

The effect of 12 weeks swimming training and royal jelly consumption on the expression JNK and AP-1 genes of lung tissue in mice with lung cancer

Hossein Rasoulizadeh^{1*}, Mehrzad Moghadasi^{1*}, Seyed Ali Hosseini²

1. Department of sport sciences, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran

2. Department of sport sciences, Marv.C., Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

Background and Purpose: Lung cancer is one of the most important causes of global mortality in the field of public health. Oxidative stress and inflammatory factors play an important role in the occurrence and development of lung cancer. It is possible that sports activity along with taking anti-inflammatory supplements can be effective in improving lung cancer by reducing oxidative stress and inflammatory factors, although this issue is not well known. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of 12 weeks swimming training and royal jelly consumption on the expression of JNK and activator protein 1 (AP-1) genes in mice with Benzo[a]pyrene -induced lung cancer.

Materials and Methods: In this experimental study, 36 male Balb/c mice, aged 8 to 10 weeks and weigh 18 to 25 g were randomly assigned to 6 groups: they were randomly divided into 6 groups: healthy control (n=6), sham (n=6), and experimental (n=24). Then, after cancer induction by injection of 100 mg/kg body weight of benzopyrene, the mice in the experimental group were divided into four subgroups: lung cancer (n=6), swimming training (n=6), royal jelly (n=6), and training + royal jelly (n=6). Swimming training was performed three times a week for 12 weeks. Royal jelly was also injected intraperitoneally at a dose of 100 mg/kg of body weight daily for 12 weeks. 48 hours after the last training session, JNK and AP-1 gene expression was measured using Real-Time PCR. The analyses were conducted by using IBM SPSS Statistics version 22.0. To analyze the data, a one-way analysis of variance (ANOVA) test with Tukey post hoc tests and two-way ANOVA with Bonferroni post hoc tests were used.

Results: Study data revealed that the expression of JNK and AP-1 genes in the lung tissue of mice in the lung cancer group was significantly increased compared to the healthy control group ($p=0.001$). Although the expression of JNK and AP-1 genes were lower in the royal jelly group compared to the lung cancer group ($p=0.044$, $p=0.007$, respectively), but no significant differences were observed in the expression of these two genes between, swimming training group and lung cancer group ($p=0.056$, $p=0.18$, respectively). Finally, our result indicated that training + royal jelly group had the greatest decrease in expression of JNK and AP-1 genes compared to the cancer group (Both of them $p=0.001$).

Conclusion: According to the study results, it seems that swimming training along with the consumption of royal jelly has more inhibitory and protective effects on the expression of JNK and AP-1 genes in lung tissue compared to each of these interventions alone in samples with lung cancer. To generalize the results to human samples, more studies especially practical studies are needed.

Keywords: Swimming training, Royal jelly, JNK, AP-1, Lung cancer.

How to cite this article: Rasoulizadeh H, Moghadasi M, Hosseini SA. The effect of 12 weeks swimming training and royal jelly consumption on the expression of JNK and AP-1 genes in mice with Benzo[a]pyrene -induced lung cancer. *J Sport Exerc Physiol*. 2025;18(4):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: Email: mehrzad.moghadasi@iau.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.240386.1372>

Received: 11/06/2025

Revised: 17/08/2025

Accepted: 25/08/2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر بیان ژن‌های JNK و AP-1 بافت ریه در موش‌های مبتلا به سرطان ریه

حسین رسولی‌زاده^۱ , مهرزاد مقدسی^{۱*} , سیدعلی حسینی^۲ 

۱ گروه علوم ورزشی، واحد شیباز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۲ گروه علوم ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان ریه از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر جهانی در حوزه سلامت عمومی است. استرس اکسایشی و عوامل التهابی نقش مهمی در بروز و توسعه سرطان ریه دارند. ممکن است فعالیت ورزشی همراه با مصرف مکمل‌های ضد التهابی بتواند با کاهش استرس اکسایشی و عوامل التهابی در بهبود سرطان ریه مؤثر باشد. هر چند این موضوع به درستی مشخص نیست. از این رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر بیان ژن‌های JNK و پروتئین فعال کننده ۱ (AP-1) در موش‌های مبتلا به سرطان ریه با بنزوپیرن انجام شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی و بنیادی، تعداد ۳۶ موش نر نژاد Balb/c با سن ۸ تا ۱۰ هفته و وزن ۱۸ تا ۲۵ گرم به طور تصادفی در ۶ گروه کنترل سالم ($n=6$)، شام ($n=6$) و آزمایش ($n=6$) تقسیم شدند. سپس موش‌های گروه آزمایش پس از القای سرطان با تزریق ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بنزوپیرن، به چهار زیر گروه شامل سرطان ریه ($n=6$)، تمرین شنا ($n=6$)، ژل رویال ($n=6$) و تمرین + ژل رویال ($n=6$) تقسیم شدند. تمرینات شنا به صورت پیشرونده، سه بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته اجرا شد. ژل رویال نیز با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت روزانه به مدت ۱۲ هفته به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بیان ژن‌های JNK و AP-1 با استفاده از روش Real-Time PCR در بافت ریه استخراج شد. اطلاعات با نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ و آزمون آماری تحلیل واریانس یکراهه همراه با آزمون تقیبی توکی و آزمون آماری تحلیل واریانس دوراهه همراه با آزمون تقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن‌های JNK و AP-1 در بافت ریه موش‌های گروه سرطان ریه نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت ($p=0/001$). همچنین نتایج حاکی از آن بود اگرچه مصرف ژل رویال موجب کاهش بیان ژن JNK و AP-1 در مقایسه با گروه سرطان ریه شد (به ترتیب $p=0/044$ و $p=0/007$)، اما بیان این دو ژن در گروه تمرین شنا نسبت به گروه سرطان ریه تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب $p=0/056$ و $p=0/18$). در

نهایت نتایج نشان داد تمرین + ژل رویال بیشترین کاهش را در بیان ژن‌های JNK و AP-1 نسبت به گروه سرطان داشت (هر دو $p=0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد تمرین شنا در کنار مصرف ژل رویال، اثرات مهارى و محافظتی بیشتری در بیان ژن‌های JNK و AP-1 بافت ریه در مقایسه با هر کدام از این مداخله‌گرها به تنهایی در نمونه‌های مبتلا به سرطان ریه دارد. برای تعمیم نتایج به نمونه‌های انسانی نیازمند مطالعات بیشتر و به خصوص از نوع کاربردی است.

