



Research Article

The Effect of Endurance Training on Oxidative Stress Markers in the Brain Tissue of Rats Under Cisplatin

Mohammad Parstesh^{ID 1,2}, Zahra Yousefvand^{ID 3*}, Behzad Aria^{ID 4}, Majid Mardaniyan Ghahfarrokhi^{ID 5}, Jamileh Ahmadi^{ID 6}

¹ Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

² Research Institute of Applied Studies of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

³ PhD. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

⁴ Assistant Professor, Psychology and Educational Sciences, Department of Physical Education and Sports Science, Yazd University, Yazd, Iran.

⁵ Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

⁶ MSc, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran

* **Corresponding author:** Zahra Yousefvand, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran. Email: zahra13699631@gmail.com

DOI: [10.61186/jams.28.3.174](https://doi.org/10.61186/jams.28.3.174)

How to Cite this Article:

Parstesh M, Yousefvand Z, Aria B, Mardaniyan Ghahfarrokhi M, Ahmadi J. The Effect of Endurance Training on Oxidative Stress Markers in the Brain Tissue of Rats Under Cisplatin. *J Arak Uni Med Sci*. 2025;28(3): 174-82. DOI: 10.61186/jams.28.3.174

Received: 08.01.2025

Accepted: 19.04.2025

Keywords:

Endurance training;
Cisplatin;
Malondialdehyde;
Total antioxidant capacity;
Brain tissue

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Cisplatin, a widely used chemotherapy agent, offers therapeutic benefits for cancer treatment but often leads to adverse effects on neurogenesis and oxidative stress. On the other hand, physical activity has been proposed as a potential strategy to counteract these side effects. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of an endurance training period on oxidative stress markers in the brain tissue of rats induced with cisplatin.

Methods: In this study, 32 male rats with an average weight of 220 grams were divided into four groups: healthy control, cisplatin-injected control, endurance training, and cisplatin + endurance training. After 8 weeks of endurance training, the rats were dissected, and blood serum was separated to measure oxidant and antioxidant factors. Additionally, the brain was removed under sterile conditions for examination of the desired markers. Data were analyzed using one-way ANOVA.

Results: The results showed that cisplatin significantly decreased MDA and significantly increased TAC and CAT in the cisplatin-receiving control group. On the other hand, 8 weeks of endurance training significantly decreased MDA and significantly increased TAC and CAT. Moreover, no significant change was observed in serum SOD levels. In brain tissue, MDA levels significantly increased, and TAC, CAT, and SOD levels significantly decreased in the cisplatin-receiving group. Conversely, 8 weeks of endurance training reduced MDA levels and increased TAC, CAT, and SOD levels.

Conclusions: Based on the findings of the present study, it appears that exercise has protective effects against cisplatin-induced oxidative stress in the rat brain, which may be attributed to its antioxidant capabilities.

تأثیر تمرین استقامتی بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش‌های صحرایی تحت سیس‌پلاتین

محمد پرستش^۱، زهرا یوسف وند^{۲*}، بهزاد آریا^۳، مجید مردانیان قهفرخی^۴، جمیله احمدی^۵^۱ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران^۲ پژوهشکده مطالعات کاربردی در علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران^۳ دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران^۴ استادیار، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، بخش تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه یزد، یزد، ایران^۵ استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران^۶ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول: زهرا یوسف وند، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران. ایمیل: zahra13699631@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.28.3.174

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۹
مقدمه: سیس‌پلاتین، یک عامل شیمی درمانی است که به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته و مزایای درمانی را برای درمان سرطان ارائه می‌دهد، اما اغلب منجر به اثرات نامطلوب بر نورونز و استرس اکسیداتیو می‌شود. از طرفی، فعالیت بدنی به‌عنوان یک استراتژی بالقوه برای مقابله با این عوارض جانبی پیشنهاد شده است، از این رو هدف از پژوهش حاضر، بررسی یک دوره تمرین استقامتی بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت مغزی موش‌های صحرایی تحت القاء پلاتینول، بود.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۱۹
روش کار: در این پژوهش، ۳۲ سر موش صحرایی نر با میانگین وزنی ۲۲۰ گرم به چهار گروه: کنترل سالم، گروه کنترل تحت تزریق سیس پلاتین، گروه تمرین استقامتی و گروه سیس پلاتین + تمرین استقامتی، تقسیم شدند. پس از ۸ هفته تمرین استقامتی تشریح موش‌ها انجام شد و سرم خون جهت اندازه‌گیری عوامل اکسیدانی و آنتی اکسیدانی جدا سازی؛ همچنین تحت شرایط استریل مغز حیوان برای بررسی شاخص‌های مورد نظر از مجسمه خارج شد. داده‌ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند.	واژگان کلیدی: تمرین استقامتی؛ سیس پلاتین؛ مالون دی آلدئید؛ ظرفیت تام آنتی اکسیدانی؛ بافت مغز
یافته‌ها: نتایج نشان داد، سیس پلاتین باعث کاهش معنی‌دار MDA و افزایش معنی‌دار TAC و CAT در گروه کنترل دریافت کننده سیس پلاتین شد. از طرفی انجام ۸ هفته تمرین استقامتی توانست، باعث کاهش معنی‌دار MDA و افزایش معنی‌دار TAC و CAT، شود. علاوه بر این هیچ تغییر معنی‌داری در سطح سرمی SOD مشاهده نشد. همچنین در بافت مغز، میزان MDA در گروه دریافت کننده سیس پلاتین افزایش معنی‌دار و میزان TAC، CAT و SOD کاهش معنی‌داری را به‌همراه داشت. در مقابل، انجام ۸ هفته تمرین استقامتی باعث کاهش میزان MDA و افزایش میزان TAC، CAT و SOD شد.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی دارای اثرات محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از پلاتینول در مغز موش است که ممکن است به قابلیت‌های آنتی اکسیدانی آن نسبت داده شود.	

