

Original Research

The Effect of Swimming Training and Royal Jelly Consumption on Inflammatory Factors in Lung Tissue of 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 Objective: Lung cancer is one of the most common and serious types of cancer. This study was conducted to examine the effects of swimming training and royal jelly consumption on inflammatory factors in the lung tissue of mice with lung cancer.

Materials and Methods: In this experimental study, 36 male Balb/c mice were randomly divided into six groups: sham, healthy control, lung cancer, swimming training, royal jelly, and training plus royal jelly. Lung cancer was induced by an injection of 100 mg/kg Benzo[a]pyrene. Swimming training was conducted five days a week for 12 weeks. Royal jelly was administered via intraperitoneal injection at a dose of 100 mg/kg. Forty-eight hours after the last training session, gene expression of LPS-induced IKB-Z and IL-6 was measured using real-time PCR. Independent samples t-test, one-way ANOVA with Tukey's post hoc test, and two-way ANOVA with Bonferroni's post hoc test were used to analyze changes in variables.

Results: LPS-induced IKB-Z and IL-6 gene expression levels were significantly higher in the lung cancer group mice compared to the healthy control group ($p = 0.001$). The expression of these two genes was lower in the swimming training, royal jelly, and combined training + royal jelly groups compared to the lung cancer group ($p = 0.01$). However, the interaction effect of training and royal jelly supplementation on their reduction was not significant.

Conclusion: According to the study results, swimming training and royal jelly supplementation appear to provide protective effects against inflammation and lung cancer in animal samples.

Keywords: Swimming Training, Lung Cancer, Inflammation, Royal Jelly, Interleukin 6, Lipopolysaccharide

* Corresponding Author: Mehrzad Moghadasi E-mail: mehrzad.moghadasi@iauu.ac.ir



Received	08 May 2025
Final Revision	03 Jun. 2025
Accepted	13 Oct. 2025
Published Online	21 Dec. 2025

Cite this article as: Rasoulizadeh H, Moghadasi M, Hosseini S A. The Effect of Swimming Training and Royal Jelly Consumption on Inflammatory Factors in Lung Tissue of Mice with Lung Cancer. Daneshvar Medicine 2025; 33(2): 33-42. [Article in Persian]

 10.22070/daneshmed.2025.20462.1607



اثر تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر عوامل التهابی بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه

حسین رسولی‌زاده^۱، مهرزاد مقدسی^{۱*}، سید علی 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

مقدمه و هدف: سرطان ریه یکی از رایج‌ترین و خطرناک‌ترین انواع سرطان است. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر مسیرهای التهابی در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، ۳۶ سرموش نر نژاد Balb/c به طور تصادفی در گروه‌های شم، کنترل سالم، سرطان ریه، سرطان + تمرین شنا، سرطان + ژل رویال و سرطان + تمرین + ژل رویال قرار گرفتند. القاء سرطان به واسطه تزریق ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بنزوپیرن صورت گرفت. تمرینات شنا به مدت ۱۲ هفته و پنج روز در هفته اجرا شد. ژل رویال نیز با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی دریافت گردید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بیان ژن‌های LPS-Induced IKB-Z و IL-6 با استفاده از روش Real-Time PCR سنجیده شد. برای تجزیه و تحلیل تغییرات متغیرها از آزمون‌های t مستقل، آنالیز واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی و آزمون آنالیز واریانس دو راهه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد.

نتایج: بیان ژن‌های LPS-Induced IKB-Z و IL-6 در موش‌های گروه سرطان ریه نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت ($p=0/001$). بیان این دو ژن در گروه سرطان + تمرین شنا، سرطان + ژل رویال و سرطان + تمرین + ژل رویال در مقایسه با گروه سرطان ریه پایین‌تر بود ($p=0/01$) اما اثر تعامل تمرین و مکمل ژل رویال بر کاهش آنها معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد تمرین شنا و مکمل ژل رویال می‌تواند پتانسیل محافظتی در مقابل التهاب و سرطان ریه در نمونه‌های حیوانی ایجاد نماید.

واژه‌های کلیدی: تمرین شنا، سرطان ریه، التهاب، ژل رویال، اینترلوکین-۶، لیپوپلی ساکارید



* نویسنده مسؤول: مهرزاد مقدسی. پست الکترونیکی: mehrzad.moghadasi@iaau.ac.ir

استناد به این مقاله: رسولی‌زاده ح، مقدسی م، حسینی س ع. اثر تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر عوامل التهابی بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه. دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۲): ۴۲-۳۳. [مقاله فارسی]

