK on MAPK and MDA levels to some extent. It is suggested to measure physical activity with a different protocol on the amounts of these proteins and the activity level of these factors.

The Article Message

The results of the present study showed that swimming training can reduce some extent the negative effects of NNK on MAPK and MDA levels. it is possible that according to the anti-inflammatory role of swimming, it can control the carcinogenic effect of NNK and be effective in protecting the respiratory system against the carcinogenic substance of NNK.

Ethical Considerations

Compliance with Research Ethical Guidelines

This study was conducted with an experimental research design (post-test with a control group) and a clinical research method in accordance with AAALAC and approved by the Ethics Committee of the Research and Education Council of the University (code IR.PNU.REC.1399.085).



Funding

This study received no funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

Authors' Contributions

All authors have participated in designing, implementing and writing all parts of the present study.

Conflicts of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgement

This article is the result of an approved Master's thesis at Payam Noor University. The researchers are grateful to all the people who have contributed to this project.

References

1. Herzog CR, Desai D, Amin S. Array CGH analysis reveals chromosomal aberrations in mouse lung adenocarcinomas induced by the human lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;341(3):856-63.
2. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *International journal of oncology*. 2006;29(4):745-52.
3. Wang C-Y, Chen C-L, Tseng Y-L, Fang Y-T, Lin Y-S, Su W-C, et al. Annexin A2 silencing induces G2 arrest of non-small cell lung cancer cells through p53-dependent and-independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(39):32512-24.
4. Zhang BC, Gao J, Wang J, Rao ZG, Wang BC, Gao JF. Tumor-associated macrophages infiltration is associated with peritumoral lymphangiogenesis and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Medical Oncology*. 2011;28(4):1447-52.
5. Mirdar S, S., Hedayati M, Hajizade A. The Effect of Endurance Swimming Exercise on HIF-1 Levels in Livers of Pregnant Rats Exposed to Cadmium Toxicity. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2014;12(11):919-28.
6. Gobatto CA, De Mello MAR, Sibuya CY, De Azevedo JRM, Dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2001;130(1):21-7.



بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنای زیر بیشینه بر نشانگرهای زیستی MAPK و MDA بافت ریه در موش های صحرائی در معرض نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو

فاطمه بابایی^۱، علی برزگری^۲، ابراهیم نوریان^۳، محمدحسن دشتی خویدکی^۴

۱. ارشد، گروه فیزیولوژی ورزش ، دانشگاه پیام نور، تهران ، ایران.

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش ، دانشگاه پیام نور، تهران ، ایران (نویسنده مسئول)

۳. مربی، گروه فیزیولوژی ورزش ، دانشگاه پیام نور، تهران ، ایران.

۴. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش ، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۴

چکیده

هدف و زمینه: قرارگیری طولانی مدت در معرض نیتروز آمین کتون مشتق از نیکوتین ، مهمترین عامل مرگ و میر از طریق شیوع بیماری های التهابی از قبیل سرطان ریه است و فعالیت های ورزشی می تواند عوامل بسیار موثری در پیش گیری و کنترل بسیاری از بیماری ها محسوب شوند از این رو هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنای زیر بیشینه بر نشانگرهای زیستی MAPK و MDA بافت ریه در موش های صحرائی در معرض نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو بود.

روش پژوهش: ۴۸ سر موش صحرائی نژاد ویستار ۸-۶ هفته ای با محدوده وزنی $27/93 \pm 105/84$ گرم گرم خریداری و به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل (۸ سر)، تزریق آب مقطر (۱۰ سر)، تزریق NNK (۱۰ سر)، تمرین شنا (۱۰ سر)، تمرین شنا + تزریق NNK (۱۰ سر)، تقسیم شدند. تزریق نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو، به صورت زیر پوستی و به مدت دوازده هفته و به میزان ۱ بار در هفته و با دوز ۱۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت ها انجام شد. برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرین شنا با شدت زیر بیشینه (پنج روز در هفته) بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین نمونه گیری از بافت ریه انجام شد و سطوح نشانگرهای MAPK

1. Email: ali_barzegari_1014@yahoo.com

2. Email: ali_barzegari@pnu.ac.ir

3. Email: ebrahimmorian@yahoo.com

4. Email: dashty54@gmail.com



و MDA بافت ریه با تکنیک الایزا، اندازه گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه و توکی استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد میزان MAPK ($P=0/001$) و MDA ($P=0/000$) در بین گروهها معنی دار بود. نتایج آزمون توکی نشان داد که کاهش MAPK در گروههای شنا و شنا + مداخله NNK نسبت به گروه مداخله NNK معنی دار بود ($P=0/001$)($P=0/001$). همچنین، میزان کاهش MDA در گروههای شنا و شنا + مداخله NNK نسبت به گروه مداخله NNK معنی دار بود ($P=0/001$)($P=0/001$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعات نشان دادند، تمرین شنا می تواند تا حدودی آثار منفی NNK بر سطوح MAPK و MDA را کاهش دهد و این احتمال وجود دارد که با توجه به نقش ضدالتهابی فعالیت ورزشی شنا بتواند اثر کارسینوژنیک NNK را کنترل و در محافظت از سیستم تنفسی در برابر ماده سرطانزای NNK تاثیر گذار باشد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، ریه، MAPK، MDA

مقدمه

سیگار کشیدن یک بیماری فراگیر و یک آسیب بهداشتی بین المللی است که با انواع سرطانها، از جمله سرطان ریه مرتبط است (۱). یافته‌های پژوهشها گزارش داده است که حدود ۹۰ درصد مرگ ناشی از سرطان ریه با مصرف دخانیات ارتباط دارد. این مطالعات بیانگر آن است که دود سیگار با سرطانهای ریه، مثانه، معده، دهان و حلق، حنجره، پانکراس، مری و کبد مرتبط است (۱، ۲). تنباکو حاوی مواد کارسینوژنیک، خصوصاً نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکوست است که با جهش در DNA منجر به بیان سرطان سیستم تنفسی می‌گردد (۱، ۳، ۴). در این راستا برخی محققین بیان داشتند که قرارگیری در معرض نیتروز آمین کتون مشتق از نیکوتین منجر به وقوع به سرطان سیستم تنفسی می‌گردد (۲).

پژوهش های متعددی به نقش تدافعی سیستم ایمنی بدن توسط پروتئین های مرتبط با فاز التهابی به هنگام تهاجم میکروارگانیسم ها را ضروری دانسته اند. در این راستا اکثر پروتئین ها، عمدتاً پیش-التهابی یا ضدالتهابی بوده و تعدادی نیز در آغاز یا ادامه پاسخ های ایمنی ایفای نقش می نمایند. نشان داده شده است که مسیره های سیگنالینگ پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)؛ در فرآیندهای واسطه ای رشد سلول، بقا و مرگ نقش دارند. JNK، p38 و ERK سه عضو از خانواده

1. Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)



MAPK هستند. از میان مشتقات MAPK؛ JNK و p38 در پاسخ به استرس های مختلف درون زاد و برون زاد فعال می شوند(۵). علاوه بر این P38 مشتق از MAPK فعال شده می تواند با فسفریلاسیون یا به طور غیر مستقیم با تنظیم منفی BCL-2 از راه تحریک سلولی ROS و ترکیبات DNA منجر به آپوپتوز شود (۶، ۷). در مقابل، ERK که سومین عضو از خانواده MAPK است برای تکثیر سلولی و بقا بسیار مهم بوده و توسط محرک های میتوژنیک فعال می شود. فعال سازی و بیان بیش از حد ERK اغلب در بسیاری از سلول های سرطانی مشاهده می شود. علاوه بر این، مسیر فعال شده ERK در سلول های سرطانی ریه نیز گزارش شده است. بنابراین، استراتژی با هدف گذاری ERK در مقابل سرطان جهت درمان سلول های سرطانی از نظر بالینی مورد توجه است(۸). نشان داده شده است که اثرات رگ زایی ناشی از نیکوتین با تنظیم مثبت HIF-1 α همراه است و این اثر به طور معنی داری توسط سرکوب مسیر گیرنده های نیکوتینی تقویت شده که شامل مسیر MAPK-ERK1/2 در رده سلولی سرطان ریه می باشد(۹). NNK و نیکوتین می توانند فاکتورهای رونویسی پایین دست API و VDR را از طریق مسیرهای سیگنالینگ PI3K / Akt و MAPK فعال کنند. فعال سازی فاکتورهای رونویسی API و VDR از راه ارتباط با فنوتیپ های مختلف سرطان از جمله تکثیر سلولی و مهاجرت مشخص شده است(۱۰).