واژه‌های کلیدی: تمرین شنا، ژل رویال، JNK، AP-1، سرطان ریه

نحوه استناد به این مقاله: رسولی‌زاده ح، مقدسی م، حسینی س ع. اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر بیان ژن‌های JNK و AP-1 بافت ریه در موش‌های مبتلا به سرطان ریه. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۴): ۴-۹. * رایانامه نویسنده مسئول: mehrzat.moghadasl@iaui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۱ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

پیش‌انشر

سرطان ریه عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سطح جهان است و میزان مرگ و میر مرتبط با آن در کشورهای مختلف بسیار متفاوت است (۱). اگر چه مواجهه با عوامل محیطی مانند سوخت‌های زیست توده، پنبه نسوز، آرسنیک و رادون، همگی از عوامل خطر مهم سرطان ریه محسوب می‌شوند، اما سیگار کشیدن شایع‌ترین عامل خطر این بیماری است (۲). بر اساس پژوهش‌ها، قرار گرفتن سلول‌ها در معرض دود تنباکو می‌تواند به آسیب DNA، بی‌ثباتی کروموزومی و تکثیر کنترل نشده سلولی منجر گردد (۳). بنزن (ای) پیرن یک ترکیب شیمیایی چند حلقه‌ای است که حدود ۲۰ تا ۷۰ درصد از ترکیبات دود تنباکو را تشکیل می‌دهد و به عنوان یکی از عوامل اصلی در بروز سرطان ریه شناخته می‌شود (۴). مطالعات نشان داده‌اند که مواجهه با بنزوپیرن منجر به القای استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی در سلول‌های اپیتلیال برونش و ماکروفاژها می‌شود (۵). فرآیند التهاب با فعال‌سازی مسیرهای مختلف از جمله پروتئین کیناز فعال شده با متیوزن (MAPK)، مبدل سیگنال فعال کننده رونویسی (STAT)، فاکتور هسته‌ای کاپا (NF- κ B)، مسیرهای Janus Kinase (JAK) آغاز می‌شود که این فعال‌سازی منجر به ترشح واسطه‌گرهای التهابی نظیر کموکاین‌ها، سایتوکین‌ها و به کارگیری سلول‌های التهابی و ایمنی می‌شود (۶). c-jun N-terminal kinases (JNK) یکی از حیاتی‌ترین پروتئین کینازهای فعال شده با متیوزن هستند که فرآیندهای مختلف سلولی از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز، اتوفاجی و التهاب را تنظیم می‌کند (۷). فعال‌سازی JNK ها منجر به فسفوریلاسیون فاکتورهای رونویسی مانند ATF-2، پروتئین فعال کننده ۱ (AP-1)، STAT3 می‌شود که در تنظیم سطح رونویسی ژن‌های عامل نقش دارند (۸). فاکتور رونویسی AP-1 که عمدتاً از دایمرهای Fos، Jun و ATF تشکیل شده است، بیان ژن‌ها را در پاسخ به طیف گسترده‌ای از محرک‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی تنظیم می‌کند. این محرک‌ها شامل سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، سیگنال‌های استرسی، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و همچنین محرک‌های انکوژنیک هستند (۹). تحقیقات جدید حاکی از آن است که تغییرات در مولکول‌های کلیدی و اختلال در مسیرهای سیگنال دهی، نقش تعیین کننده‌ای در پیشرفت سرطان ریه دارند (۱۰).

در این راستا فعالیت ورزشی یک راهکار غیر دارویی مؤثر برای مدیریت طیف وسیعی از بیماری‌ها شناخته می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند فعالیت سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و عملکرد سیستم ایمنی را تقویت و به مبارزه در برابر تومور کمک کند (۱۱). برای نمونه جی و همکاران (۲۰۲۲) نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی با شدت متوسط می‌تواند رشد تومور در ریه را به میزان قابل توجهی کاهش دهد و اثر درمانی بر سرطان ریه دارد (۱۲). همچنین در یک مطالعه مروری مشخص شده است که فعالیت بدنی با سرکوب استرس اکسیداتیو و کاهش نسبت سایتوکین‌های پیش التهابی به ضد التهابی آسیب ریه را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد (۱۳). همچنین بر اساس شواهد مستند در مطالعات مروری، فعالیت بدنی منظم علاوه بر پیشگیری از سرطان ریه، به طور قابل توجهی عوارض جانبی ناشی از درمان‌های سرطان را تعدیل کرده و بهبود کیفیت زندگی بیماران را تسهیل می‌کند (۱۴). با این حال، علی‌رغم مزایای اثبات شده و مقرون به صرفه بودن فعالیت بدنی و ورزش، نقش آنها در نظام‌های درمانی هنوز به اندازه کافی مورد توجه قرار نگرفته است (۱۵). از سوی دیگر، اگر چه داروهای ضدالتهابی مؤثر در دسترس هستند، اما یافتن عامل‌هایی با سمیت کمتر و مؤثرتر برای درمان بیماری‌های التهابی حاد و مزمن همچنان یک چالش محسوب می‌شود (۱۶).

ژل رویال محصول زنبور عسل تولید شده توسط غدد هیپوفارنکس و فک پایین زنبورهای کارگر است که از نظر شیمیایی از آب، پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، ویتامین‌ها، لیپیدها و سایر ترکیبات فعال زیستی تشکیل شده است و به عنوان یک محصول طبیعی کندویی در تحقیقات خواص درمانی متعددی از جمله اثرات ضد التهابی، ضد سرطانی و آنتی اکسیدانی این ماده را به اثبات رسانده‌اند (۱۷). به طور کلی با توجه به مطالب ذکر شده مبنی بر خواص ضد التهابی و درمانی ژل رویال از یک سو و تأثیر فعالیت بدنی به ویژه ورزش شنا در بهبود علائم سرطان، تقویت سیستم ایمنی، بهبود عملکرد ریوی، کاهش استرس و فشار مکانیکی بر مفاصل (ناشی از ماهیت کم فشار آن در مقایسه با تمریناتی مانند دویدن) (۱۸)، به نظر می‌رسد بررسی اثرات ترکیبی ورزش شنا و مصرف ژل رویال به عنوان یک راهکار درمانی نوین، حوزه‌ای بکر و کمتر مطالعه شده است که تاکنون مورد توجه پژوهشگران قرار نگرفته است؛ لذا در این پژوهش اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و مکمل ژل رویال بر بیان ژن‌های JNK و AP-1 بافت ریه در موش‌های مبتلا به سرطان ریه با بنزوپیرن مورد بررسی قرار گرفت.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش تجربی و از نوع بنیادی، ۳۶ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد Balb/c با سن ۸ تا ۱۰ هفته با وزن ۱۸ تا ۲۵ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات انستیتو پاستور تهران تهیه شد. پس از انتقال به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی مؤسسه آموزش عالی پیرانشهر شیراز، نمونه‌ها به مدت یک هفته درون قفس‌هایی از جنس پلی کربنات پوشیده شده با خاک اره در دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ درصد نگهداری شدند تا سازگاری با محیط آزمایشگاه شکل گیرد. در این مدت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی حفظ شد و آب و غذای ویژه جوندگان به طور آزادانه در اختیار آنها قرار گرفت. در هفته دوم، نمونه‌ها به صورت تصادفی به سه گروه کنترل سالم ($n=6$)، شم (تزریق نرمال سالین) ($n=6$) و آزمایش ($n=24$) تقسیم شدند. سپس موش‌های گروه آزمایش پس از القای سرطان، به چهار زیر گروه شامل سرطان ریه ($n=6$)، تمرین شنا ($n=6$)، ژل رویال ($n=6$) و تمرین + ژل رویال ($n=6$) تقسیم شدند. نگهداری حیوانات و کار با حیوانات بر اساس راهنمای اخلاقی پژوهش در حیوانات و مطابق با اصول استاندارد کار با حیوانات معاهده هلسینکی و با کد اخلاق IR.IAU.SHIRAZE.REC.1403.029 انجام شد.

