استفاده از میدانهای مغناطیسی متناوب غیریکنواخت برای مقابله با سلولهای سرطانی با حداقل عوارض درمانی

رضا شیرسوار*[1]، حمید مباشری*[2]، یوسفعلی عابدینی *[3,4]، هادی نظری[5]، سعید ملائی[6,7]، بهنام شیرسوار[8]

1 گروه فیزیک، دانشگاه زنجان، بلوار دانشگاه، زنجان، ایران، rezashirsavar@yahoo.com

2 مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران، h.mobasheri@ut.ac.ir

3 گروه فیزیک، دانشگاه زنجان، بلوار دانشگاه، زنجان، ایران، abediniy@znu.ac.ir

4 پژوهشکده تغییر اقلیم و گرمایش زمین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، بلوار استاد ثبوتی، زنجان، ایران، abediniyousefali@gmail.com

5 دانشکده فیزیک، دانشگاه شریف، بلوار آزادی، تهران، ایران، nazarimahroo@gmail.com

6 گروه فیزیک، دانشگاه زنجان، بلوار دانشگاه، زنجان، ایران، s.mollayi@gmail.com

7 Institut d'Électronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN), F-59000 Lille, France

8 شرکت ایران ترانسفو، زنجان، ایران، b.shirsavar@iran-transfo.com

* نویسندگان مسئول

چکیده

اخیرا نشان داده شده است که میدان مغناطیسی متناوب و غیریکنواخت میتواند در سیال مایع (آب) حرکت ایجاد کند. ما تلاش داریم از یک میدان مغناطیسی متناوب غیریکنواخت برای اهداف پزشکی و به طور مشخص جهت از بین بردن سلولهای سرطانی و درمان سرطان استفاده کنیم. از آنجا که ویسکوزیته مایع درون سلولهای سرطانی نسبت به سلولهای سالم حدودا به اندازه یک مرتبه بزرگی کوچکتر است، اعمال میدان مغناطیسی با فرکانس و بزرگی مناسب می تواند با اعمال نیروهای لورنس و اثرات موسی روی مولکولهای آب، ایجاد جریان در سیال داخل سلولهای سرطانی کرده و با برهم زدن ساختار خاص سیتوزول باعث مرگ آنها شود، بدون اینکه به سلولهای سالم آسیبی وارد شود. بنابراین با این روش و رویکرد غیر تهاجمی بیوفیزیکی می توان روش جدیدی در مقابله با سلولهای سرطانی، به هر تعداد و با هر توزیعی در بدن بهره جست و از از عوارض ناشی از برخی از روش های درمانی جاری سرطان اعم از شیمی درمانی و رادیو درمانی پیش گیری نمود.

کلمات کلیدی: بیوفیزیک سرطان، بیومکانیک و بیوالکتریک سلول، ویسکوزیته سیتوزول سلولهای سرطانی و سالم، میدان مغناطیسی متغیر.

1- مقدمه

اعمال یک میدان مغناطیسی متناوب غیریکنواخت، یک حرکت چرخشی پیچیده در حجم یک محلول آبی ایجاد میکند. مشاهدات نشان میدهد که سرعت حرکت به بزرگی میدان *مغناطیسی* و فرکانس آن بستگی دارد. مزیت این روش نسبت به روشهای دیگر الکتروهیدرودینامیکی و یا مگنتوهیدرودینامیکی که برای ایجاد جریان در داخل سیال استفاده می شوند این است که جریان الکتریکی اضافی *برای ایجاد* حرکت چرخشی لازم نیست [1]. میدان الکتریکی و جریان توسط *تنها* یک میدان مغناطیسی متناوب القا می شوند و به نوبه خود با این میدان برهم کنش میکنند که این امر باعث ایجاد جریان چرخشی میشود. علاوه بر این، حرکت چرخشی را می توان به جای یک لایه نازک از سیال در عمق سیال *نیز* تولید کرد، در حالی که در بسیاری از مکانیزم های دیگر، ایجاد حرکت در سیال به القای بار سطحی وابسته بوده و جریان بر روی سطح سیال ایجاد می شود و صرفا به واسطه نفوذ تکانه، نیروی آن به لایه های زیرین سیال و داخل حجم منتقل میشود و درنتیجه، حرکت چندانی در داخل حجم ایجاد نمی شود. روش مورد استفاده در این پروژه، با توجه به اینکه برای ایجاد چرخش از یک میدان مغناطیسی خالص خارجی استفاده می شود، برای کاربرد در *سیستم های* زیستی بسیار مطلوب است، زیرا حدود 70 درصد جرم آنها را آب تشکیل داده و بخاطر ممان مغناطیسی آب و عمق نفود میدان در آن، می *تواند به راحتی در* بافت های زیستی نفوذ کند. بعلاوه، ویسکوزیته سلولهای سرطانی کمتر از سلولهای طبیعی است و در نتیجه در مقابل میدان اعمال شده حساس تر بوده و با تدوین میدان مغناطیسی با شدت و موقعیت هدف خاص عملا سلولهای سالم تاثیر نگرفته و آسیب نخواهند دید.

