

Original Article

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

Hossein Rasoulizadeh¹, 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

Abstract

Background and Purpose: Lung cancer is one of the most important causes of global mortality and oxidative stress and inflammatory factors play an important role in its occurrence and development. Probably regular exercise along with taking anti-inflammatory supplements can be effective in improving lung cancer through reducing oxidative stress and inflammatory factors, though, this is not well known and needs to be further investigated. Therefore, we aimed to investigate the effect of 12 weeks of 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 (age, 8 to 10 weeks; weight, 18 to 25 g) were randomly assigned to 6 groups: healthy control (n=6), sham (n=6), and experimental (n=24). Thereafter, cancer was induced by injection of 100 mg/kg body weight of benzopyrene, and the mice in the experimental group were divided into four subgroups of control with 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. Forty-eight hours after the last training session, JNK and AP-1 gene expression were measured using Real-Time PCR. 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: Data analyses revealed that the expression of JNK and AP-1 genes 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 control cancer group ($p=0.044$, $p=0.007$, respectively), no significant differences were observed in the expression of these two genes between swimming training group and control 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 control cancer group (both $p=0.001$).

* Corresponding Author's E-mail: 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/>.

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 either of these interventions in mice with lung cancer. To generalize the results to human, further studies on human subjects are warranted.

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

How to cite this article: Rasoulizadeh H, Moghadasi M, Hosseini SA. The effects of 12 weeks of swimming training and royal jelly consumption on the expression of JNK and AP-1 genes in mice with lung cancer. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(4):103-118.

اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و دریافت 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 شیراز، 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 مرگ‌ومیر جهانی در حوزه سلامت عمومی است. فشار اکسایشی و عوامل التهابی نقش مهمی در بروز و توسعه سرطان ریه دارند. گمان می‌رود فعالیت ورزشی همراه با دریافت مکمل‌های ضد التهابی بتواند با کاهش فشار اکسایشی و عوامل التهابی در بهبود سرطان ریه مؤثر باشد، هرچند این موضوع به‌درستی مشخص نیست. از این‌رو، این پژوهش با هدف بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و دریافت ژل رویال بر بیان ژن‌های JNK و پروتئین فعال‌کننده ۱ (AP-1) در موش‌های مبتلا به سرطان ریه با بنزوپیرن انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی و بنیادی، ۳۶ سر موش نر نژاد Balb/c با سن هشت تا ۱۰ هفته و وزن ۱۸ تا ۲۵ گرم به‌طور تصادفی به شش گروه کنترل سالم ($n=6$)، شم ($n=6$) و آزمایش ($n=24$) تقسیم شدند. سپس موش‌های گروه آزمایش پس از القای سرطان با تزریق ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بنزوپیرن، به چهار زیرگروه شامل سرطان ریه ($n=6$)، تمرین شنا ($n=6$)، ژل رویال ($n=6$) و تمرین + ژل رویال ($n=6$) تقسیم شدند. تمرین شنا به‌صورت پیش‌رونده، سه بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته اجرا شد. روزانه به مدت ۱۲ هفته به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۱۰۰ میلی‌گرم ژل رویال به‌صورت داخل‌صفاقی 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 سنجیده شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی و آزمون آماری تحلیل واریانس دوراهه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: یافته‌های این پژوهش نشان داد بیان ژن‌های JNK و AP-1 در بافت ریه موش‌های گروه سرطان ریه نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت ($P=0/001$). همچنین یافته‌ها نشان داد اگرچه دریافت ژل رویال موجب کاهش بیان ژن JNK و AP-1 در مقایسه با گروه سرطان ریه می‌شود (به ترتیب $P=0/044$ و $P=0/007$)، اما تفاوت بیان این دو ژن در گروه تمرین شنا نسبت به گروه سرطان ریه معنادار نبود (به ترتیب $P=0/056$ و $P=0/118$). روی هم رفته یافته‌ها 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 یافته‌های این پژوهش گمان می‌رود تمرین شنا در کنار دریافت ژل رویال، تأثیرات مهاری و محافظتی بیشتری در بیان ژن‌های JNK و AP-1 بافت ریه در مقایسه با هر کدام از این مداخله‌گرها به‌تنهایی در نمونه‌های مبتلا به سرطان ریه دارد. برای تعمیم نتایج به نمونه‌های انسانی نیازمند پژوهش‌های بیشتری به‌ویژه از نوع کاربردی است.

* رایانامه نویسنده مسئول: mehrzad.moghadasi@iau.ac.ir

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 دریافت 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): ۱۰۳-۱۱۸.

مقدمه

AP-1 که بیشتر از دیمرهاي Fos، Jun و ATF تشکیل شده است، بیان ژن‌ها را در پاسخ به دامنه گسترده‌ای از محرک‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی تنظیم می‌کند. این محرک‌ها شامل سایتوکین‌ها، عوامل رشد، پیام‌های تنش‌زا، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و همچنین محرک‌های انکوژنیک هستند (۹). یافته‌های پژوهشی تازه نشان می‌دهد که تغییرات در مولکول‌های کلیدی و اختلال در مسیرهای پیام‌دهی، نقش تعیین‌کننده‌ای در پیشرفت سرطان ریه دارند (۱۰).