وصول	۱۴۰۴/۰۲/۱۸
اصلاح نهایی	۱۴۰۴/۰۳/۱۳
پذیرش	۱۴۰۴/۰۷/۲۱
انتشار	۱۴۰۴/۰۹/۳۰

10.22070/daneshmed.2025.20462.1607



مقدمه

سرطان ریه از لحاظ شیوع دومین و از لحاظ مرگ و میر در رده اول بین تمام انواع سرطان‌ها است (۱). با توجه به داده‌های ارائه شده در سال ۲۰۲۰، ۲/۲ میلیون ابتلا و ۱/۸ میلیون مرگ بر اثر سرطان ریه به ثبت رسیده است (۲). استعمال سیگار مهم‌ترین عامل خطرزای قابل کنترل در ظهور سرطان ریه است (۳). در میان ترکیبات دود تنباکو، هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای نقش مهمی در ایجاد سرطان ریه دارند (۴). بنزن (ای) پیرن یک هیدروکربن چند حلقه‌ای معطر است که ۲۰ تا ۷۰ درصد از کل دود تنباکو را تشکیل می‌دهد و نقش مهمی در بروز سرطان ریه در افراد سیگاری دارد (۵). بنزوپیرن با آسیب رساندن به DNA و فعال کردن سیگنال‌های انکوژنیک مانند پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)، گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) و فاکتور هسته‌ای کاپا-B (NF-κB) به عنوان یک عامل سرطان‌زای ژنوتوکسیک و غیر ژنوتوکسیک عمل می‌کند (۴). شواهد نشان داده است که لیپوپلی ساکارید (LPS) می‌تواند از طریق تنظیم NF-κB، STAT1، MAPK و AP-1 موجب التهاب شود (۶). سایتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که با سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی به پاتوژن‌ها پاسخ می‌دهند و بر فرآیند التهاب نیز اثر می‌گذارند (۷). یکی از سایتوکین‌های مهم در فرآیند التهاب، IL-6 است که از فاگوسیت‌های تک هسته‌ای، سلول‌های اندوتلیال عروقی، فیبروبلاست‌ها و بافت‌های چربی و عضلانی سنتز شده و عملکرد آن تحریک نوتروفیل توسط پیش سازهای مغز استخوان، ترویج سایتوکین‌های پیش التهابی و مهار TNF-α است (۷). IKB-Z یک پروتئین هسته‌ای از خانواده پروتئین IKB است که نقش مرکزی در بیان سایتوکین‌ها، تنظیم عملکرد سیستم فاگوسیتوز تک هسته‌ای، سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های T و B ایفا می‌کند که می‌تواند به وسیله تحریک LPS و IL-1β تنظیم شود. IKB-Z با بیماری‌های خودایمنی مرتبط است و انتشار عوامل پیش التهابی یا فاکتور ضد التهابی را از طریق NF-κB تنظیم می‌کند تا باعث بیماری‌های خود ایمنی و مهار یا ترویج تومور شود (۸). افزایش سطح IL-6 (۹) و LPS-induced IKB-Z (۱۰) در افراد مبتلا به سرطان ریه گزارش شده است.

یافته‌های اخیر نشان داده است که پیشرفت سرطان ریه به علت تغییر در برخی مولکول‌های کلیدی یا مسیرهای سیگنال دهی باشد (۱۱). در این راستا عواملی همچون فعالیت ورزشی ممکن است در پیشگیری و درمان سرطان ریه با تعدیل فرآیندهای التهابی کمک کند. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند از طریق مهار تکثیر سلول‌های سرطانی، القاء آپوپتوز، تنظیم محیط التهاب و بهبود عوارض جانبی ناشی از درمان سرطان مؤثر باشد (۱۲، ۱۳). از سوی دیگر، در برخی مطالعات نشان داده شده است که تمرینات ورزشی هیچ اثر سودمندی روی بیان ژن‌های استرس سلولی

نداشته و حتی ممکن است اثرات تومورزایی در بافت ریه را تشدید کند (۱۴).

علاوه بر شرکت در تمرینات ورزشی منظم، عامل دیگری که جهت تغییر در وضعیت درمان و یا تکمیل روش‌های درمانی مؤثر و بی‌خطر مورد استفاده قرار می‌گیرد، به کارگیری داروها، مکمل‌ها و فرآورده‌هایی با منشأ بیولوژیک است (۱۵). ژل رویال به عنوان یک محصول طبیعی کندویی و یک آنتی اکسیدان ضد سرطان و ضد التهابی است (۱۶). ژل رویال، ماده‌ای ژله مانند، سفید و چسبناک است که از غدد زیر حلقی و تحت فکی زنبورهای کارگر ترشح و برای تغذیه ملکه مصرف می‌گردد و از لحاظ شیمیایی حاوی ۶۰ تا ۷۰ درصد آب، ۹ تا ۱۸ درصد پروتئین، ۷ تا ۱۸ درصد کربوهیدرات، ۳ تا ۱۸ درصد چربی و ۱/۵ درصد نمک‌های معدنی و ویتامین است (۱۷). ژل رویال اثرات ضد التهابی و تعدیل کنندگی سایتوکین‌های التهابی همچون IL-6، IFN-γ، IL-1، IL-8 و TNF-α داشته و همچنین مسیرهای سیگنال‌دهی درونی را تنظیم و عملکرد سلول‌های لنفوسیت B و T را تعدیل می‌کند (۱۸). با این وجود در برخی تحقیقات، اثر ژل رویال بر سایتوکین‌های ایمنی پیش التهابی در بیماران مبتلا به هپاتیت نشان داد که سطح سرمی TNF-α و IL-6 پس از درمان با ژل رویال در مردان و زنان تغییر نکرد (۱۹).

به طور کلی با توجه به مطالب ذکر شده مبنی بر نقش ژل رویال و خاصیت ضد التهابی آن و همچنین تأثیر فعالیت بدنی و ورزش بر بهبود علائم ناشی از سرطان، التهاب و تقویت سیستم ایمنی و با توجه به وجود تناقض در نتایج تحقیقات گذشته و از طرف دیگر مطالعات اندک در مورد اثر تعاملی فعالیت‌های ورزشی، به ویژه ورزش شنا و مصرف ژل رویال بر عوامل التهابی، این پرسش مطرح است که یک دوره تمرین شنا و مکمل ژل رویال چه تأثیری بر مسیرهای التهابی بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه دارد؟

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش

در این مطالعه تجربی و بنیادی، تعداد ۳۶ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد BALB/c با دامنه وزن حدود ۲۵-۱۸ گرم و محدوده سن ۸-۱۰ هفته‌ای از مؤسسه تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات مؤسسه آموزش عالی پيشتازان شیراز منتقل گردید. برای سازگاری با محیط، حیوانات به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه درون قفس‌هایی از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. در هفته دوم، نمونه‌ها به صورت تصادفی به سه گروه کنترل (n=۶)، شام (n=۶) و آزمایش (n=۲۴) تقسیم شدند. موش‌های گروه آزمایش پس از القاء سرطان، به گروه‌های سرطان ریه (n=۶)، سرطان + تمرین شنا (n=۶)، سرطان