در تدوین رویکردهای درمانی و تشخیصی نوین پزشکی و تجهیزات مرتبط تلاشهای زیادی صورت می گیردکه تهاجمی نبوده و نه تنها به بافت هدف وارد نشود بلکه با سطح آن نیز تماس نداشته باشد. بر این اساس، رویکرد القایی و درنتیجه غیر تهاجمی حاضر که در آن تولید جریان در سیال و کنترل آن بدون هیچ گونه *تماس فیزیکی* صورت می گیرد، در کنار کاربردهای متنوع آن در بخشهای مختلف علم و صنعت، همچون موارد مشابه نظیر تصویر برداری MRI و مگنتوتراپی توسط Q مگنتها، جایگاه و اهمیت و کارایی خاصی در درمان خواهد داشت.

با توجه به ویژگی های سیال می توان از روشهای مختلفی برای ایجاد جریان استفاده کرد و استفاده از *میدانهای* الکتریکی *یا* مغناطیسی یکی از گزینه ها است. در سال 2009 نشان داده شد که اعمال میدان الکتریکی بر روی یک *لایه نازک صابون* حامل جریان الکتریکی، یک حرکت چرخشی قابل کنترل در فیلم *ایجاد* می کند [1]. در سالهای 2011-2012 نیز رفتار مشابهی در *مایعات قطبی و کریستالهای تحت* اعمال میدان های الکتریکی *مشاهده شد* [2، 3]. در سال 2015، نشان داده شد که اعمال *تنها* یک میدان الکتریکی غیریکنواخت بر روی یک لایه صابون، یک حرکت چرخشی ایجاد می *کند*. علاوه بر این، اعمال یک میدان مغناطیسی یکنواخت یا غیریکنواخت بر *روی* لایه سیال حامل جریان الکتریکی منجر به حرکت چرخشی در *آن می* شود [4]. تاکنون *تحقیقات زیادی بر روی* جریانهای مگنتوهیدرودینامیکی در سیالات با رویکردهای

متفاوت استفاده از میدانهای مغناطیسی متناوب یا استاتیک و یکنواخت یا غیریکنواخت انجام شده است [5-12]. تاثیر میدانهای مغناطیسی بر ساختار ماکرومولکولهای شبکه اسکلتی که در ترافیک داخل سلولی و تقسیم آن نقش دارند [13] و همچنین در سلول حیات، جهت گیری، مهاجرت و دیگر فعالیتهای سلولهای عصبی [14] فیبروبلاست و کنترل درمان زخم [15] کاربردهای درمانی آن در سرطان *است* [16] ، نیز به اثبات رسیده است.

پیش تر امکان *ایجاد* یک جریان هیدرودینامیکی بر روی یک لایه نازک از یک سیال با اعمال یک *میدان* الکتریکی خارجی نشان داده *شده است*. در پژوهش حاضر ما در ابتدا با استفاده از یک میدان مغناطیسی متناوب خارجی یک جریان چرخشی در یک سیال حجیم استفاده کرده ایم. با توجه به کنترل پذیری میدان *مغناطیسی*، نفوذ آسان و ایمن آن به بدن انسان و سایر سیستم های زیستی و تفاوت ویسکوزیته[1] در سلولهای سرطانی و سالم می توان از این روش برای از بین بردن سلولهای سرطانی و درمان سرطان استفاده کرد.