در این زمینه فعالیت ورزشی راهکار غیردارویی مؤثر برای مهار و درمان دامنه وسیعی از بیماری‌ها شناخته می‌شود. یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که فعالیت بدنی می‌تواند فعالیت سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و عملکرد دستگاه ایمنی را تقویت و به مبارزه در برابر تومور کمک کند (۱۱). برای نمونه جی و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت متوسط می‌تواند رشد تومور در ریه را به‌طور چشمگیری کاهش دهد و اثر درمانی بر سرطان ریه دارد (۱۲). همچنین در یک بررسی مروری مشخص شده است که فعالیت بدنی با سرکوب فشار اکسایشی و کاهش نسبت سایتوکین‌های پیش‌التهابی به ضدالتهابی آسیب ریه را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد (۱۳). همچنین بر اساس یافته‌های مستند در پژوهش‌های مروری، فعالیت بدنی منظم افزون بر پیشگیری از سرطان ریه، به‌طور چشمگیری عوارض جانبی ناشی از درمان‌های سرطان را تعدیل کرده و بهبود کیفیت زندگی بیماران را تسهیل می‌کند (۱۴). با این همه سودمندی‌های اثبات‌شده و مقرون‌به‌صرفه بودن فعالیت بدنی و ورزش، نقش آنها در نظام‌های درمانی هنوز به اندازه کافی مورد توجه قرار نگرفته است (۱۵). از سوی دیگر، اگرچه داروهای ضدالتهابی مؤثر در دسترس‌اند،

سرطان ریه عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در جهان است و میزان مرگ‌ومیر وابسته به آن در کشورهای مختلف بسیار متفاوت است (۱). اگرچه مواجهه با عوامل محیطی مانند سوخت‌های زیست‌توده، پنبه نسوز، آرسنیک و رادون، همگی از عوامل خطر مهم سرطان ریه به‌شمار می‌روند، 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 کنترل‌نشده سلولی منجر شود (۳). بنزن (ای) پیرن یک ترکیب شیمیایی چندحلقه‌ای است که حدود ۲۰ تا ۷۰ درصد از ترکیبات دود تنباکو را تشکیل می‌دهد و یکی از عوامل اصلی در بروز سرطان ریه شناخته می‌شود (۴). یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که مواجهه با بنزوپیرن به القای فشار اکسایشی و پاسخ التهابی در سلول‌های اپیتلیال برونش و ماکروفاژها منجر می‌شود (۵). فرایند التهاب با فعال‌سازی مسیرهای مختلف از جمله پروتئین کیناز فعال‌شده با متیوزن (MAPK)، مبدل پیام فعال‌کننده رونویسی (STAT)، عامل هسته‌ای کاپا (NF-κB) و مسیرهای Janus Kinase (JAK) آغاز می‌شود که این فعال‌سازی به ترشح واسطه‌گرهای التهابی مانند کموکاین‌ها، سایتوکین‌ها و به‌کارگیری سلول‌های التهابی و ایمنی منجر می‌شود (۶). c-jun N-terminal kinases (JNK) یکی از حیاتی‌ترین پروتئین‌کینازهای فعال‌شده با متیوزن هستند که فرایندهای مختلف سلولی از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز، اتوفاجی و التهاب را تنظیم می‌کند (۷). فعال‌سازی JNK ها به فسفوریلاسیون عوامل رونویسی مانند ATF-2، پروتئین فعال‌کننده ۱ (AP-1)، STAT3 منجر می‌شود که در تنظیم سطح رونویسی ژن‌های عامل نقش دارند (۸). عامل رونویسی

اما یافتن عامل‌هایی با سمیت کمتر و مؤثرتر برای درمان بیماری‌های التهابی حاد و مزمن همچنان یک چالش به‌شمار می‌رود (۱۶).

ژل رویال فراورده زنبور عسل تولیدشده توسط غدد هیپوفارنکس و فک پایین زنبورهای کارگر است که از دید شیمیایی از آب، پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، ویتامین‌ها، لیپیدها و سایر ترکیبات فعال زیستی تشکیل شده است و به‌عنوان یک فراورده طبیعی کندویی در پژوهش‌های انجام‌شده خواص درمانی فراوانی از جمله تأثیرات ضدالتهابی، ضدسرطانی و ضداکسایشی این ماده را به اثبات رسانده‌اند (۱۷). روی‌هم‌رفته با توجه به نکته‌های یادشده مبنی بر خواص ضدالتهابی و درمانی ژل رویال از یک سو و تأثیر فعالیت بدنی به‌ویژه ورزش شنا در بهبود علائم سرطان، تقویت دستگاه ایمنی، بهبود عملکرد ریوی، کاهش تنش و فشار مکانیکی بر مفاصل (ناشی از ماهیت کم فشار آن در مقایسه با تمرینی مانند دویدن) (۱۸)، گمان می‌رود بررسی تأثیرات ترکیبی ورزش شنا و دریافت ژل رویال به‌عنوان یک راهکار درمانی نوین، حوزه‌ای بکر و کمتر بررسی شده که تاکنون مورد توجه پژوهشگران قرار نگرفته است؛ از این‌رو 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 بررسی شد.