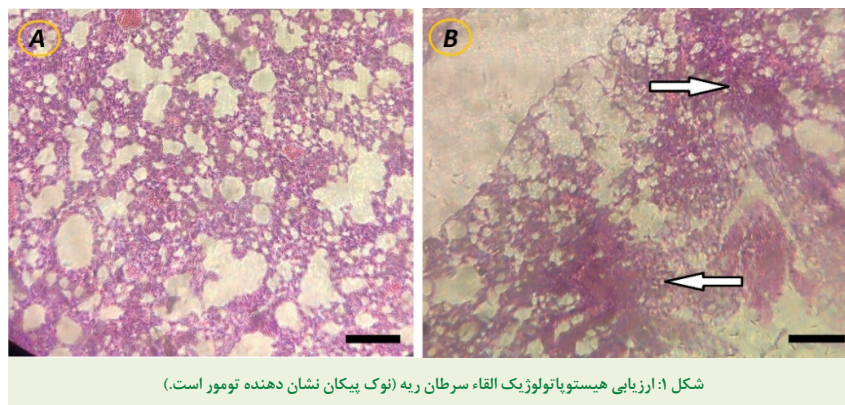
+ ژل رویال (n=۶) و سرطان + تمرین + ژل رویال (n=۶) تقسیم شدند.

القاء سرطان ریه و گروه‌بندی

در این پژوهش، القاء سرطان ریه از طریق تزریق صفاقی ماده بنزوپیرین ساخت شرکت سیگما آلدريج کشور آلمان به میزان یک دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها صورت گرفت؛ بدین صورت که ابتدا مقدار ماده مورد نظر از بنزوپیرین در روغن ذرت حل گردید تا از پایداری ماده شیمیایی درست قبل از استفاده اطمینان حاصل شود. در ادامه به موش‌ها ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از محلول به صورت صفاقی تزریق شد (۲۰، ۲۱). ۱۰ روز پس از القا بنزوپیرین، به منظور تأیید القاء سرطان ریه، نمونه‌ها از لحاظ هیستوپاتولوژیک ارزیابی شدند. همزمان با تزریق بنزوپیرین در گروه‌های آزمایش، به گروه شم حلال بنزو پیرن (روغن ذرت) به مقدار و شرایط مشابه یک مرتبه و به صورت درون صفاقی تزریق شد و سپس در مرحله بعد همزمان با تزریق ژل رویال، حلال ژل رویال (نرمال سالین) با مقدار و شرایط مشابه در طول دوره به صورت صفاقی به گروه شم تزریق گردید.

ارزیابی هیستوپاتولوژیک برای اطمینان از القاء سرطان ریه

برای اطمینان از القاء سرطان ریه، ارزیابی هیستوپاتولوژیک بر اساس نمونه‌گیری بافتی از ریه چهار سر موش انجام شد. شکل ۱ تصاویری از مقاطع پارافینی ریه موش به روش رنگ آمیزی با هماتوکسیلین و اتوزین در گروه کنترل و سرطان ریه را نشان می‌دهد. شکل A بافت ریه در گروه کنترل سالم و شکل B بافت ریه موش پس از القاء سرطان با بنزوپیرین را نشان می‌دهد و نوک پیکان سفید وجود تومور را مشخص می‌کند. تصاویر به دست آمده با میکروسکوپ نوری Olympus ساخت ژاپن با بزرگنمایی ۱۰۰X مورد بررسی قرار گرفتند و نوارهای مقیاس نشان دهنده یک میلی متر است. علاوه بر این، طبق مشاهدات صورت گرفته موش‌های مبتلا به سرطان از لحاظ وزنی نسبت به گروه کنترل سالم وزن کمتری داشتند و تمایل کمتری به خوردن غذا از خود نشان می‌دادند و بیشتر تمایل داشتند که در جای تاریک قرار بگیرند. این در حالی بود که نمونه‌های گروه کنترل سالم از نظر شکل ظاهری حجم بدنی بزرگتری داشتند و فعال‌تر بودند.



پروتکل تمرینی

از ۲۴ سر موشی که تحت القاء سرطان قرار گرفتند، ۱۲ سر موش ابتدا به مدت یک هفته مرحله آشنایی با آب گذراندند. برنامه تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرین شنا در آب با دمای 35 ± 1 درجه سانتی گراد انجام شد، که در وان (۴۵ سانتی متر عرض، ۸۰ سانتی متر طول و به ارتفاع ۸۰ سانتی متر) که تا ارتفاع ۵۰ سانتی متر پر از آب صورت گرفت. تمرینات شنا به مدت ۱۲ هفته و به صورت ۵ جلسه در هفته و هر روز یک جلسه اجرا شد. مدت زمان انجام تمرینات از ۵ دقیقه در هفته اول تا ۳۸ دقیقه در هفته دوازدهم ادامه داشت و تمرینات شنا همیشه در زمان یکسانی از روز ساعت ۹-۱۲ انجام می‌شد. همچنین برای رعایت اصل اضافه بار، مقدار وزنه در هفته اول

تا چهارم صفر (بدون وزنه) بود و در هفته پنجم تا هشتم ۲ درصد از وزن بدن و در هفته نهم تا دوازدهم موش‌ها با وزنه‌ای به میزان ۵ درصد وزن بدن که به دم آنها بسته می‌شد، شنا می‌کردند (۲۲). مشخصات برنامه تمرینی در جدول ۱ نشان داده شده است.

مکمل ژل رویال

در این تحقیق پس از تهیه ژل رویال از جهاد دانشگاهی مرودشت، روزانه ۳۰ میلی گرم ژل رویال در ۱/۵ سی سی نرمال سالین حل می‌شد. در ادامه به گروه ژل رویال و گروه تمرین + ژل رویال روزانه ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از محلول به مدت ۵ روز در هفته به صورت صفاقی تزریق شد (۲۳).