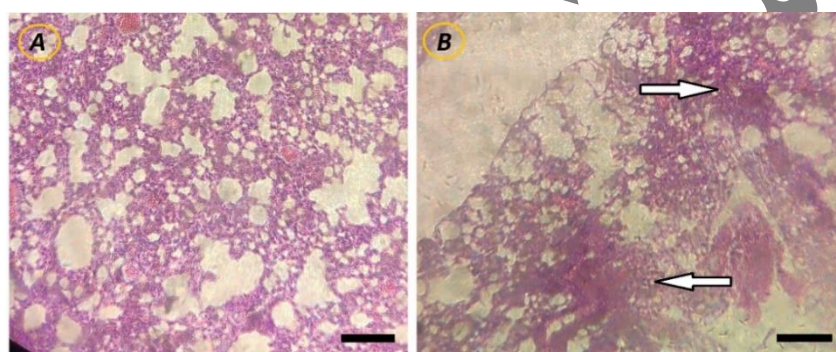
القاء سرطان ریه

در این پژوهش، القای سرطان ریه از طریق تزریق تک دوز ماده بنزوپیرن (ساخت شرکت سیگما آلد ریج آلمان) به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها انجام شد؛ بدین منظور، ابتدا ۷۲ میلی گرم بنزوپیرن در ۳/۶ میلی لیتر روغن ذرت حل شد. سپس، محلول حاصل به میزان ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به موش‌ها تزریق گردید (۱۹). به گروه شم حلال بنزوپیرن (روغن ذرت) با دوز و شرایط مشابه گروه‌های آزمایشی یک بار و به صورت درون صفاقی تزریق شد.

ارزیابی هیستوپاتولوژیک برای ارزیابی القاء سرطان

پیش از آغاز مرحله اصلی پژوهش، به منظور اطمینان از موفقیت آمیز بودن فرآیند القای سرطان ریه با بنزوپیرن، یک مطالعه مقدماتی (پایلوت) طراحی و اجرا شد. در این مرحله، چهار سر موش مورد آزمایش به عنوان گروه سرطان ریه با بنزوپیرن تحت

القاء قرار گرفتند و چهار موش دیگر به عنوان گروه کنترل (بدون دریافت بنزوپیرن) در نظر گرفته شدند. پس از گذشت ۱۴ روز از القای سرطان، تمامی موش‌های هر دو گروه بیهوش و نمونه برداری بافتی از ریه آنها انجام شد. نمونه‌های به دست آمده جهت بررسی هیستوپاتولوژیک به آزمایشگاه تخصصی ارسال شدند. نتایج بررسی‌های میکروسکوپی نشان دهنده تشکیل تومور در ریه موش‌های گروه القاء شده با بنزوپیرن بود. شکل ۱ نشان دهنده مقاطع پارافینی ریه موش به روش رنگ آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین در موش‌های سالم و تحت القاء سرطان ریه است. بافت ریه سالم در شکل A و بافت سرطانی در شکل B مشخص است. تصاویر به دست آمده با میکروسکوپ نوری Olympus ساخت ژاپن با بزرگنمایی $100\times$ مورد بررسی قرار گرفتند و نوارهای مقیاس نشان دهنده ۱ میلی‌متر است. علاوه بر این، طبق مشاهدات صورت گرفته موش‌های مبتلا به سرطان ریه در مقایسه با گروه کنترل، کاهش وزن قابل توجهی داشتند و رفتارهایی مانند کاهش اشتها و تمایل به قرارگیری در محیط‌های تاریک از خود نشان دادند. در مقابل، موش‌های گروه کنترل از نظر ظاهری حجم بدنی بزرگ‌تر و فعالیت بیشتری داشتند.



شکل ۱. ارزیابی هیستوپاتولوژیک القاء سرطان ریه. شکل A تصویر بافت ریه سالم و شکل B تصویر سلول‌های تومور سرطانی را نشان می‌دهد (نوک پیکان نشان دهنده تومور است).

با تأیید تشکیل تومور در مطالعه مقدماتی، اطمینان حاصل شد که پروتکل القای سرطان با بنزوپیرن پس از ۱۴ روز منجر به ایجاد تومور در ریه موش‌ها می‌شود. بر این اساس، پژوهش اصلی با استفاده از همین پروتکل و با حجم نمونه تعیین شده آغاز گردید. این مرحله مقدماتی نقش مهمی در بهینه‌سازی روش‌های آزمایشی و اطمینان از صحت مدل سرطان مورد استفاده در مطالعه داشت.

پروتکل تمرین

در این مطالعه، تمرینات شنا در استخر مخصوص حیوانات با ابعاد ۴۵ سانتی‌متر عرض، ۸۰ سانتی‌متر طول و به ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر که تا ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از آب با دمای 35 ± 1 درجه پر شده بود اجرا شد. قبل از اجرای پروتکل تمرینی موش‌ها به مدت ۱۰ روز با محیط آبی و فعالیت شنا آشنا شدند. سپس در مرحله اجرای تمرین که بر اساس مطالعات قبلی و با ایجاد اصلاحاتی طراحی شده بود، موش‌ها به مدت ۱۲ هفته، ۳ جلسه در هفته و به صورت یک روز در میان به تمرین پرداختند. مدت زمان انجام تمرینات از ۵ دقیقه در هفته اول به تدریج افزایش یافت و در هفته دوازدهم به ۳۸ دقیقه رسید. تمام جلسات تمرینی در ساعت ۹ تا ۱۲ صبح در زمان ثابتی از روز برگزار می‌شد. برای رعایت اصل اضافه بار، در هفته‌های اول تا چهارم

از هیچ وزنه‌ای استفاده نشد. در هفته پنجم تا هشتم، وزنه‌ای معادل ۲ درصد وزن بدن و در هفته‌های نهم تا دوازدهم، وزنه‌ای معادل ۵ درصد وزن بدن به دم موش‌ها متصل شد (۲۰). جزئیات برنامه تمرینی در جدول ارائه شده است.