روش پژوهش

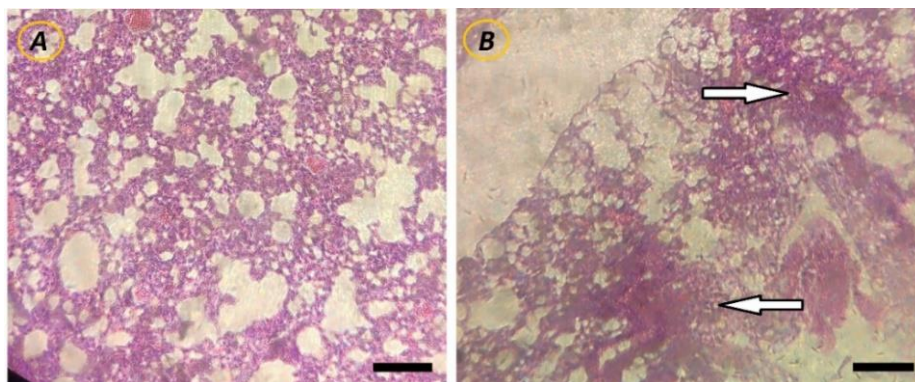
نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش تجربی و از نوع بنیادی، ۳۶ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد Balb/c با هشت تا ۱۰ هفته با وزن ۱۸ تا ۲۵ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات انستیتو پاستور تهران تهیه شد. پس از انتقال به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی مؤسسه آموزش عالی پشیمان‌شیراز، نمونه‌ها به مدت یک هفته درون قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات

پوشیده‌شده با خاکاره 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 به‌طور آزادانه در اختیار آنها قرار گرفت. در هفته دوم، نمونه‌ها به‌صورت 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 زیرگروه 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 گرفت.

روش اجرای پژوهش: در این پژوهش، القای سرطان ریه از طریق تزریق تک‌مقدار ماده بنزوپیرن (ساخت شرکت سیگما آلدريج آلمان) به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها انجام شد؛ بدین منظور ابتدا ۷۲ میلی‌گرم بنزوپیرن در ۳/۶ میلی‌لیتر روغن ذرت حل شد. سپس، محلول حاصل به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت درون‌صفافی به موش‌ها تزریق شد (۱۹). به گروه شم حلال بنزوپیرن (روغن ذرت) با مقدار و شرایط مشابه گروه‌های آزمایشی یک بار و به‌صورت درون‌صفافی تزریق شد.

پیش از آغاز مرحله اصلی پژوهش، به‌منظور اطمینان از موفقیت‌آمیز بودن فرایند القای سرطان ریه با بنزوپیرن، یک بررسی مقدماتی (پایلوت) طراحی و اجرا شد. در این مرحله، چهار سر موش مورد آزمایش به‌عنوان گروه سرطان ریه با بنزوپیرن تحت القا قرار گرفتند و چهار موش دیگر به‌عنوان گروه کنترل (بدون دریافت

A و بافت سرطانی در شکل B مشخص است. تصاویر به دست آمده با میکروسکوپ نوری Olympus ساخت ژاپن با بزرگنمایی $100\times$ بررسی شدند و نوارهای مقیاس نشان دهنده ۱ میلی متر است. افزون بر این، طبق بررسی های صورت گرفته موش های مبتلا به سرطان ریه در مقایسه با گروه کنترل، کاهش وزن چشمگیری داشتند و رفتارهایی مانند کاهش اشتها و تمایل به قرارگیری در محیط های تاریک از خود نشان دادند. در مقابل، موش های گروه کنترل از دید ظاهری حجم بدنی بزرگ تر و فعالیت بیشتری داشتند.



شکل ۱. ارزیابی هیستوپاتولوژیک القای سرطان ریه. شکل A تصویر بافت ریه سالم و شکل B تصویر سلول های تومور سرطانی را نشان می دهد (نوک پیکان نشان دهنده تومور است)

شنا آشنا شدند. سپس در مرحله اجرای تمرین که بر اساس پژوهش های پیشین و با ایجاد اصلاحاتی طراحی شده بود، موش ها به مدت ۱۲ هفته، سه جلسه در هفته و به صورت یک روز در میان به تمرین پرداختند. مدت زمان انجام تمرین از پنج دقیقه در هفته اول به تدریج افزایش یافت و در هفته دوازدهم به ۳۸ دقیقه رسید. همه جلسات تمرینی در ساعت نه تا ۱۲ صبح در زمان ثابتی از روز برگزار می شد. برای رعایت اصل اضافه بار، در هفته های اول تا چهارم از هیچ وزنه ای استفاده نشد. در هفته پنجم تا هشتم، وزنه ای برابر با دو درصد وزن بدن و در هفته های نهم تا دوازدهم، وزنه ای برابر با پنج درصد وزن بدن به دم موش ها متصل شد (۲۰). جزئیات برنامه تمرینی در جدول ۱ ارائه شده است.