از سوی دیگر، مالون دی آلدئید (MDA)^۱ به عنوان نتیجه پراکسیداسیون چربی، رایج ترین شاخص آسیب اکسیداتیو در لیپیدهای غشایی است(۱۱). MDA ممکن است در رشد تومور نقش داشته باشد، زیرا ممکن است با انواع ترکیبات سلولی از جمله گروه های اسید آمینه و اسید نوکلئیک در تعامل باشد (۱۲). در صورت ایجاد فشار اکسیداتیو خفیف یا ملایم، عمدتاً بافت ها با افزایش میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی اثر آن را تعدیل می نمایند ولی در شرایط فشار اکسایشی شدید، سلول ها دچار آسیب شده و امکان دارد که مرگ سلولی حادث شود. در اثر فشار اکسیداتیو، رادیکال های آزاد با تهاجم به چربی های غشایی، زمینه لازم جهت تولید MDA را فراهم می کنند. این آلدئید حاصل از پراکسیداسیون چربی، قادر است با دیگر بخش های سلولی همچون پروتئین ها و ساختارهای ژنومی واکنش نشان و آسیب های متعددی ایجاد کند(۱۳). افزایش سطوح MDA مشاهده شده در بافت ریه در مطالعه هامزا و همکاران^۲ نیز ممکن است نشان دهنده عدم توانایی ریه ها جهت از میان

1. Malondialdehyde (MDA)
2. Hamza ET AL



بردن ROS تولید شده توسط نیکوتین باشد یا در اثر غیر فعال سازی آنزیم های آنتی اکسیدانی که با تولید زیاد ROS در ریه ها ایجاد می شود، به وجود آید (۱۴).

با توجه به این که سرطان سیستم تنفسی به عنوان پرخطرترین سرطان های مربوط به وقوع مرگ و میر به حساب می آید، با این حال در صورتی که در مراحل اولیه شناسایی شود، امکان معالجه وجود دارد (۱۵). پژوهشگران به دنبال راه های درمانی موثری مانند فعالیت ورزشی هستند که در واقع با پیشگیری و کنترل سرطان ریه از طریق تعدیل و مهار فرآیندهای التهابی نقش شایان توجهی ایفا می نمایند (۱۶). بر اساس تحقیقات ۲۵ درصد از انواع سرطان ها ناشی از شیوه زندگی کم تحرک و فقدان حرکت است. لذا کاهش میزان فعالیت ورزشی و کم تحرکی می تواند سبب تسریع بروز انواع سرطان شود و در نتیجه می توان فعالیت ورزشی را به عنوان راهکاری تاثیرگذار و کم خطر در پیشگیری و حتی کنترل سرطان پیشنهاد نمود (۱۷). در تعداد زیادی از تحقیقات، کاهش حجم تومور، متعاقب انجام فعالیت ورزشی منظم بیان شده است (۱۸، ۱۹)، با این حال، مکانیسم های اصلی آن هنوز ناشناخته باقی مانده است. زیلینسکی^۱ و همکاران بیان داشتند که تمرینات استقامتی تداومی، می تواند سبب کاهش چگالی ماکروفاژهای مرتبط با تومور و نوتروفیل ها خصوصاً در مراحل آغازین پیشرفت تومور شود (۲۰). مورفی^۲ و همکاران نیز کاهش حجم تومور در موش های سرطانی گروه تجربی را که به مدت ۲۰ هفته تمرینات استقامتی انجام می دادند گزارش نمودند و آن را به کاهش شاخص های التهابی پیوند دادند (۲۱). بیشتر مطالعات موجود در این زمینه به بررسی نقش تمرینات ورزشی بر استرس اکسایشی و التهاب ناشی از کارسینوژن دود سیگار و عوامل موثر بر ایجاد سرطان و تومور پرداخته اند. در تحقیق ویلیامسون و همکاران^۳ به دنبال یک جلسه تمرین مقاومتی اکستنشن زانو (۲۹ انقباض با شدت ۷۰ درصد بیشینه) در مردان پیر کاهش معنی دار سطوح MAPK مشاهده شد، در حالی که میان افراد جوان و پیر در میزان سطوح MAPK تفاوت معنی داری مشاهده نشد (۲۲). هر چند در مطالعه گیبالا و همکاران^۴ نشان داده شد که متعاقب تمرین تناوبی شدید دوچرخه سواری در مردان جوان، سطوح MAPK نسبت به حالت استراحت افزایش معنی داری داشته است (۲۳). کواک و هوانگ^۵ پس از ۱۲ هفته تمرین ورزشی تای چی (۴ جلسه در هفته) در زنان چاق مبتلا به سرطان سینه کاهش معنی دار سطوح MDA در پلاسمای خون را گزارش نمودند (۲۴). در حالی که

1. Zielinski ET AL
2. Murphy ET AL
3. Williamson ET AL
4. Gibala ET AL
5. Hwang & Kwak



تاسکولکائو و گلینسوکان^۱ در پاسخ به تمرین دوچرخه سواری با شدت زیاد نشان دادند که دونده های مسافت های کوتاه نسبت به افراد تمرین نکرده سطوح بالاتری از MDA بلافاصله پس از تمرین داشته اند (۲۵). بنابراین با توجه به خطرات استعمال تنباکو و مشتقات آن، ضمناً این نکته که کاهش سیستم ایمنی و آسیب چرخه سلولی، از علل اصلی در ابتلاء به بیماری های ناشی از استعمال تنباکو است، احتمالاً با بهبود پاسخ های ایمنی بدن و کاهش سلول های آسیب دیده در افراد سیگاری حرفه ای بتوان از آسیب ها و خطرات احتمالی آن بکاهیم. در کنار رژیم غذایی و بهداشت، فعالیت های جسمانی و ورزشی از جمله عوامل بسیار موثر در پیش گیری و کنترل بسیاری از بیماری ها محسوب می شوند (۲۶). فعالیت های جسمانی مستمر می تواند به عنوان یک عامل تسهیل کننده در سرکوب بیماری های التهابی محسوب شود. فعالیت بدنی، فرآیندهای التهابی فراگیر و موضعی را تنظیم منفی نموده و منجر به کاهش توده چربی احشایی و به دنبال آن کاهش آزادسازی آدیپوکین پیش التهابی و همچنین کاهش مقادیر نوتروفیل ها و ماکروفاژها در ریزمحیط بافت توموری می شود. همچنین فعالیت بدنی می تواند در بافت چربی، پولاریزاسیون ماکروفاژها را در جهت یک فنوتیپ ضد توموری هدایت نموده، در نتیجه سبب کاهش التهاب کلی بدن و کاهش حجم تومور شود (۲۷).

با توجه به اثر نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو در ایجاد التهاب و به دنبال آن بروز سرطان و جهش در سلول های ریوی (۲۸، ۲۹) از یک سو و نقش های متعدد MAPK و MDA در مسیرهای التهابی و نیز تحریک رشد تومور (۳۰، ۳۱)، از سوی دیگر، معرفی روش هایی که بتواند خطرات ناشی از استعمال این مواد را تقلیل بخشد، مفید و ضروری به نظر می رسد و با در نظر گرفتن نقش MAPK و MDA در آغاز پاسخ های سیستم ایمنی و تعدیل فاکتورهای مرگ برنامه ریزی شده سلولی و از بین بردن سلول های آسیب دیده، امید است نتایج تحقیق حاضر بتواند در شناسایی تاثیر فعالیت بدنی بر مسیرهای سیگنالینگ مطروحه در افراد سیگاری و نقش آن به عنوان یک فرآیند قابل پیش گیری و نیز آگاهی از محاسن احتمالی فعالیت ورزشی در کنترل خطرات ناشی از مواد سرطان زا و ترکیبات نیکوتینی و به کاهش عوارض ناشی از مصرف آن مفید باشد.