2- روش شناسی

سالانه جمعیتی بالغ بر 10 میلیون نفر در سطح جهان قربانی بیماری سرطان میشوند و انواع مختلف این بیماری سومین عامل مرگ و میر ایرانیان و دومین عامل مرگ و میر مردم آمریکا هستند. روشهای متداولی که برای درمان سرطان استفاده می شوند، مانند شیمی درمانی و پرتودرمانی، ضمن از بین بردن سلولهای سرطانی، به سلولهای سالم نیز صدمه میزنند و اثرات جانبی فراوانی ایجاد میکنند که برخی از آنها به مدت طولانی بیماران را درگیر میکند. استفاده از روشهایی که بتوانند به صورت انتخابی، صرفا سلولهای سرطانی را از بین ببرند و صدمه ای به سایر سلولها و بافت های سالم وارد نکنند می تواند قدم بزرگی در مسیر درمان سرطان و پیشرفت پزشکی و ارتقای سلامت جامعه باشد. همان گونه که اشاره شد، میدان مغناطیسی متناوب غیریکنواخت می تواند گزینه پیشنهادی ما برای نیل به این هدف باشد. با توجه به این مساله که ویسکوزیته سلولهای سرطانی در حدود یک مرتبه بزرگی از ویسکوزیته سلولهای سالم کمتر است، میدان مغناطیسی غیریکنواخت با شدت و فرکانس مناسب، میتواند باعث ایجاد جریانی به قدر کافی قوی در داخل سلولهای سرطانی شده و فرایندهای داخلی آنها را مختل کند و بدین صورت باعث مرگ آنها شود، بدون آنکه آسیبی به سلولهای سالم وارد کند. در ادامه ابتدا به بررسی نظری ایجاد جریان در داخل مایعات با استفاده از میدان مغناطیسی غیریکنواخت می پردازیم و سپس آزمایش انجام شده در این زمینه را شرح داده و در انتها، نتایج حاصل از آزمایش را ارائه میدهیم.

بررسی نظری ایجاد جریان در داخل مایع با استفاده از میدان مغناطیسی غیریکنواخت

[1] *Viscousness*

برای یک سیال تراکم ناپذیر همگن نیوتونی رسانا، رابطه ورتیسیته[1] به صورت زیر است:

$$\nabla \times \vec{F} = \rho \left[\frac{\partial \vec{\omega}}{\partial t} + (\vec{v}.\nabla)\vec{\omega} - (\vec{\omega}.\nabla)\vec{v} - \nabla \times (\vartheta \nabla^2 \vec{v}) \right] \qquad (1)$$

که در این رابطه $\vec{F}$ نیروی حجمی[2]، ρ چگالی سیال، $\vec{\omega}$ *ورتیسیته* $(\vec{\omega} = \nabla \times \vec{v})$ ، $\vec{v}$ *میدان سرعت و* ϑ ویسکوزیته سینماتیک سیال است. نیروهای الکتریکی و مغناطیسی که به واحد حجم سیال وارد میشوند را میتوان به صورت زیر تعریف کرد:

$$\begin{cases} \vec{F}_E = \rho_e \vec{E} + \nabla(\vec{P}.\vec{E}), \\ \vec{F}_B = \vec{J} \times \vec{B} + \nabla(\vec{m}.\vec{B}), \end{cases} \qquad (2)$$

که در این رابطه $\vec{E}$ میدان الکتریکی، $\vec{B}$ میدان مغناطیسی، ρ_e چگالی بار الکتریکی، $\vec{J}$ چگالی جریان، $\vec{P}$ گشتاور دوقطبی الکتریکی و $\vec{m}$ گشتاور دوقطبی مغناطیسی را نشان میدهد. برای یک سیال که از نظر الکتریکی خنثی باشد ، $\rho_e = 0$ خواهد بود. با استفاده از معادلات ماکسول خواهیم داشت:

$$\nabla \times \vec{F}_{E,M} = \nabla \times \vec{F}_B + \nabla \times \vec{F}_M = (\vec{B}.\nabla)\vec{J} - (\vec{J}.\nabla)\vec{B} \qquad (3)$$