بنزوپیرن) در نظر گرفته شدند. پس از گذشت ۱۴ روز از القای سرطان، همه موش های هر دو گروه بی هوش شدند و نمونه برداری بافتی از ریه آنها انجام گرفت. نمونه های به دست آمده به منظور بررسی هیستوپاتولوژیک به آزمایشگاه تخصصی فرستاده شدند. نتایج بررسی های میکروسکوپی نشان دهنده تشکیل تومور در ریه موش های گروه القاشده با بنزوپیرن بود. شکل ۱ نشان دهنده مقاطع پارافینی ریه موش به روش رنگ آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین در موش های سالم و تحت القای سرطان ریه است. بافت ریه سالم در شکل

با تأیید تشکیل تومور در بررسی مقدماتی، اطمینان حاصل شد که روش القای سرطان با بنزوپیرن پس از ۱۴ روز به ایجاد تومور در ریه موش ها منجر می شود. بر این اساس، پژوهش اصلی با استفاده از همین روش و با حجم نمونه تعیین شده آغاز شد. این مرحله مقدماتی نقش مهمی در بهینه سازی روش های آزمایشی و اطمینان از درستی الگوی سرطان مورد استفاده در پژوهش داشت.

در این پژوهش، تمرین شنا در استخر ویژه حیوانات با ابعاد ۴۵ سانتی متر عرض، ۸۰ سانتی متر طول و به ارتفاع ۸۰ سانتی متر که تا ارتفاع ۵۰ سانتی متر از آب با دمای 35 ± 1 درجه پر شده بود، اجرا شد. پیش از اجرای تمرین موش ها به مدت ۱۰ روز با محیط آبی و فعالیت

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
مقدار اضافه بار (وزن وزنه)	بدون وزنه			دو درصد وزن بدن			پنج درصد وزن بدن					

در این پژوهش، ژل رویال مورد استفاده از جهاد دانشگاهی مرودشت تهیه شد. برای آماده‌سازی محلول، روزانه ۳۰ میلی‌گرم ژل رویال در ۱/۵ میلی‌لیتر نرمال سالین حل شد. سپس به حیوانات گروه‌های ژل رویال و تمرین + ژل رویال، مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از این محلول، به روش درون‌صفافی و به‌صورت روزانه به مدت ۱۲ هفته تزریق شد. همچنین در طول دوره درمان، حلال ژل رویال (نرمال سالین) با همان مقدار و روش به گروه شم تجویز شد (۲۱، ۲۲).

روش‌های آزمایشگاهی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین موش‌ها با تزریق زیرصفافی کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی (با عدم واکنش پا به تحریک لمسی)، ابتدا برشی در ناحیه قفسه سینه ایجاد و بافت ریه جدا شد. سپس

بافت ریه با سالیین شست‌وشو داده شده و در نیتروژن مایع فریز شد. نمونه‌ها تا زمان استخراج RNA در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای بررسی بیان ژن JNK و AP-1 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 تایوان و طبق شیوه‌نامه سازنده، RNA کل (total RNA) استخراج شد. به‌منظور بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real-time PCR، همه پرایمرها (آغازگرها) توسط نرم‌افزار Allele IDv7.8 طراحی شدند و ژن β -actin (ACTB) به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد. مقادیر بیان ژن با استفاده از CT به‌دست‌آمده برای هر نمونه و فرمول کمی‌سازی روش $\Delta\Delta Ct$ (فرمول لیواک) به‌صورت نسبی محاسبه شد. توالی پرایمرها در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. ویژگی آغازگرهای به‌کاررفته