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

نمونه‌برداری و اندازه‌گیری بیان ژن

نمونه‌گیری بافتی از ریه موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد. ۴۸ ساعت زمان برای از بین رفتن پاسخ آخرین جلسه تمرین و اندازه‌گیری سطوح استراحتی متغیرهای تحقیق در نظر گرفته شد. بدین منظور موش‌ها با تزریق زیر صفاقی کتامین (۳۰-۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از تأیید بیهوشی از طریق عدم عقب کشیدن پا بر اثر لمس، برشی به طول ۵ تا ۶ سانتی متر در ناحیه قفسه سینه موش‌ها ایجاد و بافت ریه به سرعت جدا گردید. بلافاصله بافت ریه با سالیس شستشو داده و داخل میکروتیوب گذاشته و برای فریز کردن سریع داخل نیتروژن مایع قرار داده شد و تا زمان فرارسیدن انجام کار

استخراج RNA در فریزر منفی ۸۰ درجه نگهداری گردید. برای بررسی بیان ژن LPS-Induced IKB-Z و IL-6 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 طبق دستورالعمل کیت کل محتویات RNA سلول (total RNA) استخراج شد. جهت بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real-time PCR، تمام پرایمرها توسط نرم‌افزار Allele IDv7.8 طراحی و از ژن β -actin (ACTB) به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: لیست پرایمرهای استفاده شده

Gene	Primer sequence	Size (bp)
ACTB	F: 5' CTGTCGAGTCGCGTCCACC 3'	219
	R: 5' ATTCCCACCATCACACCCTGG 3'	
IL-6	F: 5' CAACGATGATGCACTTGCAGA 3'	251
	R: 5' TGTGACTCCAGCTTATCTCTTGG 3'	
LPS-induced IKB-Z	F: 5' GTGGGAGAACAGATCCGACG 3'	103
	R: 5' AGTGAGTGTGCTGTAACCAG 3'	

تحلیل آماری

در تجزیه و تحلیل یافته‌های این پژوهش برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. تغییرات متغیرها با استفاده از آزمون‌های پارامتریک t مستقل، آنالیز واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی و آزمون آنالیز واریانس دو راهه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

نتایج آزمون شاپیرو ویلک حاکی از توزیع طبیعی اطلاعات بود. در جدول ۳ شاخص‌های آمار توصیفی در مورد متغیرهای تحقیق ارائه شده است. نتایج آزمون t مستقل نشان داد مقدار بیان ژن LPS-Induced IKB-Z در گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم است

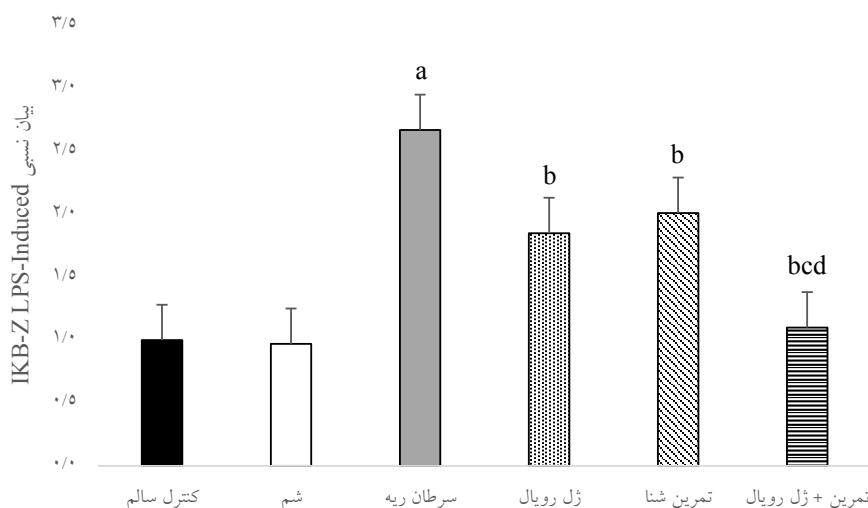
($t = -12.4$, $P = 0.001$). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر LPS-Induced IKB-Z بافت ریه نمونه‌ها در گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F = 35.04$ و $P = 0.001$) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر LPS-Induced IKB-Z در گروه‌های شم و کنترل سالم تفاوت معنی‌داری با هم ندارند ($P = 0.99$)؛ اما بیان ژن آن در گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل سالم بود ($P = 0.001$). همچنین نتایج نشان داد بیان ژن LPS-Induced IKB-Z در گروه‌های سرطان + ژل رویال ($P = 0.001$)، گروه سرطان + تمرین شنا ($P = 0.004$) و گروه سرطان + تمرین + ژل رویال ($P = 0.001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه سرطان ریه بود. بیان ژن این پروتئین در گروه سرطان + تمرین + ژل رویال به طور معنی‌داری کمتر از گروه سرطان + ژل رویال ($P = 0.001$) و گروه سرطان + تمرین شنا ($P = 0.001$) بود. نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در میزان بیان ژن LPS-Induced IKB-Z بین گروه سرطان + تمرین

جدول ۳: میانگین و انحراف استاندارد داده‌های تحقیق ارائه شده است

گروه‌ها	متغیرها	LPS-Induced IKB-Z			IL-6		
		میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	کمینه	بیشینه	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	کمینه	بیشینه
کنترل سالم		$1/00 \pm 0/03$	۰/۹۷	۱/۰۶	$1/00 \pm 0/058$	۰/۹۴	۱/۰۹
شم		$0/97 \pm 0/06$	۰/۸۶	۱/۰۷	$0/95 \pm 0/06$	۰/۸۵	۱/۰۴
سرطان ریه		$2/67 \pm 0/32$	۲/۱۴	۳/۰۵	$3/14 \pm 0/35$	۲/۷۲	۳/۷۸
سرطان + ژل رویال		$1/85 \pm 0/38$	۱/۴۷	۲/۴۹	$2/09 \pm 0/35$	۱/۵۵	۲/۵۸
سرطان + تمرین شنا		$2/01 \pm 0/43$	۱/۴۹	۲/۷۷	$2/13 \pm 0/36$	۱/۷۸	۲/۸
سرطان + تمرین + ژل رویال		$1/10 \pm 0/054$	۱/۰۵	۱/۱۹	$1/26 \pm 0/20$	۱	۱/۴۸

اثر ۰/۶۶) اثر معنی داری بر کاهش IKB-Z LPS-Induced در بافت ریه موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به سرطان ریه دارند، اما تعامل تمرین شنا و مکمل ژل رویال بر کاهش مقادیر IKB-Z LPS-Induced معنی‌دار نمی‌باشد ($F=1/58$, $P=0/22$ و اندازه اثر ۰/۰۹) (شکل ۲).