با این فرض که میدان مغناطیسی در طرف راست معادله بالا را میتوان برابر با میدان مغناطیسی خارجی در نظر گرفت و قطبش مغناطیسی خود مایع را نادیده گرفت، از روابط (1) و (3) خواهیم داشت:

$$(\vec{B}.\nabla)\vec{J} - (\vec{J}.\nabla)\vec{B} = \rho \left[\frac{\partial \vec{\omega}}{\partial t} + (\vec{v}.\nabla)\vec{\omega} - (\vec{\omega}.\nabla)\vec{v} - \nabla \times (\vartheta \nabla^2 \vec{v}) \right] \qquad (4)$$

با جایگذاری تعریف ورتیسیته $(\vec{\omega} = \nabla \times \vec{v})$ در معادله (4) میتوانیم سمت راست این معادله را بر حسب میدان سرعت سیال داشته باشیم.

از طرف دیگر طبق رابطه اینیشتین-نرنست[3] برای چگالی جریان داریم $J = \sigma E - D\nabla\rho_e$ در نتیجه خواهیم داشت:

$$\nabla \times \vec{J} = \nabla \times (\sigma \vec{E} - D\nabla\rho_e) = -\sigma \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \qquad (5)$$

بر اساس معادلات *ماکسول*، میدان مغناطیسی متناوب در داخل سیال رسانا یک میدان الکتریکی القا میکند و با توجه به رابطه اینیشتین-نرنست، میدان الکتریکی القا شده باعث ایجاد یک جریان الکتریکی در داخل سیال میشود. میدان مغناطیسی متناوب با فرکانس f که به یک سیال رسانا اعمال میشود، یک جریان الکتریکی متناوب با همان فرکانس در داخل سیال ایجاد میکند که در برهم کنش این جریان الکتریکی القایی با میدان مغناطیسی اعمال شده، اگر جمله $(\vec{B}.\nabla)\vec{J} - (\vec{J}.\nabla)\vec{B}$ غیرصفر باشد، شاهد جریان سیال خواهیم بود.

---

[1] *Vorticity*
[2] *Body Force*
[3] *Einstein-Nernst*

با توجه به روابط بالا، رسانندگی سیال در ایجاد جریان در سیال با استفاده از میدان مغناطیسی متناوب نقش بسیار با اهمیتی دارد.

نحوه ایجاد جریان در مایع و بافت هدف با استفاده از میدان مغناطیسی غیریکنواخت

برای ایجاد میدان مغناطیسی در بافت هدف روشهای متفاوتی وجود دارد که از آن جمله میتوان به استفاده از آهنرباهای دائمی ثابت *نئودیمیوم* که بعضا می توانند میدان مغناطیسی ثابت با شدتهای بالا ایجاد کنند استفاده کرد. اما برای ایجاد میدانهای الکترومغناطیسی با فرکانس ها و شدت های قابل تغییر می توان از حلقه های هلمهولتز، تانک های القایی مجهز به هسته فریک و یا بوبین های طراحی شده به شکل های خاص استفاده نمود (شکل 1)[17-19].

شکل 1 (الف) مولد های میدان مغناطیسی ثابت و متغیر. آهنرباهای دائمی نئودیمیوم ضد زنگ با قدرت میدان مغناطیسی بالا قابل استفاده به صورت ایستا و متحرک، (ب) تانک های القایی با توان های مختلف که قادر به ایجاد میدان مغناطیسی با شدت ها و فرکانس های مختلف در کویل متصل به آنها و یا فریت قرار گرفته در آن و (ج) نمونه های Q-مگنت های مورد استفاده در کلینیک با عنوان القا کننده های ترانس کارنیال قابل استفاده در درمان بیماری های صرع، سکته و بعضی اختلالات سیستم عصبی مرکز. در تحقیق حاضر از تانک های القایی (ب) استفاده شد.

۳- نتایج

نتایج بدست آمده از اثر میدانهای مغناطیسی ثابت نشان دهنده تاثیر شاخص آنها بر مولکولها و سلولها در شدت های ضعیف 10 تا 300 میلی تسلا و شدتهای بیشتر تا 2 تسلا بودند که در منابع ذکر شده در بخش منابع گزارش شدند.