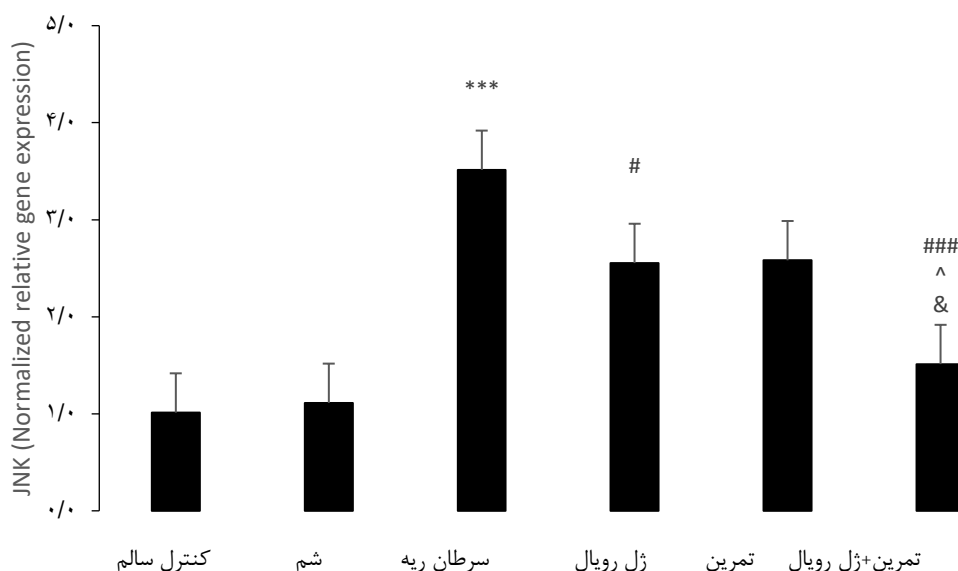
Genes	Primer Sequences
ACTB	Forward: 5'- CTGTCGAGTCGCGTCCACC -3'
	Reverse: 5'- ATTCCCACCATCACACCCTGG -3'
JNK	Forward: 5'- AAAGATCCCGGACAAGCAGT -3'
	Reverse: 5'- ATTGCTGCACCTGTGCTAAA -3'
AP-1	Forward: 5'- CCGAGTACTGAAGCCAAGGG -3'
	Reverse: 5'- GCAGTTTGTAACCCCTCCCA -3'

تحلیل آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. مقایسه بیان ژن‌ها بین گروه‌های مختلف با تحلیل واریانس یکطرفه ارزیابی شد و در صورت مشاهده تفاوت معنادار، از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف استفاده شد. همچنین برای بررسی اثر تعاملی تمرین و مکمل ژل رویال، از آزمون بررسی واریانس دوطرفه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی بهره گرفته شد. همه تحلیل‌های داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) انجام و سطح معناداری $P < 0.05$ برای همه آنها در نظر گرفته شد.

نتایج

یافته‌های این پژوهش نشان داد تفاوت معناداری در مقادیر JNK در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی در گروه‌های پژوهش وجود دارد ($P = 0.001$ و $F = 21.38$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد مقادیر JNK در گروه‌های شم و کنترل سالم تفاوت معناداری با هم ندارند

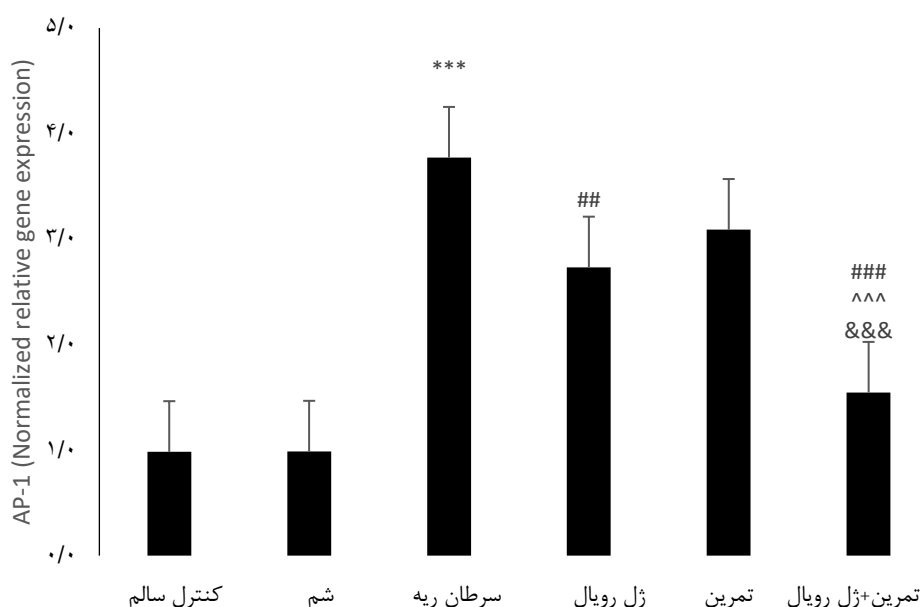
($P = 0.99$). بیان ژن JNK هم در گروه شم و هم در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سرطان ریه به‌طور معناداری بالاتر بود (به‌ترتیب $P = 0.001$ و $P = 0.001$). تفاوت معناداری در گروه تمرین شنا در مقایسه با گروه سرطان ریه دیده نشد ($P = 0.56$). با این همه، بیان ژن در گروه‌های ژل رویال ($P = 0.44$) و تمرین + ژل رویال ($P = 0.001$) به‌طور معناداری کمتر از گروه سرطان ریه بود. بیان ژن این پروتئین در گروه تمرین + ژل رویال به‌طور معناداری کمتر از گروه ژل رویال ($P = 0.02$) و گروه تمرین شنا ($P = 0.17$) بود. افزون بر این برای بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر یافته‌ها نشان داد ژل رویال ($P = 0.001$ ، $F = 8.88$) و اندازه اثر ۰/۳۷ و تمرین شنا ($P = 0.001$ ، $F = 28.67$) و اندازه اثر ۰/۴۸ اثر معناداری 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 معنادار نیست ($P = 0.86$ ، $F = 0.14$) و اندازه اثر ۰/۰۰۹ (شکل ۲).