جدول ۱. پروتکل ۱۲ هفته‌ای تمرین شنا در گروه‌های تمرین شنا و تمرین + ژل رویال

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
مدت زمان (دقیقه)	۵	۸	۱۱	۱۴	۱۷	۲۰	۲۳	۲۶	۲۹	۳۲	۳۵	۳۸
میزان اضافه بار (وزن وزنه)	بدون وزنه			۲ درصد وزن بدن			۵ درصد وزن بدن					

مکمل ژل رویال

در این پژوهش، ژل رویال مورد استفاده از جهاد دانشگاهی مرودشت تهیه شد. برای آماده سازی محلول، روزانه ۳۰ میلی گرم ژل رویال در ۱/۵ میلی لیتر نرمال سالین حل گردید. سپس، به حیوانات گروه های ژل رویال و تمرین + ژل رویال، مقدار ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از این محلول، به روش درون صفاقی و به صورت روزانه به مدت ۱۲ هفته تزریق شد. همچنین در طول دوره درمان، حلال ژل رویال (نرمال سالین) نیز با همان دوز و روش به گروه شم تجویز گردید (۲۱ و ۲۲).

نمونه برداری و اندازه گیری بیان ژن

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین موش‌ها با تزریق زیر صفاقی کتامین (۳۰-۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از اطمینان از بی هوشی (با عدم واکنش پا به تحریک لمسی)، ابتدا برشی در ناحیه قفسه سینه ایجاد شد و بافت ریه جدا گردید. سپس بافت ریه با سالین شستشو داده شد و در نیتروژن مایع فریز شد. نمونه‌ها تا زمان استخراج RNA در فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. برای بررسی بیان ژن AP-1 و JNK از روش Real-time PCR استفاده شد. در این روش ابتدا با استفاده از کیت ستونی استخراج RNA (FavorPrep™ Tissue Total RNA Kit) با کاتالوگ نامبر (FATRK 001) ساخت کشور تایوان و طبق دستورالعمل سازنده، RNA کل (total RNA) استخراج شد. جهت بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real-time PCR، تمام پرایمرها توسط نرم افزار Allele IDv7.8 طراحی شدند و ژن β -actin (ACTB) به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. مقادیر بیان ژن با استفاده از CT به دست آمده برای هر نمونه و فرمول کمی سازی روش $\Delta\Delta C_t$ (فرمول لیواک) به صورت نسبی محاسبه گردید. توالی پرایمرها در جدول ۲ ارائه شده است.

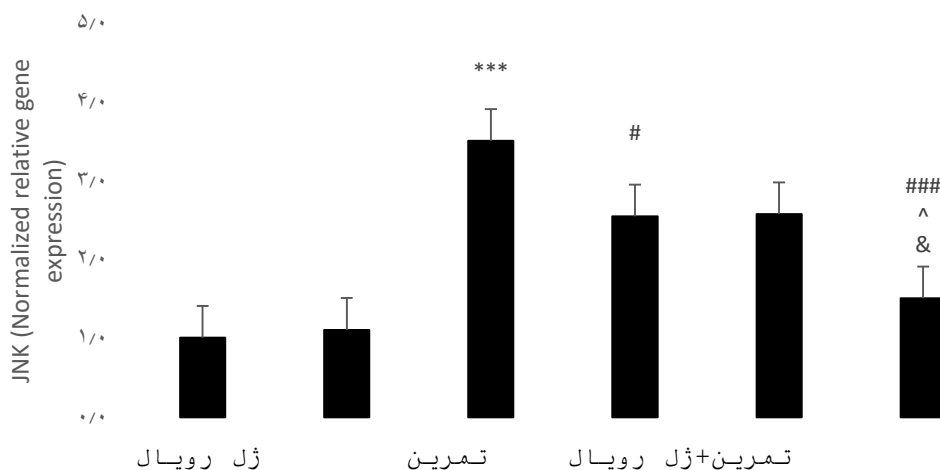
جدول ۲. ویژگی آغازگرهای بکار رفته

Genes	Primer Sequences
ACTB	Forward: 5'- CTGTCGAGTCGCGTCCACC -3'
	Reverse: 5'- ATTCCCACCATCACACCCTGG -3'
JNK	Forward: 5'- AAAGATCCCGGACAAGCAGT -3'
	Reverse: 5'- ATTGCTGCACCTGTGCTAAA -3'
AP-1	Forward: 5'- CCGAGTACTGAAGCCAAGGG -3'
	Reverse: 5'- GCAGTTTGTAAACCCCTCCCA -3'

تحلیل آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. مقایسه بیان ژن‌ها بین گروه‌های مختلف با تحلیل واریانس یک طرفه ارزیابی گردید و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف استفاده شد. همچنین برای بررسی اثر تعاملی تمرین و مکمل ژل رویال، از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی بهره گرفته شد. کلیه تحلیل‌های داده‌ها در محیط نرم افزار SPSS (نسخه ۲۲) انجام و سطح معنی‌داری $p < 0.05$ برای تمامی آنها در نظر گرفته شد.