+ ژل رویال با گروه کنترل سالم ($P=0/99$) و گروه شم ($P=0/98$) وجود ندارد. علاوه بر این برای بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر نتایج آزمون آنالیز واریانس دوره‌های نشان داد ژل رویال ($P=0/001$), $F=21/59$ و اندازه اثر ۰/۵۹ و تمرین شنا ($P=0/001$, $F=60/68$) و اندازه



شکل ۲: بیان ژن نسبی IKB-Z LPS-Induced در بافت ریه نمونه‌های گروه‌های مورد مطالعه

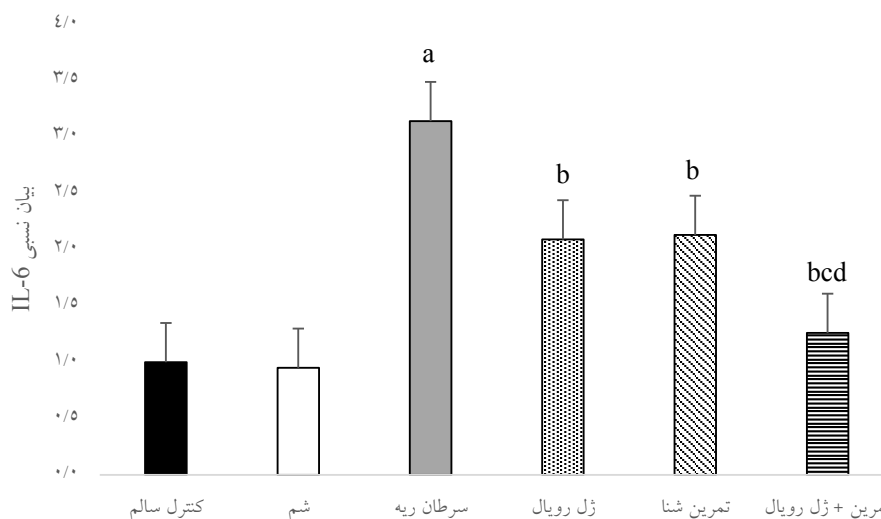
a ($P=0/001$) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم و شم؛ b ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه سرطان ریه؛ c ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه سرطان + ژل رویال؛ d ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه سرطان + تمرین شنا

بیشتر از گروه کنترل سالم بود ($P=0/001$). بیان ژن این پروتئین در گروه‌های سرطان + ژل رویال ($P=0/001$)، سرطان + تمرین شنا ($P=0/001$) و سرطان + تمرین شنا + ژل رویال ($P=0/001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه سرطان ریه بود. بیان ژن IL-6 در گروه سرطان + تمرین شنا + ژل رویال به طور معنی‌داری کمتر از گروه ژل رویال ($P=0/001$) و گروه سرطان + تمرین شنا ($P=0/001$) بود. نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در میزان بیان ژن IL-6 بین گروه سرطان + تمرین + ژل رویال با گروه کنترل سالم (۰/۸۲)

علاوه بر این، نتایج آزمون t مستقل نشان داد مقدار بیان نسبی ژن IL-6 در گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم است ($t=14/5$, $P=0/001$). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر بیان ژن IL-6 بافت نمونه‌ها در گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=34/93$ و $P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر بیان ژن IL-6 در گروه شم و کنترل سالم وجود ندارد ($P=0/99$)؛ اما در گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری

بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه دارند اما تعامل تمرین شنا و مکمل ژل رویال بر کاهش بیان ژن IL-6 معنی‌دار نیست ($F=0/47$, $P=0/62$) و اندازه اثر ۰/۰۳.

$P=$ و گروه شم ($P=0/68$) وجود ندارد. برای بررسی اثر تعاملی و همزمان این دو مداخله بر یکدیگر نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه نشان داد ژل رویال ($F=20/97$, $P=0/001$) و اندازه اثر ۰/۵۸ و تمرین شنا ($P=0/001$) و اندازه اثر ۰/۶۲ اثر معنی‌داری بر کاهش بیان ژن IL-6 در



شکل ۳: بیان ژن نسبی IL-6 در بافت ریه نمونه‌های گروه‌های مورد مطالعه

a ($P=0/001$) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم و شم؛ b ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه سرطان ریه؛ c ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه سرطان + ژل رویال؛ d ($P=0/001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه سرطان + تمرین شنا

التهاب (۸) این یافته‌ها نشان می‌دهد که یک دوره تمرین شنا احتمالاً می‌تواند در کاهش التهاب و پاسخ التهابی مفید باشد. با در نظر گرفتن تأثیر بسیاری از عوامل محیطی بر افزایش عوامل التهابی و پاتوژن بیماری‌ها در بافت ریه، برخی پژوهش‌ها همسو با پژوهش حاضر در زمینه بررسی تأثیر فعالیت ورزشی در پیشگیری از پاسخ‌های التهابی ناشی از این عوامل بوده‌اند. نمار و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر هشت هفته تمرین ورزش هوازی پنج روز در هفته و روزانه به مدت ۴۰ دقیقه را در کنترل پاسخ التهابی بافت ریه به دلیل تنفس هوای آلوده به دود سیگار در موش‌های نژاد C57BL/6 بررسی کردند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی به طور قابل توجهی افزایش مقاومت راه هوایی، التهاب استرس اکسایشی و آسیب DNA ناشی از دود دخانیات را از طریق مکانیسم‌هایی همچون مهار NF-κB و فعال کردن مسیر Nrf2 کاهش می‌دهد (۲۵). با وجود این، غیر همسو با یافته‌های پژوهش حاضر رحیمی و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که هشت هفته تمرین فعالیت هوازی فزاینده روی تردمیل (سرعت ۸ تا ۲۰ متر بر دقیقه، شیب ۱۰ درصد و زمان ۳۰ تا ۶۰ دقیقه) تأثیر معناداری بر بیان ژن NF-κB موش‌های نژاد ویستار ندارد (۲۶). به نظر می‌رسد تفاوت در بافت مورد اندازه‌گیری، نوع پروتکل تمرینی و نمونه‌های متفاوت از جمله دلایل نتایج