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

*** ($P = 0.001$) افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل سالم و شم؛ #### ($P = 0.001$) و # ($P = 0.044$) کاهش معنادار نسبت به گروه سرطان ریه؛ ^ ($P = 0.02$) کاهش معنادار نسبت به گروه ژل رویال؛ & ($P = 0.17$) کاهش معنادار نسبت به گروه تمرین

سرطان ریه بود. بیان ژن این پروتئین در گروه تمرین شنا+ ژل رویال به‌طور معناداری کمتر از گروه ژل رویال ($P=0/001$) و تمرین شنا ($P=0/001$) به‌تنهایی بود. در خصوص بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر، یافته‌ها 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 معناداری بر کاهش بیان ژن AP-1 در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه دارند، اما تعامل تمرین شنا و مکمل ژل رویال بر کاهش بیان ژن AP-1 معنادار نیست ($P=0/42$ ، $F=0/87$ و اندازه اثر $0/55$) (شکل ۳).



شکل ۳. مقادیر AP-1 در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی در گروه‌های پژوهش

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

برخی از یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که افزایش سطوح JNK و AP-1 در پاتولوژی سرطان ریه نقشی کلیدی ایفا می‌کند. رویز و همکاران (۲۰۲۱) افزایش AP-1 (۲۳) و لی و همکاران (۲۰۲۵) و کوی و همکاران (۲۰۲۰) افزایش JNK را در نمونه‌های مبتلا به سرطان ریه گزارش کرده‌اند (۲۴، ۲۵). JNK ها قدیمی‌ترین و از دید تکاملی پایدارترین خانواده در میان MAPK ها

افزون بر این، یافته‌های این پژوهش نشان داد تفاوت معناداری در مقادیر بیان ژن AP-1 بافت ریه در گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=0/001$ و $F=48/67$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌های شم و کنترل سالم ($P=0/99$) و بین گروه تمرین شنا و گروه سرطان ریه دیده نشد ($P=0/18$). بیان ژن AP-1 هم در گروه شم و هم در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سرطان ریه به‌طور معناداری بالاتر بود (به‌ترتیب $P=0/001$ و $P=0/001$). با این همه بیان ژن AP-1 در گروه‌های ژل رویال ($P=0/007$) و تمرین + ژل رویال ($P=0/001$) به‌طور معناداری کمتر از گروه

بحث و نتیجه‌گیری

این پژوهش با هدف بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین شنا و دریافت ژل رویال بر بیان ژن JNK و AP-1 در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه با بنزوپیرن اجرا شد. یافته‌های این پژوهش نشان داد که سرطان ریه بیان ژن JNK و AP-1 در بافت ریه را به‌طور معناداری افزایش می‌دهد. همراستا با یافته‌های این پژوهش، به‌تازگی

به‌شمار می‌روند و نقش اساسی در تنظیم پاسخ به تنش، آپوپتوز سلولی و پاسخ التهابی ایفا می‌کنند (۷،۸). فعال‌سازی JNK ها به فسفوریلاسیون عوامل رونویسی مانند AP-1، ATF2، CREB، STAT3 که در تنظیم سطح رونویسی ژن‌های عامل نقش دارند منجر می‌شود (۸). عامل رونویسی AP-1 دامنه گسترده‌ای از فرایندهای سلولی از تکثیر سلول و بقای سلولی تا تشکیل و پیشرفت تومور، تمایز و آپوپتوز را تنظیم می‌کند (۲۶). فعالیت غیرطبیعی عامل رونویسی AP-1 در پاتوژن چندین بیماری، به‌ویژه سرطان‌ها و اختلالات التهابی نقش کلیدی دارد (۲۷). از طرف دیگر، برخی از پروتئین‌های Fos و Jun (پروتئین‌های تشکیل‌دهنده AP-1) نه تنها فاقد خاصیت تومورژن هستند، بلکه می‌توانند تأثیرات مهارى بر تومورزایی داشته باشند (۲۸). بنابراین، عامل رونویسی AP-1 دارای عملکرد دوگانه است که می‌تواند هم به‌عنوان یک ضد انکوژن (از طریق القای آپوپتوز) و هم به‌عنوان یک انکوژن (با تقویت بقای سلولی) عمل کند (۲۷).