نتایج

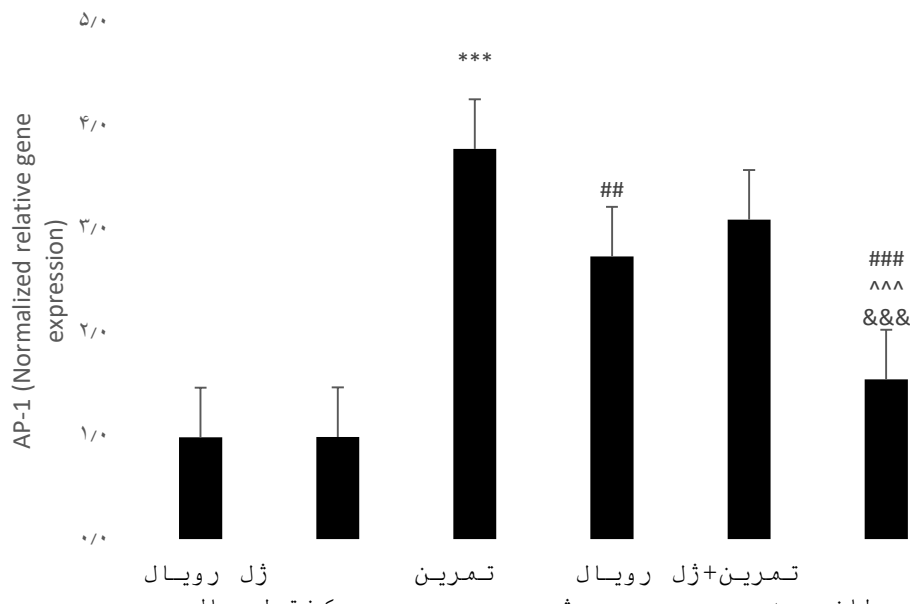
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر JNK در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی در گروه‌های تحقیق وجود دارد ($P=0.001$ و $F=21.38$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد مقادیر JNK در گروه‌های شم و کنترل سالم تفاوت معنی‌داری با هم ندارند ($P=0.99$). بیان ژن JNK هم در گروه شم و هم در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری بالاتر بود (به ترتیب $P=0.001$ و $P=0.001$). تفاوت معنی‌داری در گروه تمرین شنا در مقایسه با گروه سرطان ریه مشاهده نشد ($P=0.056$). با این حال بیان ژن در گروه‌های ژل رویال ($P=0.044$) و تمرین + ژل رویال ($P=0.001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه سرطان ریه بود. بیان ژن این پروتئین در گروه تمرین + ژل رویال به طور معنی‌داری کمتر از گروه ژل رویال ($P=0.02$) و گروه تمرین شنا ($P=0.017$) بود. علاوه بر این برای بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر نتایج آزمون آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد ژل رویال ($P=0.001$ ، $F=8.88$ و اندازه اثر 0.37) و تمرین شنا ($P=0.001$ ، $F=28.67$ و اندازه اثر 0.48) اثر معنی‌داری بر کاهش JNK در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به سرطان ریه دارند؛ اما تعامل تمرین شنا و مکمل ژل رویال بر کاهش مقادیر JNK معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0.86$ ، $F=0.14$ و اندازه اثر 0.09) (شکل ۲).



شکل ۲. مقادیر JNK در بافت ریه موش های آزمایشگاهی مبتلا به سرطان

*** (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم و شم؛ ### (P=0/001) و # (P=0/044) کاهش معنی دار نسبت به گروه سرطان ریه ؛ ^
(P=0/02) کاهش معنی دار نسبت به گروه ژل رویال؛ & (P=0/017) کاهش معنی دار نسبت به گروه تمرین

علاوه بر این نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تفاوت معنی داری در مقادیر بیان ژن AP-1 بافت ریه در گروه های مختلف وجود دارد (P=0/001 و F=48/67). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد تفاوت معنی داری بین گروه های شم و کنترل سالم (P=0/99) و بین گروه تمرین شنا و گروه سرطان ریه مشاهده نشد (P=0/18). بیان ژن AP-1 هم در گروه شم و هم در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سرطان ریه به طور معنی داری بالاتر بود (به ترتیب P=0/001 و P=0/001). با این حال بیان ژن AP-1 در گروه های ژل رویال (P=0/007) و تمرین + ژل رویال (P=0/001) به طور معنی داری کمتر از گروه سرطان ریه بود. بیان ژن این پروتئین در گروه تمرین شنا+ ژل رویال به طور معنی داری کمتر از گروه ژل رویال (P=0/001) و تمرین شنا (P=0/001) به تنهایی بود. در خصوص بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر، نتایج آزمون آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد ژل رویال (P=0/001، F=18/26 و اندازه اثر 0/54) و تمرین شنا (P=0/001، F=33/28 و اندازه اثر 0/52) اثر معنی داری بر کاهش بیان ژن AP-1 در بافت ریه موش های مبتلا به سرطان ریه دارند اما تعامل تمرین شنا و مکمل ژل رویال بر کاهش بیان ژن AP-1 معنی دار نمی باشد (P=0/42، F=0/87 و اندازه اثر 0/055) (شکل ۳).



شکل ۳. مقادیر AP-1 در بافت ریه موش های آزمایشگاهی در گروه های تحقیق

*** (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم و شم ؛ ### (P=0/001)، ## (P=0/007) کاهش معنی دار نسبت به گروه سرطان ریه ؛ ^^^ (P=0/001) کاهش معنی دار نسبت به گروه ژل رویال؛ &&& (P=0/001) کاهش معنی دار نسبت به گروه تمرین

بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر بیان ژن AP-1 و JNK در بافت ریه موش های مبتلا به سرطان ریه با بنزوپیرن اجرا شد. یافته های این پژوهش نشان داد که سرطان ریه بیان ژن AP-1 و JNK در بافت ریه را به طور معنی داری افزایش می دهد. همراستا با نتایج مطالعه حاضر، مطالعات اخیر عنوان کرده اند که افزایش سطوح JNK و AP-1 در پاتولوژی سرطان ریه نقشی کلیدی ایفا می کند. رویز و همکاران (۲۰۲۱) افزایش AP-1 (۲۳) و لی و همکاران (۲۰۲۵) و کوی و همکاران (۲۰۲۰) افزایش JNK را در نمونه های مبتلا به سرطان ریه گزارش کرده اند (۲۴ و ۲۵). JNK ها قدیمی ترین و از نظر تکاملی پایدارترین خانواده در میان MAPK ها محسوب می شوند و نقش اساسی در تنظیم پاسخ به استرس، آپوپتوز سلولی و پاسخ التهابی ایفا می کنند (۷ و ۸). فعال سازی JNK ها منجر به فسفوریلاسیون فاکتورهای رونویسی مانند AP-1، ATF2، CREB، STAT3 که در تنظیم سطح رونویسی ژنهای عامل نقش دارند می شود (۸). فاکتور رونویسی AP-1 طیف گسترده ای از فرآیندهای سلولی از تکثیر سلول و بقای سلولی تا تشکیل و پیشرفت تومور، تمایز و آپوپتوز را تنظیم می کند (۲۶). فعالیت غیرطبیعی فاکتور رونویسی AP-1 در پاتوژنز چندین بیماری، به ویژه سرطان ها و اختلالات التهابی نقش کلیدی دارد (۲۷). از طرف دیگر برخی از پروتئین های Jun و Fos (پروتئین های تشکیل دهنده AP-1) نه تنها فاقد خاصیت تومورژن هستند بلکه می توانند اثرات مهار بر تومورزایی داشته باشند (۲۸). بنابراین، فاکتور رونویسی AP-1 دارای عملکرد دوگانه است که می تواند هم به عنوان یک ضد انکوژن (از طریق القای آپوپتوز) و هم به عنوان یک انکوژن (با تقویت بقای سلولی) عمل کند (۲۷).