ارجاع: پرستش محمد، یوسف وند زهرا، آریا بهزاد، مردانیان قهفرخی مجید، احمدی جمیله. تأثیر تمرین استقامتی بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش‌های صحرایی تحت سیس پلاتین. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۴؛ ۲۸ (۳): ۱۷۴-۱۸۲.

مقدمه

سرطان‌ها از جمله سرطان بیضه، تخمدان، سرویکس، مثانه، سینه و ریه مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳). مکانیسم اصلی و مهم این دارو برای از بین بردن سلول‌های سرطانی از طریق اتصال به مولکول DNA می‌باشد (۴). سیس پلاتین از طریق انتشار وارد سلول شده، سپس اتم‌های کلر آن با آب جایگزین شده و بار آن مثبت می‌شود. این کمپلکس حاوی بار مثبت، می‌تواند با DNA دو رشته‌ای واکنش داده و منجر به مهار تقسیمات میتوزی، مهار همانندسازی DNA و القاء آپوپتوز و در نتیجه جلوگیری از پیشرفت سرطان شود (۵).

یکی از روش‌های درمان سرطان یا تخفیف موقت آن استفاده از برخی داروهای خاص است که در اصطلاح پزشکی به آنها شیمی‌درمانی گفته می‌شود (۱). بیشتر داروهای ضد سرطان به‌کار رفته در شیمی‌درمانی به‌صورت گزینشی نمی‌تواند سلول‌های سرطانی را از بین ببرد و متأسفانه به بافت‌های سالم اطراف نیز آسیب جدی وارد می‌کند (۲). سیس پلاتین (سیس- دی آمین دی کلرو پلاتینیوم) یکی از داروهای ضد توموری پر مصرف و قوی می‌باشد که به‌صورت وسیع در درمان انواع

ورزشی نیز گزارش شده است (۱۹). در تأیید این مطالب مشخص شده است، تمرین هوازی با شدت‌های مختلف منجر به بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی و استرس اکسیداتیو در خون و کبد موش‌های صحرایی چاق می‌شود (۲۰). از این‌رو فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به کاهش عوامل التهابی و آپوپتوز شود که بیانگر نقش محافظتی ورزش در برابر مرگ سلولی ناشی از سیس‌پلاتین می‌باشد (۱۵).

در مجموع با توجه به عدم بررسی همزمان تمرین استقامتی و تزریق داروی سیس‌پلاتین بر شاخص‌های مورد نظر در پژوهش‌های پیشین در پژوهش حاضر به دنبال پاسخ به این سؤال هستیم که آیا یک دوره تمرین استقامتی بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش‌های صحرایی تحت القاء سیس‌پلاتین، تأثیر دارد.

روش کار

در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی بالغ نر از نژاد اسپراگ داولی با میانگین وزنی 20 ± 220 گرم در خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک در شرایط استاندارد (دمای 23°C درجه سانتی‌گراد و نور محیطی با شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذا طبق کد اخلاق به شماره REC.ARAKMU.IR ۱۴۰۲۰۲۱ به مدت یک هفته به منظور سازگاری با محیط نگهداری شدند تا استرس احتمالی ناشی از تغییر مکان از بین رفته و به شرایط جدید عادت کنند. سپس حیوانات بصورت تصادفی به چهار گروه ۸ تایی که کنترل سالم، گروه کنترل تحت تزریق سیس‌پلاتین، گروه سیس‌پلاتین + تمرین استقامتی و گروه تمرین استقامتی، تقسیم شدند. علاوه بر این معیارهای ورود به تحقیق شامل سلامتی کامل رت‌ها، سن شش هفته در ابتدای تحقیق و دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرمی حیوانات بود.

نحوه تزریق سیس‌پلاتین

جهت ایجاد سمیت ناشی از سیس‌پلاتین بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن موش‌های صحرایی مورد نظر از محلول سیس‌پلاتین (ساخت شرکت داروسازی سبحان انکولوژی، ایران) با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (kg/mg) محلول شده در نرمال سالین به صورت تک دوز و درون صفاقی تزریق شد (۱۶).

برنامه تمرین استقامتی

تمرینی استقامتی شامل دویدن روی نوار گردان ۵ کاناله ساخت ایران بود. بعد از تزریق داروی سیس‌پلاتین، موش‌ها به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامه آشناسازی شامل ۵ جلسه راه رفتن با سرعت ۸ تا ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در هفته بود. پروتکل اصلی شامل دویدن روی نوار گردان با شیب صفر درجه با سرعت ثابت ۱۲ متر در دقیقه به مدت ۲۸ دقیقه در جلسه اول و تا ۶۴ دقیقه در جلسه‌های پایانی ادامه یافت. برای گرم کردن در ابتدای هر جلسه و سرد کردن در پایان هر جلسه، راه رفتن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه انجام شد (۲۱).

اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی

تمامی موش‌ها، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین با استفاده از یک پنبه آغشته به اتر بیهوش، تشریح، نمونه‌گیری (شکل ۱) و برای

در مکانیسم ثانویه عملکرد سیس‌پلاتین، رادیکال‌های آزاد افزایش یافته که موجب از بین رفتن سلول‌های سرطانی خواهد شد. تولید رادیکال‌های آزاد به عنوان بخشی از متابولیسم طبیعی سلول می‌باشد که نقش مهمی در هومئوستاز سلول دارد. با این وجود افزایش رادیکال‌های آزاد، تعادل بین تشکیل رادیکال‌های آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدانی را از بین برده و منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. استرس اکسیداتیو، موجب بروز تغییرات ساختاری متنوع و متعدد در سطح ماکرومولکول‌های سلول (۶)، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و اختلال در عملکرد بیولوژیک سلول می‌شود که نهایتاً، باعث مرگ سلول خواهد شد (۵). در این راستا، Marullo و همکاران مشاهده کردند، سیس‌پلاتین در نهایت آزادسازی سیتوکروم C را بدنبال دارد که به آپوپتوز کمک می‌کند (۳).

علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهد، عدم تعادل ردوکس ناشی از سیس‌پلاتین باعث اختلال در عملکرد عروقی، پاسخ التهابی شدید و آپوپتوز در بافت‌ها و مغز می‌شود (۷، ۸). یافته‌های دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد، سیس‌پلاتین باعث القای آپوپتوز عصبی یعنی کاهش نورون‌ها می‌شود (۹). مقالات بسیاری حاکی از وجود ارتباط بین تولید رادیکال‌های آزاد و اختلالات تحلیل برنده عصبی می‌باشند (۱۰، ۱۱). گزارش شده است، سیس‌پلاتین سطوح سرمی BDNF و همچنین انشعاب دندریتیک و نورون‌ها را در هیپوکامپ موش‌ها کاهش می‌دهد (۱۲). همچنین بر اساس مطالعات صورت گرفته، سیس‌پلاتین منجر به افزایش قابل توجهی در سطوح مالون دی‌آلدئید MDA (Malondialdehyde)، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز CAT (Catalase) و سطوح گلوتاتیون GSH (Glutathione) در مغز می‌شود که تأیید کننده القای پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز است (۱۳). بنابراین، مشابه سایر داروهای ضد سرطان، درمان سیس‌پلاتین با سمیت عصبی همراه است (۱۴). با این حال، سمیت نفروتوکسیسیته و عصبی، عوارض جانبی اصلی درمان سیس‌پلاتین است که مانع استفاده از آن می‌شود (۱۵). از این‌رو اگرچه سیس‌پلاتین به‌طور موثر، انواع خاصی از سرطان را درمان می‌کند، اما استفاده از آن در عمل بالینی، محدود است.

بنابراین، استراتژی‌های مؤثر برای کاهش شدت آسیب عصبی به دنبال شیمی‌درمانی به شدت در حال جستجو هستند. در حال حاضر، هیچ درمان دارویی خاصی برای جلوگیری از آسیب عصبی ناشی از سیس‌پلاتین وجود ندارد و برخی از روش‌های آزمایش شده برای مقابله با آسیب‌های ناشی از سیس‌پلاتین، معایبی مانند کاهش اثرات ضد تومور دارو یا ایجاد اختلالات فیزیولوژیک دیگر را به همراه داشته‌اند (۱۶). بنابراین، با توجه به شناسایی استراتژی‌های جدید، مطالعه‌ای اثر محافظتی تمرینات ورزشی بر سمیت کلیوی، کبدی و عصبی را در حیوانات آزمایشگاهی بررسی کرده است (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد، تمرین استقامتی منجر به محافظت در برابر آسیب‌های ناشی از سیس‌پلاتین می‌شود (۱۸). مطالعات انجام شده، تمرین بدنی منظم را یک مداخله غیردارویی امیدوارکننده برای بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش سمیت ناشی از سیس‌پلاتین، معرفی می‌کنند. در این زمینه، گزارش شده است، فعالیت ورزشی نورون‌ها را تحریک می‌کند و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۱۹). همچنین، افزایش فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی در اندام‌هایی مانند مغز، قلب، کبد و کلیه‌ها پس از تمرین



شکل ۲. جراحی حیوان و جداسازی بافت مغز

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به صورت میانگین و انحراف استاندارد (انحراف معیار $\pm$ میانگین) برای متغیر وزن و به صورت میانگین و خطای معیار میانگین در نمودارها برای SOD، CAT، TAC و MDA، بیان شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون Levene استفاده شد. پس از مشخص شدن نرمال بودن داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت همگن بودن واریانس داده‌ها از آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ $P \leq$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ (IBM Corporation, Armonk, NY) صورت گرفت. همچنین برای رسم نمودارها از نرم‌افزار گراف پد پریسم (Grap pad Prism9) استفاده شد.

یافته‌ها

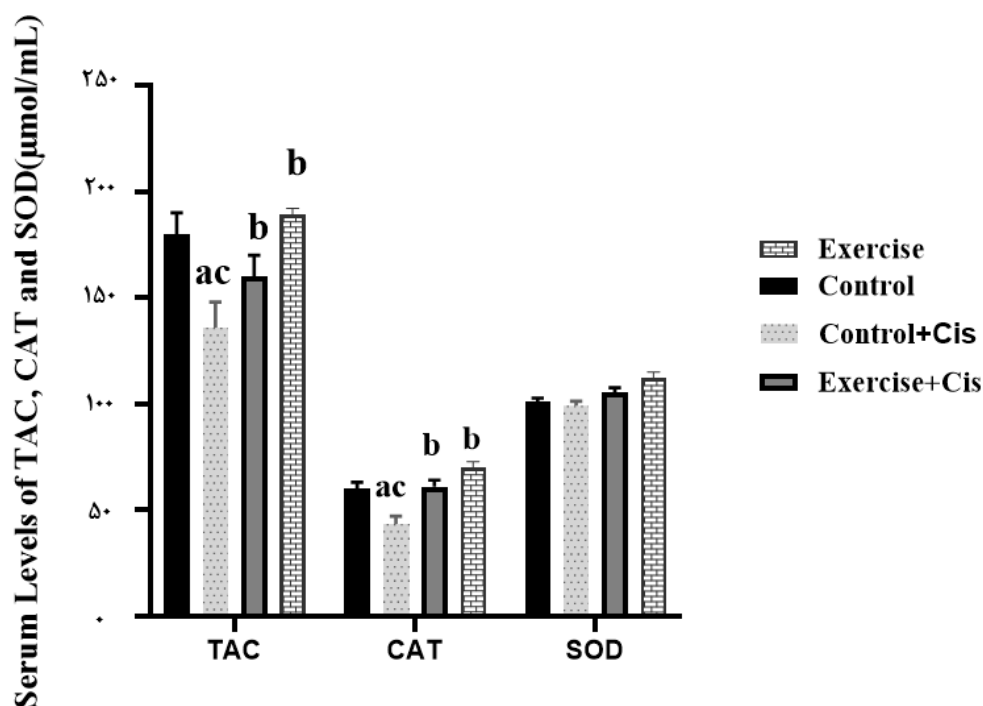
آزمون تحلیل واریانس نشان داد، بین وزن بدن موش‌های صحرایی در پیش آزمون گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P = ۰/۹۴۲$) و ($F = ۰/۱۶$). اما بین وزن بدن موش‌های صحرایی در پس‌آزمون گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P = ۰/۷۴۱$) و ($F = ۵/۰۳$).