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین شنا و مصرف ژل رویال بر مسیرهای التهابی در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه اجر شد. یافته‌های این پژوهش نشان داد که سرطان ریه، بیان ژن LPS-induced IKB-Z را در بافت ریه به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($p=0/001$). پیش از این نیز ویلمز و همکاران (۲۰۱۶) نیز عنوان کرده‌اند که IKBZ در افراد مبتلا به سرطان ریه افزایش پیدا می‌کند (۱۰). IKBZ در بیان سایتوکین‌ها، تنظیم عملکرد سیستم فاگوسیتوز تک هسته‌ای و سلول‌های کشنده طبیعی نقش داشته و با بیماری‌های خودایمنی مرتبط است. همچنین انتشار عوامل پیش التهابی یا عوامل ضد التهابی را از طریق NF-κB تنظیم می‌کند تا باعث بیماری‌های خودایمنی و مهار یا ترویج تومور شود (۸). همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که یک دوره تمرین شنا بیان ژن LPS-induced IKB-Z را در بافت ریه موش‌ها نسبت به گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری کاهش داده است ($p=0/004$). بنا بر جستجوی ما، اطلاعات منتشر شده‌ای در زمینه بررسی نقش تمرین و فعالیت ورزشی بر بیان ژن LPS-induced IKB-Z در بافت ریه یافت نشد. با توجه به نقش التهاب در پاتوژن بیماری‌های ریوی (۲۴) و همچنین، نقش محوری IKBZ و NF-κB در کنترل فرایندهای

لیمبارک و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که انجام تمرین داوطلبانه روی چرخ دوار به مدت ۴۵ روز، (میانگین ۲/۵ کیلومتر دویدن در روز طی هفته اول، میانگین ۶/۵ کیلومتر دویدن در روز طی هفته دوم و به طور میانگین ۶/۸۲ کیلومتر دویدن در روز از هفته سوم تا روز ۴۵ تمرین) توسط موشهای نژاد C57Bl/6 بر سرطان ریه تأثیری نداشته و نتوانست پیشرفت تومور را کنترل کند (۳۴). ممکن است تفاوت در یافته‌های این پژوهش مربوط به دوز و شدت تمرین باشد که تعیین کند شدت تمرین چگونه سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کند و پیشرفت تومور را کنترل می‌نماید. از طرفی گزارش شده است که در مقایسه با شنا، تمرینات نوار گردان سبب استرس بیشتری در موش‌ها می‌شود (۳۴).

بررسی تغییرات بیان ژن IKB-Z LPS-induced بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه در گروه مکمل ژل رویال نسبت به گروه سرطان ریه و تمرین شنا + ژل رویال نسبت به گروه سرطان ریه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه ژل رویال با گروه سرطان ریه و گروه تمرین شنا + ژل رویال با گروه سرطان ریه وجود دارد. بررسی تغییرات بیان ژن IL-6 بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه در گروه مکمل ژل رویال نسبت به گروه سرطان ریه و گروه تمرین شنا + ژل رویال نسبت به گروه سرطان ریه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه ژل رویال با گروه سرطان ریه و گروه تمرین شنا + ژل رویال با گروه سرطان ریه وجود دارد. ژل رویال اثر محافظتی روی سلول‌ها دارد و پاسخ التهابی را کاهش می‌دهد. مکانیسم‌های زیربنایی می‌تواند مربوط به سنتز سایتوکین‌های پیش التهابی باشد که مسدود می‌شوند (۱۶). هم راستا با پژوهش حاضر آنگرا و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که ژل رویال سایتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-6، TNF- α ، IL-8 را تعدیل کرده و اثر آنتی اکسیدانی دارد (۳۵). همچنین کوسوما و همکاران (۲۰۲۳) در یک مطالعه مروری گزارش کردند که محصولات زنبور عسل با مهار التهاب از طریق سیگنال‌های NF- κ B و کاهش التهاب با سرکوب ترشح سایتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و نشان‌گر التهابی مانند CRP عمل می‌کند (۳۶). از دیگر نتایج پژوهش حاضر بهبود شاخص‌های التهابی مورد مطالعه در گروه تمرین + ژل رویال نسبت به گروه تمرین شنا و گروه ژل رویال به تنهایی بود. در محدود مطالعات که به بررسی اثر همزمان فعالیت بدنی و ژل رویال بر شاخص التهابی پرداخته قاسمی و همکاران (۱۴۰۱) نشان دادند که تعامل تمرین هوازی و ژل رویال باعث کاهش شاخص التهابی بافت کبد موش‌های چاق می‌شود (۳۷). اعتماد و زحلی (۲۰۲۱) نیز کاهش عوامل التهابی از جمله CRP، IL-6 و TNF- α در زنان دارای اضافه وزنی که به مدت هشت هفته ۵۰۰ میلی گرم ژل رویال را قبل از تمرینات هوازی (۸ هفته تمرین با ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه و به مدت ۳۰ الی ۴۵ دقیقه) مصرف کرده بودند گزارش کرده‌اند (۳۸). در مطالعه حاضر نشان داده شد که در گروه تمرین + ژل رویال بیان ژن LPS-