همچنین یافته های این مطالعه نشان داد که یک دوره تمرین شنا تأثیر معنی داری بر بیان ژن AP-1 و JNK در بافت ریه موش ها نسبت به گروه سرطان ریه نداشته است. بر اساس اطلاعات ما، تا کنون پیشینه ای به بررسی نقش تمرین و فعالیت ورزشی بر بیان ژن AP-1 و JNK در بافت ریه نپرداخته است و این نخستین مطالعه ای است که تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان

ژنها در بافت ریه مورد بررسی قرار می‌دهد. با وجود این در برخی از پژوهش‌ها اثر فعالیت ورزشی بر JNK و AP-1 در بافت عضله، قلب و کبد مورد بررسی قرار گرفته است. همراستا با نتایج مطالعه حاضر، احمدی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که تمرینات ورزشی تناوبی بی‌هوای همراه با مصرف کوثرسین می‌تواند با کاهش بیان ژنهای JNK و ERK باعث کاهش فعال شدن کمپلکس JNK و ERK و در نتیجه کاهش مرگ سلولی از طریق آپوپتوز شود (۲۹). کوهپایه و همکاران (۲۰۲۱) و داوری و همکاران (۲۰۲۲) در دو مطالعه جداگانه تأثیر تمرینات ورزشی تداومی و تناوبی همراه با مصرف کروسین را بر بیان ژن AP-1 در بافت‌های مختلف موش‌های چاق و دیابتی بررسی کردند که این نتایج نیز نشان داد ترکیب تمرینات ورزشی و کروسین منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن AP-1 می‌گردد (۳۰ و ۳۱). با این حال پارکر و همکاران (۲۰۱۷) تأثیر شدت تمرین بر مسیرهای سیگنال‌دهی کینازهای استرس در عضلات اسکلتی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق آنها نشان داد که تمرین باعث افزایش فسفوریلاسیون JNK، P38 و MAPK عضله می‌شود (۳۲). به نظر می‌رسد تفاوت در بافت مورد بررسی، پروتکل تمرینی اعمال شده و ویژگی‌های نمونه‌های مورد مطالعه، از دلایل اختلاف مشاهده شده در نتایج پژوهش حاضر و مطالعه پارکر و همکاران (۲۰۱۷) باشد. فعالیت AP-1 تحت تأثیر فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها، هورمون‌های پلی‌پپتیدی، انتقال دهنده‌های عصبی، عفونت‌های ویروسی و باکتریایی و استرس شیمیایی و فیزیکی است. این محرک‌ها باعث فعال شدن مسیر MAPK می‌شود (۲۷). با این حال، MAPK مولکولی است که می‌تواند نقش کلیدی در میانجی‌گری تمامی اثرات ضد التهابی مثبت ناشی از فعالیت بدنی ایفا کند. این آنزیم حسگر سوخت که در انقباض عضلات اسکلتی فعال می‌شود، مسیرهای تولید انرژی مانند گلیکولیز، اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می‌کند و فرآیندهای مصرف کننده انرژی مانند بیوسنتز پروتئین و لیپید را کاهش می‌دهد. سیگنال‌دهی MAPK با واسطه فعالیت بدنی یک هدف دو گانه را انجام می‌دهد: متابولیسم انرژی را فعال می‌کند و می‌تواند به طور غیر مستقیم پاسخ التهابی ناشی از NF- κ B مرتبط با استرس مزمن را مهار کند، به همین ترتیب در سندرم متابولیک و التهابی و همچنین دیابت نوع ۲ و چاقی و سرطان رخ می‌دهد (۳۳). فعالیت بدنی، التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو را در حالت فیزیولوژیکی و برخی شرایط پاتولوژیکی ریه (مانند سرطان ریه و یا فیروز کیستیک) کاهش می‌دهد و با القای مکانیسم‌های مولکولی (نظیر افزایش IL-10 و مهار NF- κ B) بر واسطه‌های ضد التهابی تأثیر می‌گذارد (۳۳). تحقیقات محققین نشان می‌دهد فعالیت بدنی منظم با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن، استرس اکسیداتیو را کاهش داده (۱۳) و از طریق تنظیم P53 و کاهش استرس سلولی، فعال سازی JNK را مهار می‌کند (۳۴ و ۳۵). این مهار JNK ناشی از تمرین، می‌تواند نقش محافظتی در برابر بیماری‌های التهابی ریه و اختلالات مرتبط با استرس اکسیداتیو ایفا کند (۱۳). همچنین مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات هوای منظم و طولانی مدت، به طور موثری بیان گیرنده شبه تول ۴ (TLR4) را در سلول‌های ایمنی کاهش می‌دهد. این فرآیند، فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ پایین دست MAPK (شامل JNK و P38) را کاهش داده و با مهار این مسیرها، فعالیت فاکتور رونویسی AP-1 نیز کاسته می‌شود. در نتیجه سطح سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین-۱ β (IL-1 β)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-۶ (IL-6) را کم می‌کند (۳۶).

لذا در این پژوهش‌ها هر عاملی مانند تغذیه، فعالیت و تمرین ورزشی که منجر به کاهش بیان JNK و AP-1 شود به عنوان عاملی مثبت در تقویت سیستم آنتی اکسیدانی معرفی شده که می‌تواند مقاومت سلول را در برابر استرس اکسایشی ناشی از محرک‌هایی مانند دود سیگار افزایش دهد (۳۷). تناقض در نتایج و پاسخ متفاوت JNK و AP-1 به فعالیت بدنی ممکن است به نوع استرس سلولی القاء شده در طول تمرین یا ماهیت متناوب ورزشی در مقابل ماهیت مزمن بیماری با شدت و طول دوره تمرین باشد لذا نقش JNK و AP-1 در بافت‌های قلب، عضله و کبد مورد بررسی قرار گرفته است اما در زمینه JNK و AP-1 در بافت ریه اطلاعاتی وجود ندارد و به دلیل کمبود اطلاعات نتیجه‌گیری در این زمینه دشوار است.