روش پژوهش

پس از دوره آشنایی با محیط و آب، آزمودنی های تحقیق به طور تصادفی با توجه به همگن سازی بر اساس گروه های وزنی به ۵ گروه شامل: کنترل ($n=8$)، تزریق آب مقطر ($n=10$)، تزریق NNK



($n=10$)، تمرین شنا ($n=10$) و تمرین شنا + تزریق NNK ($n=10$) تقسیم شدند همچنین تزریق نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو، به صورت زیر پوستی و به مدت دوازده هفته و به میزان ۱ بار در هفته و با دوز ۱۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت‌ها انجام شد.

حیوانات: پس از هماهنگی لازم با مرکز انستیتو پاستور آمل، ۴۸ سر رت صحرایی نژاد ویستار که سن آنها به طور تقریبی شش تا هشت هفته و میانگین وزن بدن $27/93 \pm 105/84$ گرم بود، خریداری و به آزمایشگاه گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران منتقل شدند. از آنجا که انتقال و جابجایی نمونه‌ها سبب ایجاد استرس در حیوانات می شود، لذا به منظور سازگاری با شرایط محیطی به میزان ۱ هفته پس از انتقال در محیط جدید نگهداری شدند و برای سازگاری با آب نیز به میزان یک هفته به فعالیت ورزشی شنای در زمان کوتاه (ده تا ۳۰ دقیقه) پرداختند. نمونه‌ها پس از هر جلسه فعالیت ورزشی شنای زیربیشینه، پس از خشک کردن کامل به وسیله حوله و دستگاه خشک کنی که برای جوندگان طراحی شده بود، به داخل قفس‌ها بازگشت داده شدند. در تحقیق حاضر از وسیله ای که نقش ایجاد کننده شوک داشته باشد، جهت تحریک نمونه‌ها برای انجام شنا استفاده نشد. همچنین، کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بیهوشی و کشتن حیوان) بر اساس AAALAC¹ و تأیید کمیته اخلاق شورای پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه (با کد IR.PNU.REC.1399.085) رعایت گردید.

پروتکل تمرینی: نمونه‌ها به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی در طی یک هفته به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه در داخل استخر آب قرار گرفتند. سپس با تزریق NNK به رت‌ها در گروه‌های تمرینی یک بار در هفته تا پایان دوره تحقیق در یک مخزن آب به ابعاد $100 \times 50 \times 50$ سانتی‌متری با درجه حرارت $30-32$ درجه سانتی‌گراد در طی ۱۲ هفته به شنا پرداختند. در روز اول اجرای پروتکل، مدت زمان فعالیت ورزشی شنا در آب به میزان ۲۵ دقیقه بود که هر هفته به مدت پنج دقیقه افزایش می‌یافت و نهایتاً در هفته هشتم به ۶۰ دقیقه رسید و سپس تا انتهای هفته دوازدهم این مدت زمان ۶۰ دقیقه ای تثبیت گردید. به وسیله تنظیم قدرت آب در هنگام فعالیت ورزشی شنا، اضافه بار فعالیت ورزشی اعمال شد. قدرت آب از چهار لیتر در دقیقه در هفته اول به میزان ده لیتر در دقیقه در هفته یازدهم بیشتر (با استفاده از دستگاه سرعت سنج آب و اهرم تنظیمی) شد که این مقدار نیز نهایتاً تا هفته دوازدهم تثبیت گردید (۳۲). از آنجا که میزان

شدت تمرین در این پژوهش، به صورت زیربیشینه بود، با این حال جهت اطمینان از شدت تمرین شنا، از میان شاخص های مختلفی که جهت تعیین شدت تمرین وجود دارد از میزان لاکتات خون رت های در حال تمرین، جهت تعیین شدت تمرین و آستانه بی هوازی استفاده شد. بدین گونه که پس از جلسات آشنایی رت ها با محیط آزمایشگاه و تمرین شنا، تمرینات اصلی شنا جهت تعیین میزان لاکتات خون رت ها انجام شد. جهت سنجش سطوح لاکتات، دستگاه لاکتومتر مدل Lactate Scout (سازنده: آلمان) به کار برده شد (۳۳). داده های حاصل از سنجش لاکتات در جدول ۱ نشان داد که شدت تمرین در حد مناسب و در حد قابل انتظار بود.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد لاکتات خون رت ها در شدت های مختلف تمرین شنا

Table 1. Mean and standard deviation of blood lactate of rats in different intensities of swimming exercise

30 minutes	20 minutes	10 minutes	استراحت rest	زمان (دقیقه) time (minutes) شدت (لیتر بر دقیقه) intensity (liters per minute)
3.20 ± 0.13	3.30 ± 0.83	3.20 ± 0.71	0.12 1.10±	4
3.66 ± 0.13	3.64 ± 0.11	3.52 ± 0.08	1.2 ± 0.11	7
4.68 ± 0.08	4.66 ± 0.11	3.58 ± 0.19	1.2 ± 0.07	10
5.6 ± 0.11	5.0 ± 0.12	4.074 ± 0.11	±0.08 1.18	13

روش سنجش متغیرها: جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه بردای از حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی شنا انجام گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلزین (۳-۵ mg/kg) بی هوش و سپس کشته شدند. پس از شکافتن قفسه سینه، بافت ریه جدا و با استفاده از ترازوی سارتوریوس بی ال ۱۱۵۰۰ با دقت ۰/۰۰۱ وزن و در تیوب های مخصوص در مایع نیتروژن قرار داده شد. سپس برای نگهداری به فریزر دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل شد. به منظور تهیه سرم و انجام تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی ۱۰۰ میلی گرم از بافت ریه با ۱

1. Sartorius:BI 1500



میلی لیتر بافر PBS ۱۰۰ میلی مولار هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۶۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و نهایتاً محلول رویی به دست آمده جهت اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی مورد مطالعه، پس از جداسازی با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. جهت اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی MAPK و MDA بافت ریه از تکنیک الایزا استفاده شد، به طوری که برای سنجش سطوح MAPK از کیت الایزا ساخت شرکت Sigma Aldrich کشور آمریکا (Product No: PM0100) با حساسیت 0.8 U/mL و برای اندازه‌گیری سطوح MDA به روش آنتی بادی دوپل با استفاده از کیت الیزا ساخت شرکت ZellBio ساخت کشور آلمان، ZB-0156- بر اساس دستور العمل کیت MDA ELISA Kit Germany, R9648 انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری: جهت تحلیل نتایج این پژوهش، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و از آزمون آماری آنالیز واریانس یک سویه برای مقایسه بین گروهی و برای مقایسه زوجی گروه‌های پژوهش از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای همه آزمون‌های آماری، سطح معنی‌داری به میزان $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS²⁰ انجام شد.

نتایج

با توجه به همگنی واریانس‌ها و توزیع نرمال میزان MAPK و MDA با استفاده از آزمون‌های لون و کولموگروف- اسمیرنوف، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) جهت مقایسه میانگین متغیرهای تحقیق در گروه‌ها استفاده شد. نتایج آزمون نشان دهنده اختلاف معنی‌داری بین میزان MAPK ($P=0.001$) و MDA ($P=0.001$) در بین گروه‌ها بود که این تغییرات در شکل ۱ و ۲ نمایش داده شده است (جدول ۲).



جدول ۲- میانگین، انحراف معیار و آزمون تحلیل واریانس یک طرفه MAPK و MDA در گروه‌های مختلف تحقیق

Table 2- Mean, standard deviation and one-way analysis of variance test of MAPK and MDA in different research groups

گروه متغیر group Variable	شاخص index	کنترل Control	حلال Solubility	تمرین + NNk Exercise+ NNk	تمرین Exercise	NNK
وزن پیش از مداخله Weight before intervention	میانگین mean	102.5 ±12.80	103.6±29.63	111.6±36.51	101.6±32.48	20.12 106.7±
وزن پس از مداخله Weight after interventions	میانگین mean	249.5± 16.46	259.5±24.23	274.3±61.87	272.8±54.38	285.7±70.47
MAPK یونیت بر میلی لیتر (Units per milliliter)	میانگین mean معناداری Significant	10.00 0.90±	12.00±0.96	30.00±2.33 0.001*	34.3±2.31	91.5±2.27
MDA (نانومول بر گرم) (nanmol/g)	میانگین mean معناداری Significant	30.1 ±2.53	33.00± 1.115	64.3±2.54 0.000*	54.3±2.31	108.08 ±2.09

NNK: نیتروزآمین کتون مشتق از تنباکو، MAPK: پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن، MDA: مالون دی آلدئید
*معنی‌داری در سطح (P≤۰/۰۵)

NNK: tobacco-derived nitrosamine ketone, MAPK: mitogen-activated protein kinase, MDA: malondialdehyde.