متناقض باشد. سازوکارهای دقیق تأثیر فعالیت بدنی بر کاهش التهاب به طور کامل مشخص نشده است. یکی از سازوکارهای احتمالی آثار تمرین ورزشی بر بهبود وضعیت التهاب، مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی است که با واسطه نیتریک اکساید انجام می‌شود. نیتریک اکساید به عنوان یک میانجی مهم التهاب عمل کرده و ارتباط تنگاتنگی با وضعیت التهابی دارد. آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (eNOS) بیان مولکول‌های پیش التهابی مانند NF- κ B و سیکلو اکسژناز ۲ و همچنین سایتوکین‌های پیش التهابی را تنظیم می‌کند. نیتریک اکساید مشتق از eNOS نقش مهمی در وقایع اساسی التهاب مانند تعدیل نفوذپذیری عروق، رگزایی و چسبندگی سلولی دارد و سطح نیتریک اکساید پس از انجام فعالیت ورزشی با شدت متوسط افزایش یافته، عملکرد عضلانی را بهبود و التهاب را مهار می‌کند (۲۷). همچنین تمرینات ورزشی هوازی بیان TLR4 روی مونوسیت‌ها را که یک گیرنده سیگنال‌دهی LPS است کاهش داده و منجر به مهار سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (۲۷، ۲۸). همچنین تمرینات ورزشی تولید سایتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-1 α را کاهش و تولید سایتوکین‌های ضد التهابی همچون IL-10، IL-4 و TGF β 1 را افزایش می‌دهد (۲۸).

از دیگر نتایج مطالعه حاضر افزایش بیان ژن IL-6 در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه بود. هم راستا با نتایج مطالعه حاضر سیلوا و همکاران (۲۰۱۷) نیز افزایش سطح IL-6 در بیماران مبتلا به سرطان ریه گزارش کرده‌اند (۹). IL-6 سایتوکینی است که بر پاسخ‌های ایمنی خاص آنتی ژن و واکنش‌های التهابی تأثیر می‌گذارد (۲۷). در رابطه با نقش‌های دوگانه IL-6 گزارش‌های متفاوتی وجود دارد. IL-6 دارای خواص التهابی و ضد التهابی وابسته به زمینه داشته و به عنوان یک هدف برجسته برای مداخله بالینی در نظر گرفته می‌شود (۲۹). افزایش بیان IL-6 با پاتوژن چندین اختلال مانند بیماری‌های التهابی مزمن، بیماری‌های خودایمنی و توسعه تومور مرتبط است (۳۰). از سوی دیگر نشان داده شده است که IL-6 با القای بیان عوامل ضد التهابی مانند IL-1 α ، IL-10 باعث واکنش ضد التهابی می‌شود و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF- α و IL-1 β را کاهش می‌دهد (۳۱). همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که یک دوره تمرین شنا بیان ژن IL-6 را در بافت ریه موش‌ها نسبت به گروه سرطان ریه به طور معنی‌داری کاهش داده است. مشخص شده است که ارتباط قوی بین فعالیت بدنی منظم و سطوح پایین التهاب وجود دارد (۳۲). نتایج مطالعات گذشته نشان داده است که IL-6 با میزان التهاب ریه مرتبط بوده و تمرینات ورزشی باعث کاهش سایتوکین‌های التهابی IL-6، IL-1 β ، TNF- α می‌شود (۳۳). پاسخ ضد التهابی ناشی از فعالیت بدنی منظم با انقباض عضلات اسکلتی از طریق آزادسازی سایتوکین‌های مشتق از عضله انجام می‌شود. فعالیت بدنی باعث افزایش قابل توجه سطح سرمی سایتوکین‌های دخیل در تنظیم التهاب مانند IL-1، IL-37، IL-10 می‌شود (۳۲). در نقطه مقابل با یافته‌های این پژوهش،

انسانی به مطالعات بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

از تمام عزیزانی که در مطالعه حاضر همکاری داشته‌اند تقدیر و تشکر می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

نگهداری حیوانات و کار با حیوانات بر اساس راهنمای اخلاقی پژوهش در حیوانات و مطابق با اصول استاندارد کار با حیوانات آزمایشگاه مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز با کد اخلاق IR.IAU.SHIRAZE.REC.1403.029 مورد توجه قرار گرفت.

تعارض منافع

مطالعه حاضر بر گرفته از نتایج رساله دکتری بوده و هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

IL-6 و induced IKB-Z به طور معنی‌داری کمتر از گروه تمرین شنا و ژل رویال به تنهایی بود بنابراین به نظر می‌رسد استفاده همزمان از فعالیت شنا و ژل رویال از مسیرهای جداگانه‌ای می‌تواند بر کاهش LPS-induced IKB-Z و IL-6 در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه تأثیر بگذارند و منجر به بهبود بیشتر عوامل التهابی شوند. این مکانیسم‌ها نیازمند مطالعات بیشتری است.

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر مؤید این است که ۱۲ هفته تمرین شنا در ترکیب با ژل رویال می‌تواند بیان ژن IL-6 و LPS-induced IKB-Z را در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه کاهش دهد. این نتایج پیشنهاد کننده این است که تمرین شنا و ژل رویال احتمالاً می‌تواند به طور قابل توجهی مانع از مسیرهای التهابی در بافت ریه موش‌های مبتلا به سرطان ریه شود. در نهایت مطالعه حاضر نشان داد که ژل رویال با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه ۱۲ هفته تمرین شنا پتانسیل محافظتی قوی‌تری در مقابل التهاب و سرطان ریه دارد؛ با این حال، برای تعمیم نتایج به جوامع