همچنین نتایج نشان داد استفاده از ژل رویال منجر به کاهش JNK و AP-1 در موش‌های مبتلا به سرطان ریه شده است. ژل رویال ماده سفید و ژلاتینی است که توسط زنبورهای کارگر جوان ترشح می‌شود و به عنوان غذای انحصاری ملکه زنبور عمل

شناخته می‌شود. این ترکیب با دارا بودن پروتئین های اصلی (MRJPs)، اسیدهای چرب (نظیر 10-HDA) و ویتامین‌ها، نقش‌های بیولوژیکی برجسته‌ای شامل خواص ضد سرطانی، خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد. گزارش شده است که ژل رویال به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی عمل نموده و موجب مهار تولید رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید و هیدروکسیل می‌شود (۱۷). سرکوب، تکثیر سلول‌های بدخیم، تحریک آپوپتوز، تنظیم فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی اتوفازی و سرکوب چرخه سلولی تنها تعدادی از مکانیسم‌هایی هستند که از طریق آن فلاونوئیدهای ژل رویال اثرات ضدسرطانی خود را نشان می‌دهد (۳۸ و ۳۹). در همین رابطه لین و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که اسید ۱۰-هیدروکسی-۲-دکنوئیک (10-HDA) که یکی از ترکیبات اصلی ژل رویال است با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی ریه A549 و ایجاد توقف در چرخه سلولی، اثرات ضد سرطانی خود را اعمال می‌کند (۴۰). در مطالعه دیگر، یو و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که ژل رویال با مهار فسفوریلاسیون JNK، IKK α و P38 قادر به تعدیل پاسخ التهابی در سلول‌های میکروگلیال است (۴۱). همسو با این یافته‌ها، نتایج پژوهش حاضر نشان داد پس از اعمال اثرات کارسینوژنی بنزوپیرن، ژل رویال با کاهش JNK و AP-1 اثرات ضد التهابی خود را اعمال کرد بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده ممکن است ژل رویال یک غذای عملکردی امیدوارکننده برای به تأخیر انداختن پیشرفت التهاب باشد.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر، بهبود کاهش بیان ژن JNK و AP-1 در گروه تمرین + ژل رویال نسبت به گروه سرطان ریه بود. در مورد ترکیب تمرین ورزشی و مکمل ژل رویال بر JNK و AP-1 پژوهشی یافت نشد اما در مطالعه‌ای اوچینی‌کوف و همکاران (۲۰۲۲) گزارش دادند شناگرانی که مکمل ژل رویال با دوز ۴۰۰ میلی گرم به مدت ۱۰ روز دریافت کردند، پتانسیل کاهش استرس اکسیداتیو و تسریع ریکاوری پس از تمرین را داشتند (۴۲). در مطالعه حاضر نشان داده شد که در گروه تمرین + مکمل ژل رویال بیان ژن JNK و AP-1 به طور معنی‌داری کمتر از گروه تمرین و ژل رویال به تنهایی بود بنابراین به نظر می‌رسد استفاده هم زمان از فعالیت شنا و ژل رویال از مسیرهای جداگانه‌ای می‌توانند بر کاهش JNK و AP-1 در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه تأثیر بگذارند و منجر به بهبود بیشتر عوامل التهابی شوند.

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر مؤید این است که ۱۲ هفته تمرین شنا در ترکیب با ژل رویال می‌تواند بیان ژن JNK و AP-1 را در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه کاهش دهد. این نتایج پیشنهاد می‌کند تمرین شنا و ژل رویال احتمالاً می‌تواند اثر مهاری بر بیان این ژن‌ها داشته باشد. در نهایت مطالعه حاضر نشان داد که ژل رویال با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به همراه ۱۲ هفته تمرین شنا اثرات محافظتی بهتری بر روی سلامت و عملکرد بافت ریه خواهد داشت؛ با این حال، برای تعمیم نتایج به جوامع انسانی به مطالعات بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

نتایج پژوهش حاضر مربوط به رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی می‌باشد که با حمایت و تأیید دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز اجرا شده است. از همه افرادی که در پیشبرد پژوهش حاضر با پژوهشگران همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر می‌گردد.

حامی/ حامیان مالی

پژوهش حاضر برگرفته از نتایج رساله دکتری بوده که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

مقاله برگرفته از رساله دکتری دانشجو بوده و همه نویسندگان در مراحل پژوهش مشارکت داشته‌اند.

1. Li C, Lei S, Ding L, Xu Y, Wu X, Wang H, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(13):1583-1590
2. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nature reviews Clinical oncology*. 2-23;20(9):624-639
3. Doukas SG, Vageli DP, Lazopoulos G, Spandidos DA, Sasaki CT, Tsatsakis A. The Effect of NNK, A tobacco smoke carcinogen, on the miRNA and mismatch DNA repair expression profiles in lung and head and neck squamous cancer cells. *Cells*. 2023;9(4):1031.
4. Hu X, Geetha RV, Surapaneni KM, Veeraraghavan VP, Chinnathambi A, Alahmadi TA, et al. Lung cancer induced by Benzo(A)Pyrene: ChemoProtective effect of sinapic acid in swiss albino mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(12):7125–7133.
5. Shi H, Liu J, Gao H. Benzo (α) pyrene induces oxidative stress and inflammation in human vascular endothelial cells through AhR and NF- κ B pathways. *Microvascular Research*. 2021;137:104179.
6. El-Seedi HR, Eid N, Abd El-Wahed AA, Rateb ME, Afifi HS, Algethami AF, et al. Honey bee products: Preclinical and clinical studies of their anti-inflammatory and immunomodulatory properties. *Frontiers in Nutrition*. 2022;8:761267.
7. Chen J, Ye C, Wan C, Li G, Peng L, Peng Y, et al. The roles of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in infectious diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9640.
8. Qu F, Xu W, Deng Z, Xie Y, Tang J, Chen Z, et al. Fish c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway is involved in bacterial MDP-induced intestinal inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:459.
9. Song D, Lian Y, Zhang L. The potential of activator protein 1 (AP-1) in cancer targeted therapy. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1224892.
10. Barzegari A, Mirdar S. Effect of 12-week submaximal swimming training in rats exposed to tobacco- derived nitrosamine ketone. *Caspian Journal of International Medicine*. 2018;9(2):158-163.
11. Luo Z, Wan R, Liu S, Feng X, Peng Z, Wang Q, et al. Mechanisms of exercise in the treatment of lung cancer - a mini-review. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1244764.
12. Ge Z, Wu S, Qi Z, Ding S. Compared with high-intensity interval exercise, moderate intensity constant load exercise is more effective in curbing the growth and metastasis of lung cancer. *Journal of Cancer*. 2022;13(5):1468.
13. Gholamnezhad Z, Safarian B, Esparham A, Mirzaei M, Esmaeilzadeh M, Boskabady MH. The modulatory effects of exercise on lipopolysaccharide-induced lung inflammation and injury: A systemic review. *Life Sciences*. 2022;293:120306.
14. Feng Y, Feng X, Wan R, Luo Z, Qu L, Wang Q. Impact of exercise on cancer: mechanistic perspectives and new insights. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1474770.
15. Silva FCD, Iop RDR, Andrade A, Costa VP, Gutierrez Filho PJB, Silva RD. Effects of physical exercise on the expression of microRNAs: A systematic review. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2020;34(1):270-280.
16. Gasparrini M, Afrin S, Forbes-Hernández TY, Cianciosi D, Reboredo-Rodriguez P, Amici A, et al. Protective effects of Manuka honey on LPS-treated RAW 264.7 macrophages. Part 2: Control of oxidative stress induced damage, increase of antioxidant enzyme activities and attenuation of inflammation. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2018;120:578-587.
17. Botezan S, Baci GM, Bagameri L, Paşca C, Dezmirean DS. Current status of the bioactive properties of royal jelly: A comprehensive review with a focus on its anticancer, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2023;28(3):1510.
18. Sumartana IM, Setiaji Y. The physical and mental health benefits of swimming: Enhancing fitness, relaxation, endurance, and overall well-being. *Journal of Interdisciplinary and Multidisciplinary Studies*. 2025;1(2):88-100.
19. Abekova A, Islamov R. ChemoProtective effects of new iodine coordinated compound in benzo [a] pyrene-induced lung cancer in BALB/c mice. In *BIO Web of Conferences*. 2024; 100:3001.
20. Mirdar Harijani S, Musavi N. The effect of 12 weeks of submaximal swimming training on immunoreactivity of Ras and Raf-1 in lung epithelial cells of Wistar rats exposed to carcinogen NN. *Research in Sport Medicine and Technology*. 2020;18(19):113-126.
21. Mohammadi H, Mohammadian B, Najafzadeh Varzi H, Shahriari A. Evaluation of the effect of royal jelly on histopathological and biochemical changes in the lungs of rats following arsenic trioxide toxicity. *Iranian Veterinary Journal*. 2024;20(2):92-101.