*Significance at the level (P≤0.05)

نتایج آزمون توکی نشان داد که دوازده هفته مداخله تزریق NNK سبب افزایش معنی‌دار سطوح نشان‌گر زیستی MAPK در مقایسه با گروه تزریق آب مقطر (حلال) شده است (P=۰/۰۰۱). یافته‌های مربوط به آزمون توکی مشخص نمود که دوازده هفته فعالیت ورزشی شنای زیر بیشینه به ترتیب موجب کاهش معنی‌دار سطوح نشان‌گر زیستی MAPK در گروه‌های شنا و شنا + مداخله NNK نسبت به گروه مداخله NNK شده است (P=۰/۰۰۱) (P=۰/۰۰۱). (جدول ۳)

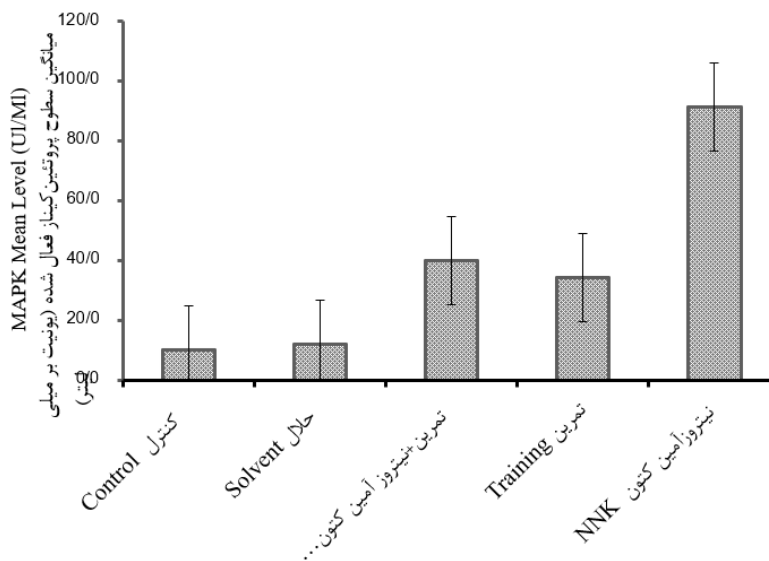


جدول ۳- سطوح MAPK ریه رت‌های گروه تمرین شنا و تمرین + NNK در مقایسه با گروه NNK

Table 3- Lung MAPK levels of rats in swimming and NNK + training groups compared to NNK group

مقدار P p Value	میانگین اختلاف mean difference	گروه group
0.001	-57.10	شنا Swimming
0.001	-51.50	شنا + مداخله NNK Swimming + NNK intervention

در شکل ۱، تغییرات نسبی سطوح نشانگر زیستی MAPK در گروه‌های شنا و شنا + مداخله NNK نسبت به گروه NNK نشان داده شده است.



شکل ۱- تغییرات MAPK در رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش
figure 1. MAPK changes in male Wistar rats in research groups

نتایج آزمون توکی نشان داد که دوازده هفته مداخله تزریق NNK سبب افزایش معنی‌دار سطوح نشانگر زیستی MDA در مقایسه با گروه تزریق آب مقطر (حلال) شده است ($P=0/001$). یافته‌های



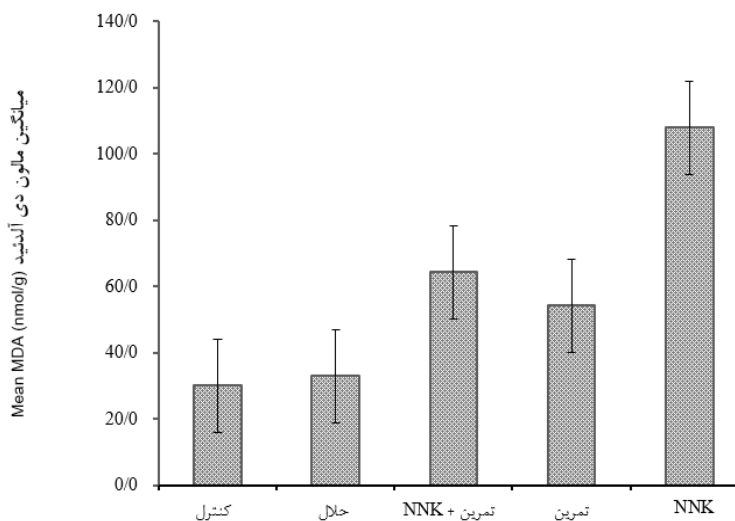
مربوط به آزمون توکی مشخص نمود که دوازده هفته فعالیت ورزشی شنای زیر بیشینه به ترتیب موجب کاهش معنی‌دار سطوح نشان‌گر زیستی MDA در گروه‌های شنا و شنا + مداخله NNK نسبت به گروه مداخله NNK شده است ($P=0/001$) ($P=0/001$). (جدول ۴)

جدول ۴- سطوح MDA ریه رت‌های گروه تمرین شنا و تمرین + NNK در مقایسه با گروه NNK

Table 4. Lung MDA levels of rats in swimming and NNK + training groups compared with NNK group

مقدار P	میانگین اختلاف	گروه group
0.001	-54.50	تمرین شنا Swimming
0.001	-44.50	تمرین شنا + NNK Swimming + NNK intervention

در شکل ۲، تغییرات نسبی سطوح نشان‌گر زیستی MDA در گروه‌های شنا و شنا + مداخله NNK نسبت به گروه NNK نشان داده شده است.



شکل ۱- تغییرات MAPK در رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش

figure 1-MAPK changes in male Wistar rats in research groups



بحث و نتیجه‌گیری

سیگار کشیدن علت اصلی شیوع کارسینوژن در بافت ریه است. مواد سرطان‌زای موجود در دود سیگار با کاهش و جلوگیری از فعالیت سیستم ایمنی و فرآیندهای آپوپتوزی منجر به نجات سلول‌ها و تغیی شکل آن‌ها به سلول‌های سرطانی می‌شوند. از آنجا که فعالیت بدنی نقش موثری در بهبود عملکرد ایمنولوژیک و کاهش سطوح التهابی دارد، هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین ورزشی شنا با شدت زیربیشینه بر نشانگرهای زیستی پروتئین‌کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و مالون دی‌آلدئید (MDA) در رت‌های در معرض ماده سرطان‌زای اصلی دود سیگار (NNK) بود. در تحقیق حاضر نشان داده شده است که القای زیر جلدی NNK منجر به افزایش معنی‌دار سطوح نشان‌گر زیستی MAPK در موش‌های صحرایی نژاد ویستار شده است. نتایج برخی مطالعات که القاء ومداخله زیرجلدی یا گواژ NNK سبب افزایش بیان MAPK شده است با یافته‌های تحقیق حاضر همراستا است (۳۴، ۳۵). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که مداخله NNK منجر به افزایش بیان نشان‌گرهای بالادستی MAPK ERK1/2 و Bcl-2 میشود (۳۴). یافته‌های یک تحقیق نیز مشخص نمود که مداخله NNK و بتا آدرنرژیک‌ها در آنژیوژنز بافت سرطانی و نیز رشد آنها موثر می‌باشند (۳۵). از سویی دیگر نتایج مربوط به تزریق زیر جلدی NNK به میزان پنجاه میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، سه بار در هفته به مدت هشت هفته بیانگر آسیب هسته سلول، عدم ثبات کروموزوم و نیز آغاز التهاب در سلول‌های اپیتلیال ریه را نشان می‌دهد (۲۸). پژوهش‌ها مشخص نموده است که مداخله زیرجلدی NNK میزان توسعه التهاب بافت ریه را واسطه‌گری می‌نماید. القای NNK منجر به آسیب به هسته سلولی و ناپایداری ژنومی و در نهایت منجر به توسعه التهاب و ایجاد بافت توموری می‌شود (۲۹). نیتروز آمین کتون مشتق از نیکوتین موجب فعال‌سازی m-calpain و نیز پروتئین‌کیناز می‌شود که در نهایت به تشکیل بافت تومور در ریه از راه مسیر سیگنالینگ MAPK ERK1/2 می‌شود (۲۹). گزارش شده است که NNK باعث فعال شدن مسیرهای MAPK در سلول‌های سرطانی می‌شود (۳۶). استرادیول همچنین می‌تواند مسیرهای MAPK را فعال کند و منجر به اثرات تکثیری و آنتی آپوپتوزی در انواع مختلف سلول‌ها شود (۳۷). تعامل بین NNK و استرادیول در پیشرفت التهاب ممکن است از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ MAPK باشد. سه مسیر مهم سیگنالینگ MAPK توسط آنالیزهای وسترن بلات تشخیص داده شده است و نتایج نشان داد که ERK1/2، P38 و JNK بطور قابل توجهی فسفریله شده است. مسیر MAPK (ERK1/2، JNK و p38 کیناز) شامل گسترده‌ترین آبشار سیگنالینگ درون سلولی درگیر در فعال‌سازی NFkB و پیش التهاب است (۳۸).