نمودار ۱ نتایج مربوط به فعالیت SOD، CAT و TAC در سطح سرمی گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. همچنین نمودار ۲ مربوط به نتایج سطح سرمی MDA گروه‌های مختلف می‌باشد. تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد، تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی مالون دی‌لدهید (MDA) ($P = ۰/۰۰۴$) و ($F = ۲۵/۴۳$)، ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) ($P = ۰/۰۰۱$) و ($F = ۲۵/۹۲$) و کاتالاز (CAT) ($P = ۰/۰۱۲$) و ($F = ۱۹/۱۳$)، بین گروه‌های مختلف وجود دارد. از طرفی تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد، تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ($P = ۰/۵۴۸$) و ($F = ۰/۱۳$)، بین گروه‌های مختلف وجود ندارد. نتایج آزمون تعقیبی Tukey نشان داد سطح سرمی MDA در گروه کنترل سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری را به همراه داشت ($P = ۰/۰۲۲$).

دسترسی به بافت مغز، سر حیوانات توسط فرد خبره و با گیوتین جدا و مغز بطور کامل از جمجمه جدا شد (شکل ۲). سپس با نرمالین‌سالی ۰/۹ شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت تمیز شود. سپس بخش قشر خاکستری مغز موش‌های صحرایی به دقت جدا گردید. بافت‌های مغز بلافاصله پس از استخراج در کرایوتیوپ‌های ویژه نگهداری بافت قرار داده و سپس به دمای ۷۰- منتقل شدند. هموژنه بافتی با استفاده از دستگاه هموژنایزر تهیه شد. برای تهیه هموژنه بافتی ابتدا بافت توزین شده و سپس متناسب با وزن آن به صورت جداگانه نرمالین‌سالی ۰/۹ درصد اضافه و به مدت دو دقیقه با دستگاه هموژنایزر با دور ۵۰۰۰ در دقیقه هموژنیزه گردید. آنگاه محلول هموژنیزه توسط سانتریفوژ یخچال دار با دور ۳۰۰۰ در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شد. برای جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها تمامی مراحل بالا در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. پس از انجام سانتریفوژ محلول رویی شفاف از بقیه محتویات جدا و درون میکروتیوب دو سی‌سی جمع‌آوری شد و در روز آزمایش از این محلول برای سنجش فعالیت MDA، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (Total Antioxidant Capacity) TAC، CAT و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) (Superoxide dismutase) استفاده گردید. علاوه بر این، نمونه‌های خونی (۵ سی‌سی) بعد از لخته شدن در سانتریفوژ قرار گرفتند و با دور ۳۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سرم آنها استخراج و جهت اندازه‌گیری در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس با استفاده از کیت‌های شرکت طب پژوهان رازی (ساخت کشور ایران) سطح سرمی MDA در محدوده اندازه‌گیری ۵۰-۱ میکرومول، TAC در محدوده اندازه‌گیری ۴۵-۴۲۰ میکرومول و آنزیم TAC در محدوده اندازه‌گیری ۹۰-۱ میکرومول اندازه‌گیری شدند. مطابق با دستور شرکت سازنده کیت، رقت‌های محلول استاندارد آماده و برای رسم منحنی استاندارد استفاده شد. هر نمونه دو بار تهیه شد و در دستگاه الیزا ریدر در طول موج ۵۳۰ نانومتر خوانده شد. از میانگین دو بار خوانش دستگاه الیزا ریدر به عنوان جذب نوری برای محاسبه مقدار نهایی استفاده شد (۲۲).



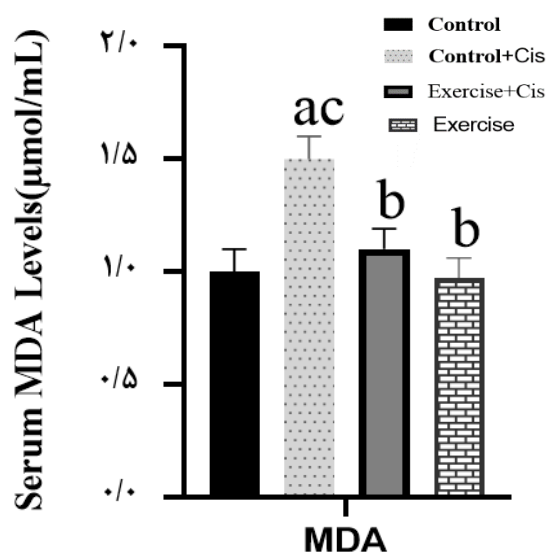
شکل ۱. خون‌گیری و تهیه سرم



نمودار ۱: تأثیر تمرین استقامتی بر سطوح سرمی MDA، TAC، CAT و SOD درموش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین
a. در مقایسه با گروه کنترل b. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین c. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی

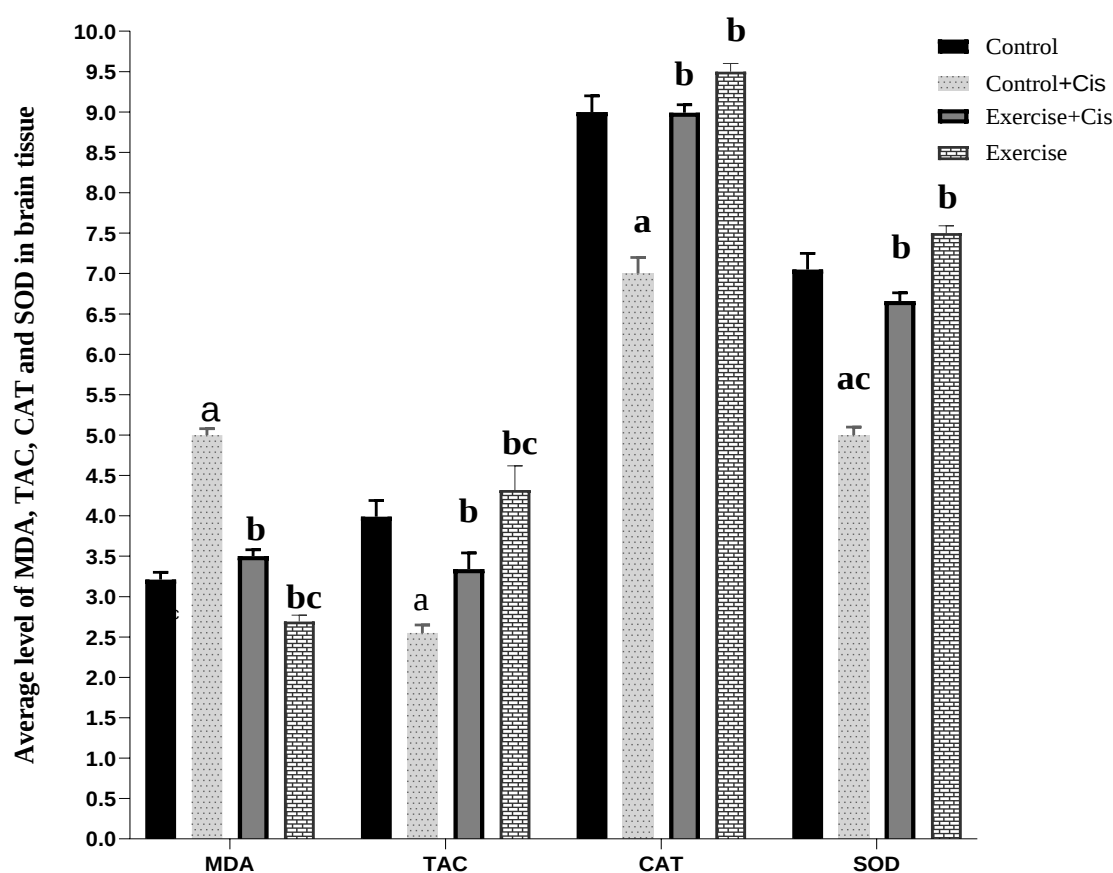
($P = 0.001$) در گروه کنترل سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری را به همراه داشت. علاوه بر این، سطوح سرمی TAC ($P = 0.003$) و CAT ($P = 0.014$) در گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به کنترل سیس‌پلاتین افزایش معنی‌داری را نشان داد. لازم به ذکر است که سطوح سرمی TAC ($P = 0.922$) و CAT ($P = 0.852$) در گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به کنترل سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در نمودار ۳ شدت فلورسانس (AFU) مربوط به میزان MDA به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو، TAC به‌عنوان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، CAT و SOD به‌عنوان شاخصی از دفاع آنتی‌اکسیدانی در بافت هموزنیزه هیپوکمپ در گروه‌های مختلف مورد مطالعه دیده می‌شود. نتایج نشان داد، سیس‌پلاتین موجب افزایش معنی‌دار MDA ($P = 0.022$) و کاهش معنی‌دار TAC ($P = 0.001$)، CAT ($P = 0.318$)، SOD ($P = 0.001$) و SOD ($P = 0.002$)، بافت مغز در گروه کنترل دریافت‌کننده سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل سالم، شد. دیگر نتایج نشان داد میزان MDA بافت مغز در گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به کنترل سیس‌پلاتین کاهش معنی‌داری را به همراه داشت ($P = 0.041$). همچنین، میزان TAC ($P = 0.018$)، CAT ($P = 0.002$) و SOD ($P = 0.001$) در بافت مغز گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به کنترل سیس‌پلاتین افزایش معنی‌داری را نشان داد. علاوه بر این، میزان MDA ($P = 0.942$)، TAC ($P = 0.879$)، CAT ($P = 0.651$) و SOD ($P = 0.918$) در بافت مغز گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به کنترل سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.



نمودار ۲: تأثیر تمرین استقامتی بر سطوح سرمی MDA در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین
a. در مقایسه با گروه کنترل b. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین c. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی

علاوه بر این در سطح سرمی MDA گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($P = 0.001$). همچنین، نتایج آزمون تعقیبی Tukey نشان داد، سطوح سرمی TAC ($P = 0.021$) و CAT



نمودار ۳: تأثیر تمرین استقامتی بر میانگین MDA، TAC، CAT و SOD در بافت مغز موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین
a. در مقایسه با گروه کنترل b. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین c. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، سیس‌پلاتین افزایش معنی‌دار سطح سرمی MDA و کاهش معنی‌دار سطوح سرمی TAC و CAT در گروه کنترل دریافت‌کننده سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل را به‌همراه داشت. اما تغییراتی در سطح سرمی SOD گروه کنترل دریافت‌کننده سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.