22. Shirzad M, Kordyazdi R, Shahinfard N, Nikokar M. Does royal jelly affect tumor cells?. *Journal of HerbMed Pharmacology*. 2013;2(2):45-48.
23. Ruiz EJ, Lan L, Diefenbacher ME, Riising EM, Da Costa C, Chakraborty A, et al. JunD, not c-Jun, is the AP-1 transcription factor required for Ras-induced lung cancer. *JCI Insight*. 2021;6(13):e124985.
24. Li C, Syed MU, Nimbalkar A, Shen Y, Vieira MD, Fraser C, et al. LKB1 regulates JNK-dependent stress signaling and apoptotic dependency of KRAS-mutant lung cancers. *Nature Communications*. 2025;16(1):4112
25. Cui L, Yang G, Ye J, Yao Y, Lu G, Chen J, et al. Dioscin elicits anti-tumour immunity by inhibiting macrophage M2 polarization via JNK and STAT3 pathways in lung cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(16):9217-9230.
26. Atsaves V, Leventaki V, Rassidakis GZ, Claret FX. AP-1 transcription factors as regulators of immune responses in cancer. *Cancers*. 2019;11(7):1037.
27. Bhosale PB, Kim HH, Abusaliya A, Vetrivel P, Ha SE, Park M. et al. Structural and functional properties of activator protein-1 in cancer and inflammation. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;9797929.
28. Brennan A, Leech JT, Kad NM, Mason JM. Selective antagonism of cJun for cancer therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* . 2020;39(1):184.
29. Ahmadi S, Taghian F. The Effect of eight weeks of intermittent training with quercetin encapsulated nanoparticles on JNK and ERK apoptosis regulators in the rat model of myocardial infarction. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021;23(2):133-142.
30. Kouhpayeh Z, Farsi S, Hoseini A, Fathi I. The effect of continuous and interval exercise with Crocin on the expression of AP-1 and NF- κ B gene in the heart tissue of obese male Wistar rats. *Journal of Applied Exercise Physiology*, 2021;17(33):161-171.
31. Davari F, Alimanesh Z, Salehi O, Hosseini SA. Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2022; 128(5):1215-1220.
32. Parker L, Trewin A, Levinger I, Shaw CS, Stepto NK. The effect of exercise-intensity on skeletal muscle stress kinase and insulin protein signaling. *PloS One*. 2017;12(2):e0171613.
33. Messina G, Tartaglia N, Ambrosi A, Porro C, Campanozzi A, Valenzano A, et al. The beneficial effects of physical activity in lung cancer prevention and/or treatment. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022;12(6):782.
34. Cui N, Li H, Dun Y, Ripley-Gonzalez JW, You B, Li D, et al. Exercise inhibits JNK pathway activation and lipotoxicity via macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:961231.
35. De Matos MA, de Oliveira Ottone V, Duarte TC, da Matta Sampaio PF, Costa KB, Fonseca CA, et al. Exercise reduces cellular stress related to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Stress and Chaperones*. 2014;19(2):263-270.
36. Chen CW, Kuo YC, How CK, Juan CC. Long-term aerobic exercise training-induced anti-inflammatory response and mechanisms: Focusing on the toll-like receptor 4 signaling pathway. *The Chinese Journal of Physiology*. 2020;63(6):250-255.
37. Son ES, Park JW, Kim YJ, Jeong SH, Hong JH, Kim SH, Kyung SY. Effects of antioxidants on oxidative stress and inflammatory responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter and cigarette smoke extract. *Toxicology in Vitro*. 2020;67:104883.
38. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*. 2020;12(2):457.
39. Albalawi AE, Althobaiti NA, Alrdahe SS, Alhasani RH, Alaryani FS, Mowyna MN. Antitumor activity of royal jelly and its cellular mechanisms against ehrlich solid tumor in mice. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):7233997.
40. Lin XM, Liu SB, Luo YH, Xu WT, Zhang Y, Zhang T, et al. 10-HDA Induces ROS-Mediated Apoptosis in A549 Human Lung Cancer Cells by Regulating the MAPK, STAT3, NF- κ B, and TGF- β 1 Signaling Pathways. *BioMed Research International*.. 2020;2020:3042636.
41. You MM, Chen YF, Pan YM, Liu YC, Tu J, Wang K, Hu FL. Royal jelly attenuates LPS-induced inflammation in BV-2 microglial cells through modulating NF- κ B and p38/JNK signaling pathways. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018(1):7834381.
42. Ovchinnikov AN, Paoli A, Seleznev VV, Deryugina AV. Royal jelly plus coenzyme Q10 supplementation improves high-intensity interval exercise performance via changes in plasmatic and salivary biomarkers of oxidative stress and muscle damage in swimmers: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2022;19(1):239-257.