همکاری بین سیگنالینگ میتوژنیک ناشی از NNK-b و AR-b-ER نیز پیشنهاد شده است که منجر به تنظیم مسیر سیگنالینگ Elk1 Ras / Raf / ERK1/2 در سلولهای اپیتلیال ریه می شود (۳۹). از سویی دیگر پس از فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ MAPK، سایتوکین های مختلف پیش التهابی از جمله TGF-b، TNF-a، IL-6 و IL-8 آزاد شدند (۴۰).

همانطور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد متعاقب دوازده هفته تمرین شنا با شدت زیربیشینه، سطوح نشانگر زیستی MAPK کاهش معناداری در بافت ریه موش های صحرایی یافته است. از سویی دیگر القای زیر جلدی نیتروز آمین کتون مشتق از نیکوتین و تمرین شنا با شدت زیر بیشینه سبب کاهش معنی دار سطوح نشانگر زیستی MAPK بافت ریه در مقایسه با گروه های تحت مداخله نیتروز آمین کتون مشتق از نیکوتین و سالیین گردید. همسو با تحقیق حاضر، عمومی و همکاران در مطالعات خود مشاهده کردند، شش هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره زنجبیل کپسوله در نانوذره، میتواند از طریق بهبود هومئوستاز قلبی و کاهش MAPK، سبب کاهش آسیب بافت قلب ناشی از سکتة قلبی ایجاد شده توسط ایزوپرتونول می شود (۵). بقایای و همکاران نشان دادند که زمانی که شرایط به شکل التهابی است، کاهش سطوح نشانگر زیستی MAPK لازم و ضروری است و تمرین ورزشی با شدت زیر بیشینه قادر به کاهش میزان التهاب است که از نتایج همسو با پژوهش حاضر محسوب می شوند. آنها به دنبال یک دوره تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط در موش های نژاد ویستار تفاوت معنی داری را در بیان پروتئین های سیگنالینگ MAPK از جمله ERK1/2 و P38 مشاهده نمودند. ERK1/2 پس از هشت هفته به طور معنی داری کاهش یافته و P38 نیز در هفته چهارم و هشتم به طور معنی داری کاهش یافته است (۴۱). مشاهدات ما در این مطالعه ما را مجبور به فرض کرد که تغییرات ناشی از تمرین هوازی ممکن است تا حدی ناشی از تنظیم MAPK هایی باشد که بدون توجه به منبع آن تحت تأثیر ROS قرار گرفته اند. همچنین با تنظیم بازخورد مثبت و منفی از دیگر اجزای شبکه سیگنالینگ MAPK ها فعال می شود. این فرآیند شامل تنظیم منفی ERK توسط سایر MAPK ها است (۴۲). یافته های آنها همچنین بین P38 و ERK1/2 به عنوان نتیجه گیری از تمرین ارتباط معنی داری داشت. بنابراین، یکی از نقش های استرس اکسیداتیو بر روی ERK1/2 از این منظر قابل بررسی است. به عبارت دیگر، کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش منجر به کاهش سطح ERK1/2 با کاهش P38 می شود. به طور کلی می توان مکانیسم متغیرهای موجود را به روش زیر شرح داد. استرس اکسیداتیو ناشی از میان سالی و یک سبک زندگی بی تحرک قادر به فعال سازی MAPK ها از طریق کیناز-۱ تنظیم کننده سیگنال آپوپتوز (ASK) است و می تواند فعالیت های MAPK ها را افزایش دهد. ASK1 یا کیناز ۵- کیناز MAPKs (MAP3K5) قادر به فعال سازی MAPK ها و



همچنین P38 در پاسخ به عواملی مانند استرس اکسیداتیو است (۴۳). استاندارد و همکاران نیز همراستا با نتایج تحقیق حاضر، پس از یک دوره ده هفته ای فعالیت بدنی کاهش بیان سیگنالینگ RAS-MAPK جهت جلوگیری از سرطان ناشی از کاهش وزن را گزارش نمودند (۴۴). هر چند در مطالعه حاضر نشان داد MAPK بین گروه تمرین نسبت به کنترل سالم افزایش معنی داری داشت که همسو با مطالعه ما، گیبالا و همکاران^۱ نشان دادند که متعاقب تمرین تناوبی شدید دوچرخه سواری در مردان جوان، سطوح p38 MAPK نسبت به حالت استراحت افزایش معنی داری داشته است (۲۳) که دلیل آن می تواند بخاطر سیگنالینگ MAPK در تنظیم PGC-1 و بیوزنز میتوکندری در عضله اسکلتی باشد که منجر می شود فعالیت و/یا حالت فسفریلاسیون MAPK بعد از ورزش طولانی مدت با شدت متوسط در انسان افزایش یابد (۴۵، ۴۶).

همانطور که یافته‌ها نشان دادند سطوح نشان گر زیستی MDA در گروه مداخله زیرجلدی نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو نسبت به گروه های کنترل و سالیین افزایش یافته است. یافته‌های این تحقیق هم سو با نتایج برخی محققان که اعلام کردند مداخله نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو موجب افزایش سطوح نشان گر زیستی MDA می شود، می باشد (۴۷، ۴۸). علاوه بر این سطوح MDA در بیماران مبتلا به سرطان ریه ای که سیگار می کشند بالا بود در حالی که در افرادی که سیگار نمی کشیدند افزایش نیافته است (۴۹). بارتش و همکاران ارتباط معکوس میان غلظت MDA و تعداد روزهایی که بیماران مبتلا به سرطان ریه از مصرف سیگار خودداری کرده بودند را گزارش دادند و غلظت آن در افراد سیگاری مبتلا به سرطان بیشتر از افراد فاقد سرطان بود (۵۰). اسکرلیدزسکا و همکاران در سال ۲۰۰۵ در کشور لهستان مطالعه ای با هدف بررسی وضعیت آنتی اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام دادند که نتایج نشان داد محصولات پراکسیدانی از جمله سطح مالون دی آلدئید در طی پیشرفت سرطان کولورکتال افزایش پیدا کرد (۵۱). ارمیس و همکاران، غلظت MDA را در سرم مادران سیگاری، کسانی که در معرض دود دخانیات محیطی قرار داشته و کسانی که هرگز سیگاری نکشیده اند را مورد مطالعه قرار داده و هیچ تفاوت معنی داری بین افراد سیگاری و غیر سیگاری گزارش نکردند (ارمیس و همکاران، ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵). وضعیت آنتی اکسیدان ممکن است درجاتی از این یافته های متناقض را تبیین نماید. به عنوان مثال ارمیس و همکاران به طور غیر معنی داری سطوح MDA در مادران سیگاری نسبت به مادران غیرسیگاری بالاتر بود (۵۲).