یافته‌های این پژوهش نشان داد که یک دوره تمرین شنا تأثیر معناداری بر بیان ژن JNK و AP-1 در بافت ریه موش‌ها نسبت به گروه سرطان ریه نداشته است. بر اساس داده‌های این پژوهش، تاکنون پیشینه‌ای به بررسی نقش تمرین و فعالیت ورزشی بر بیان ژن JNK و AP-1 در بافت ریه نپرداخته است و این نخستین پژوهشی است که تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان ژن‌ها در بافت ریه را بررسی می‌کند. با این همه در برخی پژوهش‌ها اثر فعالیت ورزشی بر JNK و AP-1 در بافت ماهیچه، قلب و کبد بررسی شده است. همراستا با یافته‌های این پژوهش، احمدی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که تمرین ورزشی تناوبی بی‌هوای همراه با دریافت کوثرسین می‌تواند با کاهش بیان ژن‌های JNK و ERK سبب 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 پژوهش جداگانه تأثیر تمرین ورزشی مداومی و تناوبی همراه با دریافت کوثرسین را بر بیان ژن AP-1 در بافت‌های مختلف موش‌های چاق و دیابتی بررسی کردند که این نتایج نیز نشان داد ترکیب تمرین ورزشی و کوثرسین به کاهش معنادار بیان ژن AP-1 منجر می‌شود (۳۰،۳۱). با این همه پارکر و همکاران (۲۰۱۷) تأثیر شدت تمرین بر مسیرهای پیام‌دهی کینازهای تنش در ماهیچه‌های اسکلتی را بررسی کردند. یافته‌های آنها نشان داد که تمرین سبب افزایش فسفوریلاسیون JNK، P38 و MAPK ماهیچه می‌شود (۳۲). گمان می‌رود تفاوت در بافت مورد بررسی، تمرین اعمال‌شده و ویژگی‌های نمونه‌های مورد بررسی، از دلایل اختلاف دیده‌شده در یافته‌های این پژوهش و تحقیق پارکر و همکاران (۲۰۱۷) باشد. فعالیت AP-1 تحت تأثیر عوامل رشد، سایتوکین‌ها، هورمون‌های پلی‌پپتیدی، انتقال‌دهنده‌های عصبی، عفونت‌های ویروسی و باکتریایی و تنش شیمیایی و فیزیکی است. این محرک‌ها سبب فعال شدن مسیر MAPK می‌شود (۲۷). با این همه، MAPK مولکولی است که می‌تواند نقش کلیدی در میانجی‌گری همه تأثیرات ضدالتهابی مثبت ناشی از فعالیت بدنی ایفا کند. این آنزیم حسگر سوخت که در انقباض ماهیچه‌های اسکلتی فعال می‌شود، مسیرهای تولید انرژی مانند گلیکولیز، اکسایش اسیدهای چرب را تحریک می‌کند و فرایندهای دریافت‌کننده انرژی مانند بیوسنتز پروتئین و لیپید را کاهش می‌دهد. پیام‌دهی MAPK با واسطه فعالیت بدنی یک هدف دوگانه را انجام می‌دهد: سوخت‌وساز انرژی را فعال می‌کند و می‌تواند به‌طور غیرمستقیم پاسخ التهابی ناشی از NF-κB وابسته به تنش مزمن را مهار کند، به همین ترتیب در نشانگان سوخت‌وسازی و التهابی و همچنین دیابت نوع دو و چاقی و سرطان رخ می‌دهد (۳۳). فعالیت بدنی، التهاب مزمن و فشار اکسایشی را در

حالت فیزیولوژیکی و برخی شرایط پاتولوژیکی ریه (مانند سرطان ریه یا فیبروز کیستیک) کاهش می‌دهد و با القای سازوکارهای مولکولی (مانند افزایش IL-10 و مهار NF-KB) بر میانجی‌های ضدالتهابی تأثیر می‌گذارد (۳۳). یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد فعالیت بدنی منظم با افزایش ظرفیت ضداکسایشی بدن، فشار اکسایشی را کاهش می‌دهد (۱۳) و از طریق تنظیم P53 و کاهش تنش سلولی، فعال‌سازی JNK را مهار می‌کند (۳۴، ۳۵). این مهار JNK ناشی از تمرین، می‌تواند نقش محافظتی در برابر بیماری‌های التهابی ریه و اختلالات وابسته به فشار اکسایشی ایفا کند (۱۳). همچنین یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین هوازی منظم و درازمدت، به‌طور مؤثری بیان گیرنده شبه‌تول ۴ (TLR4) را در سلول‌های ایمنی کاهش می‌دهد. این فرایند، فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی پایین‌دست MAPK (شامل JNK و P38) را کاهش می‌دهد و با مهار این مسیرها، فعالیت عامل رونویسی AP-1 نیز کاسته می‌شود. در نتیجه سطح سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱-بتا ($IL-1\beta$)، عامل نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین-۶ ($IL-6$) را کم می‌کند (۳۶).