در بخش تکمیلی تحقیق، برای شناسایی تاثیر میدانهای مغناطیسی متغیر، بررسی های ابتدایی مفاهیم بنیادین موضوع در دانشکده فیزیک دانشگاه صنعتی شریف و مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران صورت گرفت. مراحل کاربردی رویکردهای مطرح با استفاده از تانک های القایی صورت گرفت و در فرکانس ها و شدت های متغیر تاثیر میدان ایجاد شده بر جریانهای آب بررسی گردید (شکل 2).

ب الف

شکل 2 ایجاد جریان متمرکز و هدف دار ملکولهای آب توسط میدان الکترومغناطیسی متغیر. (الف) میدان الکترومغناطیسی توسط تانک القایی در فریت موجود در کویل مرتبط با آن در محدوده فرکانسی 40 -60 کیلوهرتز ایجاد گردید. (ب) با تنظیم میکروسکوپ در نوک فریت جریان های خطی و گردابی آب ایجاد شده در سطح فریت ثبت گردیدند. همانطور که در شکل ب دیده می شود، جریانهای نشان داده شده با پیکانها در جهت 10 درجه به 200 درجه در صفحه تصویر شکل گرفته و بطور موازی از سطح فرید به طرف خارج آن در حرکت می باشند.

جریانهای ایجاد شده توسط تانک القایی، باعث تغییر حرارت محلول هدف نگردیده و دمای نمونه در زمان ایجاد جریانها که تا چندین دقیقه طول کشید، تغییر قابل ملاحظه ای نداشت. این جریانها به صورت های مختلف اعم از خطی و گردابی شکل گرفتند. بردارهای حرکت، شتاب و حرکت زاویه ای هریک با درنظر گرفتن فرکانس و شدت جریان الکتریکی ایجاد شده در تانک بررسی گردیده و بعنوان تابعی از آنها تحلیل گردیدند.

با توجه به محدود بودن محدوده کار تانک های القایی موجود در بازار، در ادامه دستگاهی طراحی و ساخته شد که توانایی ایجاد یک میدان مغناطیسی متناوب غیریکنواخت با بزرگی و فرکانس قابل کنترل ایجاد را داشته باشد. پس از ساخت این دستگاه نسبت به اندازه گیری بزرگی میدان و فرکانس آن با استفاده از دستگاه های اندازه گیری مختلف اقدام گردید تا از کارکرد درست آن اطمینان حاصل گردد. در قدم بعدی به انجام آزمایش با استفاده از این دستگاه بر روی حجم سیالاتی با ویژگیهای مختلف پرداخته شد. محلولهای آبی با ویسکوزیته ها، رسانندگی ها و نیز غلظت های مختلفی از مواد حل شونده مواردی بودند که آزمایشات بر روی آنها صورت گرفت و سعی گردید موادی مشابه مایع درون سلولی را مورد بررسی قرار گیرند تا از فرکانس و بزرگی بهینه میدان مغناطیسی مورد نیاز برای ایجاد چرخش در چنین مایعی اطمینان حاصل شود.

با آماده شدن این دستگاه، نمونه های زیستی متخلف اعم از نمونه های سلولهای خونی و بافت های مختلف سالم و سرطانی امکان شناسایی حساسیت هریک به میدانهای مختلف را فراهم ساخته و با انطباق داده های رئومتری ، میکروسکوپی و کشت سلولی قبل و بعد از اعمال میدان، عملا شرایط مستند سازی شرایط عمل روی هر سلول فراهم خواهد گردید.

۴- نتیجه گیری

کارهای آزمایشگاهی و تجربی روی سیالات مشابه مایعات درون سلولی و بررسی های صورت گرفته تاثیر میدان روی ملکولها و سلولهای زیستی در محیط کشت نتایج اطمینان بخشی را بدست داده اند و نوید ایجاد دستگاهی برای هدف قرار دادن اختصاصی سلولهای سرطانی با توجه به میزان ویسکوزیته آنها را در آینده نزدیک می دهد. بررسی های فیزیک مکانیک، و فیزیک الکتریسته سیالات، و فرموله کردن آنها بعنوان تابعی از میدان اعمال شده، امکان شبیه سازی و شناسایی شرایط بهینه آزمایش را فراهم ساخته و جهت تدوین نرم افزار لازم برای رصد همزمان عوامل تاثیرگذار و تاثیر پذیر در سطوح ملکولی و حتی اتمی را فراهم ساخته و از میزان تاثیر عمل نتایج مستندی ارائه می دهد.