1. Gibala ET AL



علاوه بر این، مطالعات متعددی سطوح MDA را در نمونه های سرم یا ادرار بیماران ارزیابی کرده اند. با این حال، این میزان آسیب اکسیداتیو ناشی از ROS در یک بافت یا عضو خاص را نشان نمی دهد. از طرف دیگر، پارامتر دیگر پراکسیداسیون لیپید، 4-HNE در افراد مبتلا به سرطان ریه، صرف نظر از جنس، به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۵۳). برخی محققان، پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسایشی مزمن را به عنوان یک عامل احتمالی مداخله گر در فرآیند ایجاد و گسترش سرطان گزارش داده اند (۵۴). استرس اکسایشی به صورت تولید بیش از حد گونه های اکسیژن فعال یا کمبود سیستم دفاعی آنتی اکسیدانتی تعریف شده است (۵۵). در انسان ROS از جمله سوپراکسیداسیون آنیون و رادیکال های هیدروکسیل به طور مداوم در فرآیندهای طبیعی تنفسی تولید می شود که این عوامل می توانند باعث تحریک لیپید پراکسیداسیون شوند و متعاقب آن به اختلال دژنراتیو منجر شوند (۵۶). گزارش شده است که پراکسیداسیون لیپیدی در نتیجه اکسیداسیون خودکار اسیدهای چرب غیراشباع است و به طور مداوم در بافت سینه و ریه رخ می دهد و MDA در زمره فراوان ترین محصول جانبی سمی آن است (۵۷).

همانطور که یافته ها نشان دادند دوازده هفته تمرین شنا با شدت زیر بیشینه سبب کاهش معنی دار سطوح نشان گر زیستی MDA در مقایسه با گروه کنترل می شود. همراستا با نتایج تحقیق حاضر سید و همکاران به بررسی اثر تمرین شنا و کورکومین در دوره ترک مصرف افراطی الکل MDA موش های صحرایی پرداختند. نتایج نشان داد که تمرین شنا سبب کاهش معنی دار سطوح MDA شده است (۵۸). میردار و همکاران نیز متعاقب یک دوره تمرین ۸ هفته ای موش های صحرایی بر روی نوارگردان، کاهش سطوح MDA را گزارش کردند (۵۹).

برخلاف تحقیق حاضر گری و همکاران، اثر مصرف مکمل کورکومین بر سطوح مالون دی آلدئید را در بافت ریه طی ۸ هفته تمرین استقامتی سنگین بررسی نمودند. نتایج تحقیق نشان داد که پس از ۸ هفته دوره پژوهش سطوح MDA ریه در گروه استقامتی به طور غیرمعنادار نسبت به گروه های کنترل، کورکومین و به طور معنی دار نسبت به گروه استقامتی+کورکومین بالاتر است (۶۰). افزایش سطوح MDA بافت کلیه و ریه در گروه استقامتی در مقایسه با سایر گروه ها نشان دهنده پراکسیداسیون لیپید و آسیب در بافت مربوطه است. کاهش خون رسانی به بافت به دلیل کاهش پلاسما در طی ورزش طولانی مدت به ویژه در رابطه با بافت کلیه از ساز و کارهای پیشنهاد شده برای بروز چنین فشار اکسایشی روی داده است (۶۱). دهقان و همکاران نیز با اجرای ۸ هفته تمرینات استقامتی فزاینده دویدن بر روی نوارگردان موش های صحرایی نر ویستار با شدتی پایینتر (۲۲ متر بر دقیقه) و حجمی بالاتر (۹۰ دقیقه)، نشان دادند که MDA سرم به طور معنی داری افزایش یافت



(۶۲). با اینحال، سرم می تواند به عنوان نشانگر وضعیت کل بدن باشد و کلیه و ریه را که از اجزای اصلی درگیر در تمرینات استقامتی شدید و طولانی مدت هستند، نیز در بر داشته باشد. آنچه که از مقایسه پژوهش حاضر با پژوهش دهقان و همکاران نمایان است، اثربخشی تمرینات با شدتی حتی پایینتر از شدت پژوهش حاضر برای افزایش سطوح شاخص پراکسیداسیون لیپیدی با روش اعمال باردھی به شیوه خطی است. با کنار هم قرار دادن یافته های پژوهش حاضر، یافته های دهقان و همکاران (۲۰۱۴) مبنی بر اثربخشی مثبت دویدن موش های صحرایی بر روی نوار گردان با سرعت ۲۳ تا ۲۵ متر بر دقیقه، میتوان به وجود نوعی شدت بحرانی در فاصله بین ۲۰ تا ۳۰ متر بر دقیقه دویدن (موش های صحرایی بر روی نوار گردان) بر فشار اکسایشی و فیزیولوژیکی وارد شده بر بدن پی برد (۶۲).

در مطالعه جهانی و همکاران که روی افراد سالم انجام شد نیز تغییرات سطوح MDA با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. در مطالعه آنها سطوح MDA بعد از ۸ هفته تمرین ورزشی منظم و مستمر تغییر معنی دار نداشت (۶۳). این ناهمخوانی را می توان به سالم تر و جوان بودن آزمودنی های پژوهش مطالعه جهانی و همکاران نسبت داد. طبق مطالعات گزارش شده به نظر می رسد شدت فعالیت های ورزشی یک عامل مهم و اثرگذار بر تغییرات آنزیم های آنتی اکسیدانی است، به طوریکه در اغلب مطالعاتی که یافته های آنها حاکی از اثرات ضد اکسایشی تمرینات ورزشی است، شدت تمرینات به کاررفته از شدت بالایی برخوردار است؛ با این وجود می بایست این نکته را مورد توجه قرار داد که پاسخ های آنتی اکسیدانی به فعالیتهای ورزشی حاد و شدید متفاوت از فعالیت های ورزشی بلندمدت است به طوریکه فعالیت های ورزشی حاد و شدید منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می گردد، اما فعالیت های ورزشی منظم و بلندمدت از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو خواهد شد (۶۴). همچنین می بایست در نظر گرفت که هنگام فعالیت های ورزشی شدید مصرف اکسیژن در بدن حدود ۹۰-۴ برابر افزایش می یابد؛ به همین دلیل با افزایش تولید رادیکال های آزاد به علت افزایش مصرف اکسیژن ممکن است ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بدن تضعیف شود. در رابطه با مکانیسم اثرات ضد اکسایشی فعالیت های ورزشی بیان شده است که فعالیت های ورزشی با چندین سازوکار از جمله نشست اکسیژن از زنجیره انتقال الکترونی، سوخت و ساز پروستاگلاندین، فعالیت گزانتین اکسیدازها و ماکروفاژها و افزایش فعالیت کاتکولامین ها ممکن است بر فرآیندهای بروز فشار اکسایشی تأثیر بگذارد (۶۵). مطالعات نشان داد که ورزش می تواند تأثیر سیستم عصبی سمپاتیک و استرس اکسیداتیو را در چاقی کاهش دهد (۶۶).