از این‌رو در این پژوهش‌ها هر عاملی مانند تغذیه، فعالیت و تمرین ورزشی که به کاهش بیان JNK و AP-1 منجر شود به‌عنوان عاملی مثبت در تقویت دستگاه ضداکسایشی معرفی شده که می‌تواند مقاومت سلول را در برابر فشار اکسایشی ناشی از محرک‌هایی مانند دود سیگار افزایش دهد (۳۷). گمان می‌رود تناقض در یافته‌ها و پاسخ متفاوت JNK و AP-1 به فعالیت بدنی وابسته به نوع تنش سلولی القاشده در طول تمرین یا ماهیت متناوب ورزشی در مقابل ماهیت مزمن بیماری با شدت و طول دوره تمرین باشد از این‌رو، نقش JNK و AP-1 در بافت‌های قلب، ماهیچه و کبد بررسی شده است؛ اما در زمینه JNK و AP-1 در بافت ریه داده‌های

وجود ندارد و به‌دلیل کمبود داده‌ها نتیجه‌گیری در این زمینه دشوار است.

همچنین یافته‌ها نشان داد استفاده از ژل رویال به کاهش JNK و AP-1 در موش‌های مبتلا به سرطان ریه منجر شده است. ژل رویال ماده سفید و ژلاتینی است که توسط زنبورهای کارگر جوان ترشح می‌شود و به‌عنوان غذای انحصاری ملکه زنبور عسل شناخته می‌شود. این ترکیب با دارا بودن پروتئین‌های اصلی (MRJPs)، اسیدهای چرب (مانند HDA-10) و ویتامین‌ها، نقش‌های زیستی برجسته‌ای دارای خواص ضد سرطانی، خواص ضدالتهابی و ضداکسایشی دارد. گزارش شده است که ژل رویال به‌عنوان یک ضداکساینده قوی عمل می‌کند و موجب مهار تولید بنیان‌های آزاد سوپر اکسید و هیدروکسیل می‌شود (۱۷). سرکوب، تکثیر سلول‌های بدخیم، تحریک آپوپتوز، تنظیم فعالیت آنزیم‌های ضداکسایشی اتوفازی و سرکوب چرخه سلولی تنها شماری از سازوکارهایی هستند که از طریق آن فلاونوئیدهای ژل رویال اثرات ضدسرطانی خود را نشان می‌دهد (۳۸، ۳۹). در این باره لین و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که اسید ۱۰-هیدروکسی-۲-دکنوئیک (HDA-10) که یکی از ترکیبات اصلی ژل رویال است با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی ریه A549 و ایجاد توقف در چرخه سلولی، تأثیرات ضدسرطانی خود را اعمال می‌کند (۴۰). در پژوهشی دیگر، یو و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که ژل رویال با مهار فسفوریلاسیون JNK، $IKB\alpha$ و P38 قادر به تعدیل پاسخ التهابی در سلول‌های میکروگلیال است (۴۱). همسو با این یافته‌ها، یافته‌های این پژوهش نشان داد پس از اعمال تأثیرات کارسینوژنی بنزوپیرن، ژل رویال با کاهش JNK و AP-1 اثرات ضدالتهابی خود را اعمال کرد، بنابراین با توجه به یافته‌ها به‌دست‌آمده گمان می‌رود ژل رویال غذای عملکردی امیدوارکننده‌ای برای به تأخیر انداختن پیشرفت التهاب باشد.

حمایت مالی

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

مشارکت نویسندگان

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

تعارض منافع

همه نویسندگان اظهار می‌کنند هیچ‌گونه تعارض منافی بین آنها وجود ندارد.

منابع

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.

از دیگر یافته‌های این پژوهش، 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 پژوهشی اوچینیکوف و همکاران (۲۰۲۲) گزارش دادند شناگرانی که مکمل ژل رویال با مقدار ۴۰۰ میلی گرم به مدت ۱۰ روز دریافت کردند، توان کاهش فشار اکسایشی و تسریع بازیافت پس از تمرین را داشتند (۴۲). در این پژوهش نشان داده شد که در گروه تمرین + مکمل ژل رویال بیان ژن JNK و AP-1 به‌طور معناداری کمتر از گروه تمرین و ژل رویال به‌تنهایی بود، بنابراین گمان می‌رود استفاده همزمان از فعالیت شنا و ژل رویال از مسیرهای جداگانه‌ای می‌تواند بر کاهش JNK و AP-1 در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه تأثیر بگذارند و به بهبود بیشتر عوامل التهابی منجر شوند.

روی هم‌رفته یافته‌های این پژوهش 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 یافته‌ها نشان می‌دهد تمرین شنا و ژل رویال شاید بتواند اثر مهاری بر بیان این ژن‌ها داشته باشد. در نهایت این پژوهش نشان داد که ژل رویال با مقدار ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه ۱۲ هفته تمرین شنا تأثیرات محافظتی بهتری بر سلامت و عملکرد بافت ریه خواهد داشت؛ با این همه، برای تعمیم یافته‌ها به جوامع انسانی به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

یافته‌های این پژوهش برگرفته از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی است که با حمایت و تأیید دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز اجرا شده است. از همه افرادی که در پیشبرد این پژوهش با پژوهشگران همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر می‌شود.

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, Esmailzadeh 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, Reboledo-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, Pașca 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.