References

- [1] Zhou J, Xu Y, Liu J, Feng L, Yu J, Chen D. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiology*. 2024; 93:102693.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3): 209-249.
- [3] Arslan S, Özdemir D, Öner İ. Smoking desire and dyspnea status of patients with lung cancer in Turkey. *World Cancer Research Journal*. 2023; 10: e2658.
- [4] Shahid A, Chen M, Lin C, Andresen BT, Parsa C, Orlando R, et al. The β -Blocker Carvedilol Prevents Benzo(a)pyrene-Induced Lung Toxicity, Inflammation and Carcinogenesis. *Cancers*. 2023; 15(3): 583.
- [5] Hu X, Geetha RV, Surapaneni K M, 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.
- [6] You MM, Chen YF, Pan YM, Liu YC, Tu J, Wang K, et al. 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; (1): 7834381.
- [7] Silva FOC, Macedo DV. Physical exercise, inflammatory process and adaptation: an overview, *Brazilian Journal of Cineanthropometry and Human Performance*. 2011; 13: 320-328.
- [8] Feng Y, Chen Z, Xu Y, Han Y, Jia X, Wang Z, et al. The central inflammatory regulator I κ B ζ : induction, regulation and physiological functions. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 1188253.
- [9] Silva EM, Mariano VS, Pastrez PRA, Pinto MC, Castro AG, Syrjanen KJ, et al. High systemic IL-6 is associated with worse prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *POLS ONE*. 2017; 12(7): e0181125.
- [10] Willems M, Dubois N, Musumeci L, Bours V, Robe PA. I κ B ζ : an emerging player in cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(40): 66310-66322.
- [11] Barzegari A, Mirdar S, Ranaee M. The inhibitory effects of nigella sativa nanocapsules on increased NNN-induced inflammation, oxidative stress, and tumor-associated macrophage responses in Wistar rats. *Journal of Nutrition, Fasting Health*. 2021; 9(1): 82-90.
- [12] Ahmadabadi F, Saghebjo M, Huang CJ, Saffari I, Zardast M. The effects of high-intensity interval training and saffron aqueous extract supplementation on alterations of body weight and apoptotic indices in skeletal muscle of 4T1 breast cancer-bearing mice with cachexia. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2020; 45(5): 555-563.
- [13] Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular

- mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metabolism*. 2018; 27(1): 10-21.
- [14] Khalesi M, Mirdar S, Samadi A. Tobacco carcinogen-induced alterations in expression of cellular stress response genes in lung of Wistar rats and the effect of exercise training. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*. 2021; 9(2): 42-48.
- [15] Yaghooti H, Olapour S. Anticonvulsant and anti-anxiety effects of royal jelly in adult male syrian rats. *Complementary Medicine Journal*. 2022; 12(3): 246-259.
- [16] 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.
- [17] Oršolić N, Jazvinščak Jembrek M. Royal jelly: biological action and health benefits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(11): 6023.
- [18] 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.
- [19] Naghib M, Kariminik A, Arababadi MK, Rokhbakhsh-Zamin F. The effects of royal jelly on the pro-inflammatory innate immunity cytokines in patients infected with hepatitis b virus and its antiviral activity. *Journal of Applied Biotechnology Reports*. 2022; 9(2): 640-644.
- [20] Magesh V, DurgaBhavani K, Senthilnathan P, Rajendran P, Sakthisekaran D. In vivo protective effect of crocetin on benzo(a)pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice. *Phytotherapy Research*. 2009; 23(4): 533-539.
- [21] Salem ML, El-Ashmawy NE, Abd El-Fattah EE, Khedr EG. Immunosuppressive role of Benzo [a] pyrene in induction of lung cancer in mice. *Chemico-biological Interactions*. 2021; 333: 109330.
- [22] Fei Z, Li D, Li K, Zhou M, Li Y, Li Y, et al. Detraining after tumor-bearing accelerates tumor growth while continuous training decreases tumor growth in mice. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2020; 7(1): 75-81.
- [23] 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.
- [24] Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflammation Research*. 2019; 68(1): 59-74.
- [25] Nemmar A, Al-Salam S, Yuvaraju P, Beegam S, Ali BH. Exercise training mitigates water pipe smoke exposure-induced pulmonary impairment via inhibiting NF-κB and activating Nrf2 signalling pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018; 2018: 7459612.
- [26] Rahimi M, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Vitamin D and training modulates gene expression of TLR4 and NFκB in lung tissue of obese rats in an experimental study. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2020;12(1): 30-36.
- [27] Kazeminasab F, Behzanejad N, Khalafi M. Impact of exercise training on inflammatory markers in adult and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Systematic review and meta-analysis. *Journal of Ilam University Medical Sciences*. 2024; 32(2): 1-16. [In persian]
- [28] Madani A, Alack K, Richter MJ, Krüger K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *Journal of Inflammation Research*. 2018; 11: 155-167.
- [29] Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12: 1023177.
- [30] Uciechowski P, Dempke W. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network. *Oncology*. 2020; 98(3): 131-137.
- [31] Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, Cancino-Arenas N, Hernandez-Vargas F, Troncoso R, et al. Role of interleukin-6 in vascular health and disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021; 8: 641734.
- [32] 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). 2022; 12(6): 782.
- [33] Rigonato-Oliveira NC, Mackenzie B, Bachi ALL, Oliveira-Junior MC, Santos-Dias A, Brandao-Rangel MAR, et al. Aerobic exercise inhibits acute lung injury: from mouse to human evidence Exercise reduced lung injury markers in mouse and in cells. *Exercise Immunology Review*. 2018; 24: 36-44.
- [34] Leimbacher AC, Villiger P, Desboeufs N, Aboouf MA, Nanni M, Armbruster J, et al. Voluntary exercise does not always suppress lung cancer progression. *iScience*. 2023; 26(8): 107298.
- [35] Anugrah SM, Kusnanik NW, Wahjuni ES, Ayubi N, Mulyawan R. Effect of royal jelly on performance and inflammatory response to muscle damage: A systematic review. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2023; 13(5): 6-13.
- [36] Kusuma DA, Naharudin MNB, Callixte C, Aljunaid M, Firmansyah A, Mario DT, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of bee products potentially reduce oxidative stress and inflammation after physical activity/exercise: A systematic review. *Physical Education Theory and Methodology*. 2023; 23(6): 954-962.
- [37] Ghasemi M, Abdi A, Abbassi Daloui A. The effect of combining aerobic exercise and royal jelly on the

expression of pro-inflammatory cytokines in liver tissue of obese rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2022; 22 (5):282-293. [In Persian]

[38] Etemad Z, Zohali SH. The effect of aerobic training

and royal jelly supplementation on some inflammatory markers in overweight women. Middle Eastern Journal of Disability Studies. 2021; 11:21. [In Persian]