ادامه استفاده بالینی سیس‌پلاتین با شروع سمیت عصبی شدید محدود می‌شود (۲۳). سمیت عصبی ناشی از سیس‌پلاتین با آسیب‌های بافتی و تغییرات رفتاری همراه است. مطالعات نشان می‌دهد، مسمومیت عصبی تقریباً در ۵۰ درصد بیماران تحت درمان با سیس‌پلاتین، همراه است (۲۴). احتمالاً آسیب سلولی و آپوپتوز برگشت‌ناپذیر، ممکن است عمدتاً از استرس اکسیداتیو ناشی شود. گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن یکی از عوامل ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن به‌شمار می‌روند. بر اساس مطالعات انجام شده، سیس‌پلاتین باعث آسیب به میتوکندری، توقف انتقال الکترون در زنجیره تنفسی و در نتیجه نشت الکترون‌ها از زنجیره انتقال الکترونی می‌گردد. این الکترون‌های آزاد به لایه‌های الکترونی اکسیژن یا نیتروژن نفوذ کرده و گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن را تشکیل می‌دهند (۲۵).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، سطح سرمی MDA به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. که با یافته‌های Khalil و همکاران (۳۴)، Gulec و همکاران (۱۵) همسو بود.

Gulec و همکاران (۱۵) نشان دادند، میانگین سطح سرمی MDA گروه سیس‌پلاتین در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری بالاتر بود. MDA یکی از محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدی و شاخص تولید ROS است. بنابراین افزایش سطح MDA نشان‌دهنده افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۲۵). MDA به نوبه خود باعث آسیب سلولی پیشرفته‌تر می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند، درمان با سیس‌پلاتین می‌تواند باعث آسیب اندام مشخص شود که با افزایش قابل توجه سطح MDA در مقایسه با کنترل عادی مشخص می‌شود (۲۶، ۲۷). به‌طور خلاصه، به‌نظر می‌رسد افزایش سطح MDA ناشی از سیس‌پلاتین به علت پراکسیداسیون لیپیدی (تبدیل چربی به رادیکال آزاد)، باشد. از طرفی تمرین ۸ هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی MDA در گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین شد. همخوان با نتایج مطالعه حاضر، Kara و همکاران (۲۸) مشاهده کردند، مکمل روزراترول (Resveratro) که به‌عنوان یک مکمل آنتی‌اکسیدانی مصرف می‌شود، می‌تواند اثر تخریبی

سطح GSH و فعالیت CAT، گزارش شد (۳۴) که با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی داشت.

از طرفی دیگر نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار TAC، CAT و SOD و باعث کاهش معنادار MDA بافت مغز در رت‌های نر صحرایی شد. مطالعات نشان می‌دهد، فعالیت ورزشی منجر به محافظت در برابر آسیب‌های ناشی از سیس‌پلاتین می‌شود (۱۸). در این راستا گزارش شده است، یک دوره تمرین هوازی، منجر به کاهش التهاب با بیان کمتر $TNF-\alpha$ در بافت و سرم‌خون گروہ دریافت‌کننده سیس‌پلاتین شد. از طرفی در پاسخ به فعالیت‌های استقامتی ماهیچه‌های اسکلتی سایتوکاین‌هایی مانند IL-6 را آزاد می‌کنند که باعث آزادسازی سایر سایتوکاین‌های ضد التهابی و مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود (۳۵). از این‌رو فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به کاهش عوامل التهابی و آپوپتوز شود که بیانگر نقش محافظتی ورزش در برابر مرگ سلولی ناشی از سیس‌پلاتین می‌باشد (۳۶). در مطالعه، غیرهمسو با عنوان، تأثیر تمرین تناوبی بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت تومور موش مبتلا به سرطان پستان، گزارش شد که با وجود کاهش در حجم تومور، تمرین اینتروال استقامتی نتوانسته است تغییری در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بافت تومور ایجاد کند (۳۷). نتایج مختلف می‌تواند ناشی از اختلاف در شدت و مدت تجویز فعالیت ورزشی، غلظت سم مورد استفاده، نژاد و گونه حیوانات و حتی دقت اندازه‌گیری باشد.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی دارای اثرات محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از پلاتینول در مغز موش است که ممکن است به قابلیت‌های آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که تمرینات منظم ورزشی به‌عنوان یک راهکار در جهت افزایش ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانی کاربرد دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری صمیمانه همه عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی اراک و دانشکده علوم ورزشی اراک یاری رساندند سپاسگزاریم.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، تحلیل و تفسیر داده‌ها، تهیه پیش‌نویس مقاله و اصلاح نمودن آن، مشارکت داشتند.

تضاد منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

تزریق سیس‌پلاتین را کاهش دهد (۲۸). همخوان بودن این مطالعه با مطالعه حاضر در این موضوع است که تمرینات منظم ورزشی به‌عنوان یک راهکار در جهت افزایش ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانی کاربرد دارد به‌طوری که در بسیاری از مطالعات که بر روی بیماران با وضعیت وخیم صورت گرفته است فعالیت ورزشی توانسته سطوح سرمی آنتی‌اکسیدان‌های مختلف را افزایش دهد. در یک مطالعه همسو با پژوهش حاضر، مشخص شد که سطح MDA پلاسما در گروہ تمرین استقامتی نسبت به گروہ کنترل پس از ۸ هفته ورزش استقامتی کاهش یافته است (۲۹).