از سویی دیگر القای NNK و فعالیت ورزشی شنا با شدت زیر بیشینه سبب کاهش معنی دار سطوح نشانگر زیستی MDA در بافت ریه نسبت به گروه‌های تحت مداخله تزریق زیرجلدی NNK و سالیین گردید. همراستا با نتایج تحقیق حاضر، اعظمیان جزئی و همکاران، به بررسی تأثیر ۶ هفته دویدن مداومی با شدت متوسط بر استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی در زنان نجات یافته از سرطان پستان پرداختند. افراد به صورت تصادفی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه تجربی به مدت ۶ هفته (سه جلسه در هفته) در برنامه دویدن مداومی با شدت متوسط شرکت کردند. نتایج نشان داد که سطوح سرمی سطوح مالون دی آلدئید به طور معنی‌داری در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (۶۷). در مطالعات وانگ و همکاران^۱ مشاهده شده است، تمرینات هوازی در موش‌های COPD سطوح MDA را کاهش می‌دهد در حالی که سطوح SOD و GSH افزایش می‌یابد. از این رو، تمرینات هوازی آسیب استرس اکسیداتیو را کاهش داد و تعادل اکسیداتیو/آنتی اکسیداتیو را در موش‌های مبتلا به COPD تعدیل می‌کند همچنین، تمرینات هوازی یک ابزار پیشگیری کننده برای COPD است و یکی از مکانیسم‌های درگیر در این فرآیند با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی مرتبط است. علاوه بر این، sirt1 یک اثر درمانی در مدل COPD دارد که مربوط به مهار استرس اکسیداتیو است. این نتایج نشان داد که تمرینات هوازی با فعال کردن بیان sirt1 در موش‌های مبتلا به COPD تا حدودی استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۶۸). مطالعه فتحی و همکاران، سطوح سرمی MDA در زنان چاق مبتلا شده به سرطان پستان (مرحله ۱ تا ۳ بیماری) که پرتودرمانی و یا شیمی درمانی شده بودند و در مرحله دارو درمانی قرار داشتند پس از ۶ هفته تمرین هوازی در آب (۱ جلسه در هفته) از نظر درون گروهی به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما تغییرات بین گروهی معنی‌دار نبود که با توجه به نتیجه بین گروهی، با مطالعه حاضر همخوانی نداشت (۶۹).

روی هم رفته، یافته‌های این تحقیق نشان داده است که مداخله تزریق زیرجلدی NNK به وسیله افزایش سطوح نشانگر زیستی MAPK سبب تهاجم و بقاء سلولی در بافت توموری ریه و همچنین سبب افزایش متغیر MDA بافت موش‌های مورد مطالعه شده است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که دوازده هفته تمرین شنا با شدت زیر بیشینه قادر است تا سطوح نشانگرهای زیستی مورد مطالعه که عبارت بودند از: MAPK و MDA را در بافت ریه موش‌های صحرایی تحت القای زیرجلدی نیتروز آمین کتون مشتق از تنباکو کاهش دهد. از اینرو با توجه به یافته‌های این مطالعه، تمرین شنا می‌تواند

1. Wang et al



Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Public License

تا حدودی آثار منفی NNK بر سطوح MAPK و MDA را کاهش دهد لذا پیشنهاد می‌شود فعالیت ورزشی با پروتکلی متفاوت بر مقادیر این پروتئین‌ها و سطح فعالیت این عوامل نیز سنجیده شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه ی کارشناسی ارشد مصوب در دانشگاه پیام نور است. به این وسیله پژوهش‌گران از تمام افرادی که در انجام پایان نامه حاضر همکاری داشته‌اند، قدردانی می‌نماید.

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

منابع

1. Xue J, Yang S, Seng S. Mechanisms of cancer induction by tobacco-specific NNK and NNN. *Cancers*. 2014;6(2):1138-56.
2. Zhang D, Lei J, Ma J, Chen X, Sheng L, Jiang Z, et al. β 2-adrenogenic signaling regulates NNK-induced pancreatic cancer progression via upregulation of HIF-1 α . *Oncotarget*. 2016;7(14):17760.
3. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *Journal of carcinogenesis*. 2011;10.
4. Wu W-K, Llewellyn OP, Bates DO, Nicholson LB, Dick AD. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. *Immunobiology*. 2010;215(9-10):796-803.
5. Omomi M, Taghian F, Sharifi G-R. Investigating the effect of six weeks of aerobic exercise alone and with the consumption of ginger extract encapsulated in chitosan nanoparticles on the change of heart tissue morphology and the level of mitogen-activated protein kinase (MAPK) gene expression in rats with myocardial infarction: an experimental study. *Studies in Medical Sciences*. 2021;32(1):1-13.
6. Schreck I, Grico N, Hansjosten I, Marquardt C, Bormann S, Seidel A, et al. The nucleotide excision repair protein XPC is essential for bulky DNA adducts to promote interleukin-6 expression via the activation of p38-SAPK. *Oncogene*. 2016;35(7):908-18.
7. Chen K, Chu B-z, Liu F, Li B, Gao C-m, Li L-l, et al. New benzimidazole acridine derivative induces human colon cancer cell apoptosis in vitro via the ROS-JNK signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015;36(9):1074-84.
8. Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *The lancet oncology*. 2005;6(5):322-7.
9. Singh S, Pillai S, Chellappan S. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in tumor growth and metastasis. *Journal of oncology*. 2011;2011.



10. Gankhuyag N, Lee K-H, Cho J-Y. The role of nitrosamine (NNK) in breast cancer carcinogenesis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2017;22(3):159-70.
11. Milevoj Kopčinović L, Domijan A-M, Posavac K, Čepelak I, Žanić Grubišić T, Rumora L. Systemic redox imbalance in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2016;21(8):692-8.
12. Gönenç A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(2):141-4.
13. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of applied physiology*. 2000;89(1):21-8.
14. Hamza RZ, El-Shenawy NS. Anti-inflammatory and antioxidant role of resveratrol on nicotine-induced lung changes in male rats. *Toxicology reports*. 2017;4:399-407.
15. Ghambari Z, Nabiun iM, Jalali H, Karimzadeh L. Inhibition of lung cancer Calu-6 cell line proliferation using Cdc42 gene shRNA. *Journal of Cell & Tissue*. 2017;8(3):261-70.
16. Koutsokera A, Kiagia M, Saif MW, Souliotis K, Syrigos KN. Nutrition habits, physical activity, and lung cancer: an authoritative review. *Clinical lung cancer*. 2013;14(4):342-50.
17. Hansen HH. *Lung cancer: advances in basic and clinical research*: Springer Science & Business Media; 2012.
18. Hasani F, Gholami M, Ghazalian F. Effect of Six Weeks of Endurance Training on Tumor Volume and Muscle Myostatin Levels in Female Mice with Breast Cancer: Implications for Cachexia. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2018;11(3):44-5.
19. Ahmadian M, Azizbeigi K, Delphan M, Atashak S. The Effect of High Intensity Interval Training on STAT-3 and Angiopoietin-1 Gene Expression, and tie-2 Protein in Mice with Breast Cancer. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2018;11(1):37-46.
20. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of applied physiology*. 2004;96(6):2249-56.
21. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine*. 2011;55(2):274-9.
22. Williamson D, Gallagher P, Harber M, Hollon C, Trappe S. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway activation: effects of age and acute exercise on human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2003;547(3):977-87.
23. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2009;106(3):929-34.
24. Hwang I-S, Kwak Y-S. Tai chi exercise on MDA, SOD and physical fitness in breast cancer patients. *Journal of Life Science*. 2009;19(4):543-8.



25. Toskulkao C, Glinsukon T. Endurance exercise and muscle damage: relationship to lipid peroxidation and scavenging enzymes in short and longdistance runners. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 1996;45(1):63-70.
26. Barzegari A, Mirdar S. Investigating the Effect of One Period of Nigella Sativa Nanocapsules Consumption on the Histopathological Structure and Vascular Endothelial Growth Factor Levels of the Lung Tissue of the Rats Exposed to Nicotine-Derived Nitrosamine Ketone. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;17(5):435-46.
27. Gleeson M, Bishop N, Walsh N. *Exercise immunology*: Routledge; 2013.
28. Herzog CR, Desai D, Amin S. Array CGH analysis reveals chromosomal aberrations in mouse lung adenocarcinomas induced by the human lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;341(3):856-63.
29. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *International journal of oncology*. 2006;29(4):745-52.
30. Wang C-Y, Chen C-L, Tseng Y-L, Fang Y-T, Lin Y-S, Su W-C, et al. Annexin A2 silencing induces G2 arrest of non-small cell lung cancer cells through p53-dependent and-independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(39):32512-24.
31. Zhang BC, Gao J, Wang J, Rao ZG, Wang BC, Gao JF. Tumor-associated macrophages infiltration is associated with peritumoral lymphangiogenesis and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Medical Oncology*. 2011;28(4):1447-52.
32. Mirdar S, S., Hedayati M, Hajizade A. The Effect of Endurance Swimming Exercise on HIF-1 Levels in Livers of Pregnant Rats Exposed to Cadmium Toxicity. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2014;12(11):919-28.
33. Gobatto CA, De Mello MAR, Sibuya CY, De Azevedo JRM, Dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2001;130(1):21-7.
34. Zhang N, Sun X, Sun M, Zhu S, Wang L, Ma D, et al. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone promotes esophageal squamous cell carcinoma growth via beta-adrenoceptors in vitro and in vivo. *PloS one*. 2015;10(3):e0118845.
35. Tang J, Li Z, Lu L, Cho CH, editors. β -Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. *Seminars in cancer biology*; 2013: Elsevier.
36. Chen R-J, Chang LW, Lin P, Wang Y-J. Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview. *Journal of oncology*. 2011;2011.
37. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *Journal of biological chemistry*. 2001;276(40):36869-72.