تشکر و قدردانی

این کار نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه زنجان بوده، بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه زنجان، دانشکده علوم و مدیر گروه فیزیک که در تامین امکانات اجرایی شدن این کار نهایت تلاش را کرده و حمایت نمودند، قدر دانی می گردد. همچنین از مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران و دانشکده فیزیک دانشگاه شریف که امکانات آزمایشگاهی و تخصصی را در اختیار نویسندگان این مقاله قرار دادند، سپاسگزاری می گردد.

مراجع

[1] *A. Amjadi, R. Shirsavar, N. H. Radja, and M. Ejtehadi, Microfluidics and nano-fluidics 6, 711 (2009).*
[2] *R. Shirsavar, A. Amjadi, A. Tonddast-Navaei, and M. Ejtehadi, Experiments in fluids 50, 419 (2011).*
[3] *R. Shirsavar, A. Amjadi, M. Ejtehadi, M. Mozaffari, and M. Feiz, Microfluidics and nanofluidics13, 83 (2012).*
[4] *R. Shirsavar, M. Nasiri, A. Amjadi, A. Nejati, S. Sobhani, and M. Habibi, RSC advances 6, 112641 (2016).*
[5] *N. Kanaris, X. Albets, D. Grigoriadis, and S. Kassinos, Physics of Fluids 25, 074102 (2013).*
[6] *M. Saito, S. Inoue, and Y. FUJII-E, Journal of Nuclear Science and Technology 16, 161 (1979).*
[7] *I. A. Smolyanov, V. Kotlan, I. Dolezel, and P. Karban, in 2018 IEEE Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (EIConRus) (IEEE, 2018), pp. 793-798.*
[8] *K. Sai and B. N. Rao, Acta mechanica 140, 57 (2000).*
[9] *R. Vazquez, E. Schuster, and M. Krstic, Journal of Dynamic Systems, Measurement, and Control 131 (2009).*
[10] *L. Blake, Proceedings of the IEE-Part A: Power Engineering 104, 49 (1957).*

[11] *S. Takayanagi, K. Takahashi, T. Sasaki, T. Kikuchi, T. Aso, and N. Harada, Plasma and Fusion Research 9, 1206094 (2014).*
[12] *Y. Peng, L.-z. Zhao, S.-j. Song, C.-w. Sha, R. Li, and Y.-y. Xu, Journal of Hydrodynamics 20, 591 (2008).*
[13] S. Mousavidoust, Mobasheri, H.*, Riazi, GH. Effects of static magnetic fields on the structure, polymerization and bioelectric of tubulin assemblies Journal Biomolecular Structure and Dynamics (JBSD), (DOI: 10.1080/07391102.2016.1254683)
[14] I. Khodarahmi, Mobasheri, H. *, Firouzi, M. The effect of 2.1 T static magnetic field on astrocyte viability and morphology Magnetic Resonance Imaging ,2010, 28, 903-909
[15] S. Ebrahimdamavandi, Mobasheri, Hamid Application of a static magnetic field as a complementary aid to healing in an in vitro wound model. Journal of Wound Care, 2019, 28, (1), :40-52. DOI: 10.12968/jowc.2019.28.1.40
[16] C. Vergallo, Ahmadi, M., Mobasheri, H., Dini, L .Impact of inhomogeneous static magnetic field (31.7-232.0 mT) exposure on human neuroblastoma SH-SY5Y cells during cisplatin administration,PLOS ONE, 2014, DOI:10.1371/journal.pone.0113530
[17] https://af.gme-magnet.com
[18] https://daneshjookit.com/module
[19] https://qmagnets.com/magnetic-fields-used-in-transcranial-magnetic-stimulation/