دیگر نتایج مطالعه حاضر نشان داد، سطح سرمی CAT و TAC در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین، نسبت به گروہ کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. مشخص شده است استرس اکسیداتیو اغلب ناشی از اختلال در آنزیم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی مانند SOD، GPX و CAT است. در این راستا و همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، در یک مطالعه گزارش شده است میزان TAC، GSH و اکسید نیتریک (NO) در گروہ دریافت‌کننده سیس‌پلاتین به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است (۱۵).

همچنین نشان داده شده است که سیس‌پلاتین باعث مرگ سلولی می‌شود که با کاهش سطح TAC، GSH و NO مشخص می‌شود و حاکی از تسریع فرایندهای اکسیداتیو نه تنها در مغز، بلکه در سایر بافت‌های بدن است (۲۷، ۳۰-۳۲) که با یافته‌های پژوهش حاضر همسو بود. از طرفی ۸ هفته تمرین استقامتی توانست موجب افزایش سطح سرمی CAT و TAC در گروہ سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به گروہ کنترل دریافت‌کننده سیس‌پلاتین، شود و آن را به سطح گروہ کنترل سالم برساند.

در یک مطالعه به بررسی اثر دو روش تمرین استقامتی روی تردمیل بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون و کبد موش‌های صحرایی چاق پرداخته شد و نتایج حاکی از آن بود که ۸ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط، موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی TAC، CAT و SOD موش صحرایی چاق می‌شود (۳۳). که با نتایج پژوهش حاضر هم راستا بود. در ارتباط با شاخص‌های مذکور در بافت مغز، نتایج نشان داد، سیس‌پلاتین موجب کاهش معنی‌دار TAC، CAT و SOD و افزایش معنی‌دار MDA بافت مغز در رت‌های نر صحرایی سالم می‌شود. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، گزارش شده است، سیس‌پلاتین سطوح پارامترهای اکسیدانی مانند MDA را در بافت مغز افزایش داده و اثرات آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند GSH، CAT و SOD را سرکوب می‌کند. علاوه بر این، طی مطالعه‌ای در بررسی بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی قشر مغز در موش‌های تحت درمان با سیس‌پلاتین، افزایش نشانگر استرس اکسیداتیو بافت مغز و نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) و کاهش

References

- Juzenas P, Chen W, Sun Y-P, Coelho MAN, Generalov R, Generalova N, et al. Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(15):1600-14. **pmid:** 18840487 **doi:** 10.1016/j.addr.2008.08.004
- Kelland LR. Preclinical perspectives on platinum resistance. *Drugs.* 2000;59(Suppl 4):1-8. **pmid:** 10864225 **doi:** 10.2165/00003495-200059004-00001
- Marullo R, Werner E, Degtyareva N, Moore B, Altavilla G, Ramalingam SS, et al. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions. *PloS One.* 2013;8(11):e81162. **pmid:** 24260552 **doi:** 10.1371/journal.pone.0081162
- Choi SJ, Kim SW, Lee JB, Lim HJ, Kim YJ, Tian C, et al. Ginkgo biloba extracts protect auditory hair cells from cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting perturbation of gap junctional intercellular communication. *Neuroscience.* 2013;244:49-61. **pmid:** 23583760 **doi:** 10.1016/j.neuroscience.2013.04.001
- Florea A-M, Büsselberg D. Breast cancer and possible mechanisms of therapy resistance. *Journal of Local and Global Health Science.* 2013;2013(1):2. **doi:** 10.5339/jlghs.2013.2
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology.* 2014;740:364-78.
- Yang Y, Liu H, Liu F, Dong Z. Mitochondrial dysregulation and protection in cisplatin nephrotoxicity. *Arch Toxicol.* 2014;88(6):1249-56. **pmid:** 24859930 **doi:** 10.1007/s00204-014-1239-1
- dos Santos NAG, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, Dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Archives of toxicology.* 2012;86(8):1233-50. **pmid:** 22382776 **doi:** 10.1007/s00204-012-0821-7
- Lomeli N, Pearre D, Di K, Bota DA. NCMP-13. BDNF enhancement via ampakines as a potential treatment for chemotherapy-related cognitive impairment. *Neuro-Oncology.* 2018;20 (Suppl 6): vi196. **doi:** 10.1093/neuonc/noy148.812
- Fidèle N, Joseph B, Emmanuel T, Théophile D. Hypolipidemic, antioxidant and anti-atherosclerogenic effect of aqueous extract leaves of *C. assia*. *occidentalis* Linn (Caesalpinaceae) in diet-induced hypercholesterolemic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):76. **pmid:** 28122565 **doi:** 10.1186/s12906-017-1566-x
- Salvati S, Attorri L, Di Benedetto R, Fortuna S, Di Biase A. Micronutrient-enriched rapeseed oils improve the brain oxidant/antioxidant system in rats fed a high-fat diet. *J Agric Food Chem.* 2011;59(9):4483-8. **pmid:** 21417278 **doi:** 10.1021/jf1042807
- Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1164-78. **pmid:** 26788077 **doi:** 10.5114/aoms.2015.56342
- Carozzi VA, Marmiroli P, Cavaletti G. The role of oxidative stress and anti-oxidant treatment in platinum-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010;10(7):670-82. **pmid:** 20578989 **doi:** 10.2174/156800910793605820
- Joseph D, Dubashi B, Karthikeyan B, Jain A. Arterial occlusion precipitated by cisplatinbased chemotherapy. *Current Oncology.* 2010;17(6):71-2. **pmid:** 21151412 **doi:** 10.3747/co.v17i6.728
- Gulec M, Oral E, Dursun OB, Yucel A, Hacımuftuoğlu A, Akcay F, et al. Mirtazapine protects against cisplatin-induced oxidative stress and DNA damage in the rat brain. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(1):50-8. **pmid:** 23279761 **doi:** 10.1111/j.1440-1819.2012.02395.x
- Oh G-S, Kim H-J, Choi J-H, Shen A, Choe S-K, Karna A, et al. Pharmacological activation of NQO1 increases NAD⁺ levels and attenuates cisplatin-mediated acute kidney injury in mice. *Kidney Int.* 2014;85(3):547-60. **pmid:** 24025646 **doi:** 10.1038/ki.2013.330
- Faleiros CM, Francescato HD, Papoti M, Chaves L, Silva CG, Costa RS, et al. Effects of previous physical training on adriamycin nephropathy and its relationship with endothelial lesions and angiogenesis in the renal cortex. *Life Sci.* 2017;169:43-51. **pmid:** 27884511 **doi:** 10.1016/j.lfs.2016.11.014
- Miyagi MYS, Seelaender M, Castoldi A, de Almeida DC, Bacurau AVN, Andrade-Oliveira V, et al. Long-term aerobic exercise protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by modulating the expression of IL-6 and HO-1. *PLoS One.* 2014;9(10):e108543. **pmid:** 25272046 **doi:** 10.1371/journal.pone.0108543
- da Costa Daniele TM, de Bruin PFC, de Matos RS, de Bruin GS, Junior CMC, de Bruin VMS. Exercise effects on brain and behavior in healthy mice, Alzheimer's disease and Parkinson's disease model—A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2020;383:112488. **pmid:** 31991178 **doi:** 10.1016/j.bbr.2020.112488
- Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, et al. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene.* 2021;798:145796. **pmid:** 34175393 **doi:** 10.1016/j.gene.2021.145796
- Parastesh M, Heidarianpour A, Sadeh M. Investigating the effects of endurance, resistance and combined training on reproductive hormones and sperm parameters of streptozotocin-nicotinamide diabetic male rats. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18(2):273-9. **pmid:** 31890651 **doi:** 10.1007/s40200-018-0380-4
- Mohammad P, Esfandiari KZ, Abbas S, Ahoora R. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of resistin, chemerin and liver enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced type-2 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18(2):379-87. **pmid:** 31890663 **doi:** 10.1007/s40200-019-00422-1
- Cavaliere R, Schiff D. Neurologic toxicities of cancer therapies. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2006;6(3):218-26. **pmid:** 16635431 **doi:** 10.1007/s11910-006-0009-8
- Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemother Res Pract.* 2011;2011(1):843019. **pmid:** 22312559 **doi:** 10.1155/2011/843019
- Sedehi M, Mehrabi Y, Kazemnejad A, Hadaegh F. Comparison of artificial neural network, logistic regression and discriminant analysis methods in prediction of metabolic syndrome [in Persian]. *Iranian J Endocrinol Metabol.* 2009;11(6):638-46.
- Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Otunctemur A, Cekmen M, Somay A. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide-and cisplatin-induced testicular damage in rats. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1124-32. **pmid:** 18829000 **doi:** 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1758
- Sener MT, Sener E, Tok A, Polat B, Cinar I, Polat H, et al. Biochemical and histologic study of lethal cisplatin nephrotoxicity prevention by mirtazapine. *Pharmacol Rep.* 2012;64(3):594-602. **pmid:** 22814013 **doi:** 10.1016/s1734-1140(12)70855-1
- Kara Ö, Kilitci A, Dağlıoğlu G. Protective effect of resveratrol on cisplatin induced damage in rat kidney. *Cukurova Medical Journal.* 2022;47(3):990-5. **doi:** 10.17826/cumj.1086261
- Johnsson A, Demmelmaier I, Sjövall K, Wagner P, Olsson H, Tornberg ÅB. A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an