38. Mountzios G, Planchard D, Besse B, Validire P, Girard P, Devisme C, et al. Mitogen-activated protein kinase activation in lung adenocarcinoma: a comparative study between ever smokers and never smokers. *Clinical cancer research*. 2008;14(13):4096-102.
39. Majidi M, Al-Wadei HA, Takahashi T, Schuller HM. Nongenomic β estrogen receptors enhance $\beta 1$ adrenergic signaling induced by the nicotine-derived carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in human small airway epithelial cells. *Cancer Research*. 2007;67(14):6863-71.
40. Chen R-J, Chang C-Y, Chang LW, Siao S-H, Ho Y-S, Wu C-H, et al. The regulation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumor promotion by estradiol in female A/J mice. *PloS one*. 2014;9(3): e93152.
41. Baghaiee B, Karimi P, Siahkoughian M, Pescatello LS. Moderate aerobic exercise training decreases middle-aged induced pathologic cardiac hypertrophy by improving Klotho expression, MAPK signaling pathway, and oxidative stress status in Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(9):911.
42. Junttila MR, Li SP, Westermarck J. Phosphatase-mediated crosstalk between MAPK signaling pathways in the regulation of cell survival. *The FASEB Journal*. 2008;22(4):954-65.
43. Hsieh C, Kuro-o M, Rosenblatt KP, Brobey R, Papaconstantinou J. The ASK1-Signalosome regulates p38 MAPK activity in response to levels of endogenous oxidative stress in the Klotho mouse models of aging. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(9):597.
44. Standard J, Jiang Y, Yu M, Su X, Zhao Z, Xu J, et al. Reduced signaling of PI3K-Akt and RAS-MAPK pathways is the key target for weight-loss-induced cancer prevention by dietary calorie restriction and/or physical activity. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2014;25(12):1317-23.
45. Rose AJ, Hargreaves M. Exercise increases Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase II activity in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2003;553(1):303-9.
46. Yu M, Blomstrand E, Chibalin AV, Krook A, Zierath JR. Marathon running increases ERK1/2 and p38 MAP kinase signalling to downstream targets in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2001;536(1):273-82.
47. Lykkesfeldt J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica chimica acta*. 2007;380(1-2):50-8.
48. Tanriverdi H, Evrengul H, Kuru O, Tanriverdi S, Seleci D, Enli Y, et al. Cigarette smoking induced oxidative stress may impair endothelial function and coronary blood flow in angiographically normal coronary arteries. *Circulation Journal*. 2006;70(5):593-9.
49. Munnia A, Bonassi S, Verna A, Quaglia R, Pelucco D, Ceppi M, et al. Bronchial malondialdehyde DNA adducts, tobacco smoking, and lung cancer. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;41(9):1499-505.



50. Bartsch H, Petruzzelli S, De Flora S, Hietanen E, Camus A-M, Castegnaro M, et al. Carcinogen metabolism in human lung tissues and the effect of tobacco smoking: results from a case--control multicenter study on lung cancer patients. *Environmental health perspectives*. 1992; 98:119-24.
51. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(3):403.
52. Ermis B, Ors R, Yildirim A, Tastekin A, Kardas F, Akcay F. Influence of smoking on maternal and neonatal serum malondialdehyde, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004;34(4):405-9.
53. Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Skórska K, Prescha A, Pawełczyk K, Porębska I, et al. Oxidative stress in lung cancer patients is associated with altered serum markers of lipid metabolism. *PloS one*. 2019;14(4):e0215246.
54. Vera-Ramirez L, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Lorente JA, et al. Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. *Biological bases to develop oxidative-based therapies. Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;80(3):347-68.
55. Omar ME A-S, Eman R Y, Hafez F H. The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*. 2011;2011.
56. Jayakumar R, Kanthimathi M. Dietary spices protect against hydrogen peroxide-induced DNA damage and inhibit nicotine-induced cancer cell migration. *Food chemistry*. 2012;134(3):1580-4.
57. Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, De Andrade M, Li D. Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde-DNA adducts in human breast tissues. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1996;5(9):705-10.
58. Seyed A, Farsi S, Hosseini SA, Kaka G. Antioxidant effects of swimming training and curcumin in withdrawal period of alcohol overdose in rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2018;8(3):901-10.
59. Mirdar S, Seyedazizi R, Arzani A, Hedayati M. Effects of lead and curcumin interactions during a period of endurance training on the lung levels of vascular endothelial growth factor. 2. *2017;9(17):49-56*.
60. Ali G, Asghar T, Bahareh A. The effects of curcumin supplementation on oxidative stress induced during strenuous endurance training on the kidney and lung tissues. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2018; 23:1-11.
61. Neumayr G, Pfister R, Hoertnagl H, Mitterbauer G, Getzner W, Ulmer H, et al. The effect of marathon cycling on renal function. *International journal of sports medicine*. 2003;24(02):131-7.
62. Dehghan G, Shaghghi M, Jafari A, Mohammadi M, Badalzadeh R. Effect of endurance training and cinnamon supplementation on post-exercise oxidative responses in rats. *Molecular biology research communications*. 2014;3(4):269.



63. JAHANI GR, FIROUZRAI M, MATIN HH, Tarverdizadeh B, AZARBAIJANI M, MOVASEGHI GR, et al. The effect of continuous and regular exercise on erythrocyte antioxidative enzymes activity and stress oxidative in young soccer players. 2010.
64. Moghaddasi M, Javanmard SH, Reisi P, Tajadini M, Taati M. The effect of regular exercise on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in both hippocampi after occluding one carotid in rat. *The Journal of Physiological Sciences*. 2014;64(5):325-32.
65. Barari A, Bashiri J, FARZANEGI P, FAYYAZINIYA V. The effect of endurance and circuit resistance training on serum superoxide dismutase and heat shock protein 70 levels in inactive college students. 2015.
66. Daniela M, Catalina L, Ilie O, Paula M, Daniel-Andrei I, Ioana B. Effects of Exercise Training on the Autonomic Nervous System with a Focus on Anti-Inflammatory and Antioxidants Effects. *Antioxidants*. 2022;11(2):350.
67. Azamian Jazi A, Emdi S, Hemati S. Effect of Six Weeks of Continuous Running on Oxidative Stress, Lipid Peroxidation and Aerobic Power in Female Survivors of Breast Cancer. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2017;19(38):24-32.
68. Wang X, Wang Z, Tang D. Aerobic exercise alleviates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in mice with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021; 16:1369.
69. Fathi Bayyatiani Z, Dabidi Roshan V, Ayaz A, Hoseinzadeh M. The relationship between the pro-inflammatory markers with lipid peroxidation after water-based regular exercise and ginger supplement in breast cancer. *Daneshvar Medicine*. 2013;21(1):61-76.

استناد به مقاله

بابایی فاطمه، برزگری علی، نوریان ابراهیم، دشتی خویدکی محمدحسن. بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنای زیر بیشینه بر نشانگرهای زیستی MAPK و MDA بافت ریه در موش های صحرایی در معرض نیتروزآمین کتون مشتق از تنباکو. *فیزیولوژی ورزشی*. زمستان ۱۴۰۱؛ ۱۴(۵۶): ۷۶-۱۴۷. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2022.12495.2185

F. Babaei, A. Barzegari, I. Norian, M. H. Dashti Khovidaki. The Effect of 12- week Submaximal Swimming Training on MAPK and MDA Biomarkers of Lung Tissue in Rats Exposed to Tobacco-Derived Nitrosamine Ketone. *Winter 2023; 14(56): 147-76. (In Persian)*. Doi: 10.22089/SPJ.2022.12495.2185