- observational study. BMC Cancer. 2019;19(1):1073. **pmid:** 31703567 **doi:** 10.1186/s12885-019-6310-0
30. Altun ZS, Güneş D, Aktaş S, Erbayraktar Z, Olgun N. Protective effects of acetyl-L-carnitine on cisplatin cytotoxicity and oxidative stress in neuroblastoma. Neurochem Res. 2010;35(3):437-43. **pmid:** 19851866 **doi:** 10.1007/s11064-009-0076-8
 31. Ilbey YO, Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A. Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. Hum Reprod. 2009;24(7):1717-25. **pmid:** 19279034 **doi:** 10.1093/humrep/dep058
 32. Martins N, Santos NAGd, Curti C, Bianchi MdLP, Santos ACd. Cisplatin induces mitochondrial oxidative stress with resultant energetic metabolism impairment, membrane rigidification and apoptosis in rat liver. J Appl Toxicol. 2008;28(3):337-44. **pmid:** 17604343 **doi:** 10.1002/jat.1284.
 33. Delwing-de Lima D, Ulbricht ASSF, Werlang-Coelho C, Delwing-Dal Magro D, Joaquim VHA, Salamaia EM, et al. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. J Physiol Sci. 2018;68(5):699-706. **pmid:** 29222739 **doi:** 10.1007/s12576-017-0584-2
 34. Khalil EA, Swelim H, El-Tantawi H, Abdellatif A. Sea urchin (*Diadema savignyi*) extract as a novel protective agent against cisplatin induced neurotoxicity in rats. BMC Pharmacol Toxicol. 2023;24(1):11. **pmid:** 36823675 **doi:** 10.1186/s40360-023-00651-4
 35. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. Acta Diabetol. 2011;48(3):183-9. **pmid:** 21431832 **doi:** 10.1007/s00592-011-0278-9
 36. Estrela GR, Wasinski F, Batista RO, Hiyane MI, Felizardo RJ, Cunha F, et al. Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation. Front Physiol. 2017;8:116. **pmid:** 28303105 **doi:** 10.3389/fphys.2017.00116
 37. McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2003;98(8):1745-8. **pmid:** 14534892 **doi:** 10.1002/cncr.11666.