بررسی اثر میدان مغناطیسی پالسی با شدت ۲۰۰ میکروتسلا و فرکانس ۲۱۷ هرتز بر رشد و پیشرفت سلول‌های سرطانی فیبروسارکوما انتقال یافته در موش‌های Balb/c

*فرزانه اللهویسی[I]

دکتر بهرام بلوری[II]

دکتر تینا شوشتری‌زاده[III]

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اثرات بیولوژیکی گزارش شده در فرکانس‌های مختلف ELF تحت عنوان پنجره فرکانسی و نیز به کار گیری فرکانس ۲۱۷ هرتز به عنوان مدوله کننده امواج رادیوفرکانس ۹۰۰ مگاهرتز در سیستم جهانی موبایل، هدف این مطالعه بررسی اثر میدان مغناطیسی با شدت ۲۰۰ میکرو تسلا و فرکانس ۲۱۷ هرتز بر میزان پیشرفت رشد سلول‌های سرطانی است.

روش بررسی: ٤٩ موش نر از نژاد Balb/c با سن ٦-٨ هفته، به طور تصادفی به ۷ گروه (سه گروه آزمایش، سه گروه شم و گروه کنترل) تقسیم شدند وبه ترتیب ۱۰۰٪، ۷۵٪ و ۳۰٪ حداقل تعداد سلول لازم برای ایجاد تومور به صورت زیر جلدی به آنهاتزریق گردید. در دومین روز پس از تزریق سلول ها، گروه آزمایش تحت تابش میدان مغناطیسی یکنواخت حاصل از یک جفت کویل هلموهلتز به صورت روزانه ۱۵۰ دقیقه، ۷ روز متوالی در هفته و به مدت ۱۹ روز قرار گرفتند. تشکیل تومور پس از ۱۰-٦ روز مشاهده شد. در بیستمین روز آزمایش حیوانات بیهوش شدند و تومورها از آنها خارج گردید. همچنین نمونه‌های بافتی جهت مقایسه مورفولوژیکی جمع آوری شد.

یافته‌ها: در این مطالعه که به روش تجربی انجام شد وزن و سایز تومور در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه شم با استفاده از تست آنالیز واریانس یکطرفه و نرم افزار Spss v.12 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج حاصل نشان دادندکه وزن و سایز تومور در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه شم دارای اختلاف معنی دارای ($P<۰/۰۵$) بودند. از لحاظ ایجاد تومور نیز تفاوت معنی داری بین گروه‌های آزمایش و شم مشاهده شد. مقایسه مورفولوژیکی تفاوت معنی داری را از لحاظ تقسیمات سلولی و متاستاز به سایر ارگان‌ها نشان نداد. اما تقسیمات سلولی در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه‌های شم بالاتر بود که نشان دهنده وجود تومورهای فعال‌تر در این گروه‌ها می‌باشد. همچنین تومورهای گروه‌های آزمایش، دارای نواحی نکروزه بزگتری بودند.

نتیجه‌گیری: داده‌های حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تابش میدان مغناطیسی پالسی ۲۰۰ میکرو تسلا با فرکانس ۲۱۷ هرتز باعث افزایش رشد سلول‌های سرطانی فیبروسارکوما در موش‌های Balb/c می‌شود که نشان دهنده وجود اثر پنجره‌ای مطابق با گزارشها در مورد دیگر فرکانس‌های ELF است.

کلیدواژه ها: ۱- میدان‌های الکترومغناطیسی فوق العاده کم فرکانس ۲- سیستم جهانی موبایل ۳- فایبروسارکوما ٤- Balb/c ٥- اثر پنجره فرکانسی

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۲۱ تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۱۲

مقدمه

زندگی در روی زمین غوطه ور شدن در دریایی از میدان‌های الکترومغناطیس طبیعی است. در قرون گذشته این محیط طبیعی، به دلیل حضور طیف وسیع و در حال گسترش میدانهای مصنوعی به شدت تغییر کرده است. علیرغم پیشرفت‌های شگرف تکنولوژی الکتریکی و تسهیلات ایجاد شده به وسیله آن اثرات میدان‌های الکترومغناطیس بر موجود زنده جزء بحث‌برانگیزترین موضوعات باقی‌مانده است.[۱] شواهد علمی‌در مورد پتانسیل اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی فوق‌العاده کم فرکانس (Extremely low-frequency-ELF-) بر ایجاد سرطان در مطالعات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. در حال حاضر شواهد موجود نقش سرطان‌زا بودن میدان‌های الکترومغناطیسی فوق العاده کم فرکانس را تایید نکرده‌اند.[۲] سلول‌ها از طریق یک پروسه

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه خانم دکتر فرزانه اللهویسی جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد به راهنمایی دکتر بهرام بلوری و مشاوره دکتر تینا شوشتری‌زاده، سال ۱۳۸۷.

I) کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول)

II) دانشیارو متخصص بیوفیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

III) متخصص پاتولوژی، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

دومرحله‌ای سرطانی می‌شوند. مرحله اول که آغاز نامیده می‌شود شامل آسیب غیر قابل برگشت به DNA در یک سری از ژن‌های خاص می‌شود. پس از تابش، سلول‌ها به سلول‌های بدخیم تغییر شکل می‌دهند. اما می‌توانند بدون تبدیل شدن به توده‌های توموری در همان شرایط باقی بمانند. برای تشکیل تومور، سلول‌های انتقال یافته باید به صورت انتخابی برای رشد تحریک شوند. این مرحله، مرحله دوم یا پروموشن است که شامل برهمکنش با جریان تنظیم رشد اطلاعات به وسیله قطع ارتباطات داخل سلولی است که با ایجاد کاهش‌های پی در پی آهنگ بزرگ شدن کانون‌های توموری می‌شود.[۳و۴] عدم تاثیر تابش میدان‌های الکترومغناطیسی بر شکست‌های شاخه‌ای DNA، موتاسیون نقطه‌ای یا تغییر کروماتید خواهری نشان می‌دهد که میدان‌های الکترومغناطیسی فوق العاده کم فرکانس در وقایع موتاسیونی مرتبط با ایجاد تومور نقشی ندارند. بسیار محتمل است که اثرات روی پیشرفت تومور، به دلیل مکانیسم‌های غیر ژنوتوکسیک است که باعث رشد تومور می‌شوند.[۵] بیشتر مطالعات سلولی که به منظور بررسی رابطه تابش میدان‌های فوق العاده کم فرکانس و سرطان‌زایی انجام شده اند، یک اثر اپی ژنیک را تایید کرده‌اند. وقایع کلیدی شامل تغییرات در فعالیت غشای سلولی، فعال سازی سیستم‌های آنزیمی‌مختلف و تغییراتی الگوهای ارتباطی داخل سلولی است.[۶] چندین مطالعه روی لوسمی در کودکان انجام شده است که کاهشی را در طول عمر لوسیمای کودکانی که در معرض تابش میدان‌های مغناطیسی ELF بالاتر از ۰/۳μT بوده‌اند، گزارش کرده‌اند.[۷] بر اساس برخی گزارش‌ها تابش میدان‌های EM ازدیاد سلولی را ارتقا یا پروموت می‌کند. تابش میدان مغناطیسی ٦mT در فرکانس‌های ۱۲ و ۱۰۰ و ٤٦٠ هرتز به مدت دو تا سه هفته به موش‌های C۳H/Bi ماده که دارای تومورهای طحال بودند نشان داده است که تابش در فرکانس‌های 466 و 100 هرتز اثری روی پیشرفت رشد تومور ندارد، اما در $12Hz$ باعث افزایش پیشرفت سرطان می‌شود.[۸] در مطالعاتی که با مدل‌های حیوانی انجام شده است، اثرات مثبت میدان‌های الکترومغناطیسی بر پوست و سرطان پستان گزارش شده است.[۹] در مطالعه‌ای که روی موش هایی که تحت تزریق سلول‌های سرطانی لوسمیا P388 و تابش میدان مغناطیسی ٦۰ هرتز یه مدت ٦ ساعت در روز، ٥ روز در هفته با چگالی‌های شار 1.4,200,500 میکرو تسلا قرار گرفته بودند انجام شد، نه وقوع تومور و نه پیشرفت کلینیکی در آن در اثر تابش تغیر نکرد. در این مدل، حیوانات فقط ۲ هفته پس از تزریق سلول‌ها تحت تابش میدان مغناطیسی قرار گرفتند و میان اعمال میدان و رشد تومورمدت زمان کوتاهی در نظر گرفته شد.[۱۰]

با وجود اینکه میدان‌های الکترومغناطیسی کاملا به عنوان یک کارسینوژن عمل نمی‌کنند اما تا یک نتیجه‌گیری نهایی مطالعات بیشتری در مورد انواع سرطان مورد نیاز است. در این مطالعه از سلول‌های سرطانی فیبروسارکوما (Wehi 164) و موش‌های Balb/c، به عنوان مدل مورد توافق با سرطان‌های انسانی استفاده شد. موش‌های Balb/c جوان ٦-٨ هفته‌ای مستقل از جنسیت درصد بالایی را از وقوع فیبروسارکوما نشان داده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثر میدان مغناطیسی ۲۰۰ میکروتسلا در فرکانس ۲۱۷ هرتز بر پیشرفت رشد فایبروسارکوما در این مدل آزمایشگاهی بود.

روش بررسی

حیوانات: در این مطالعه تجربی از موش‌های نرBalb/c جوان با سنی بین ٦ تا ٨ هفته و جرم میانگین ۲٥ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور حصارک خریداری شد. ارزیابی سلامتی حیوانات، نگهداری و کنترل شرایط محیطی انجام شد. در حیوانات تحت آزمایش تا پایان آزمایش هیچ بیماری مشاهده نشد.

روش آزمایش: تعداد ٤٩ حیوان به صورت تصادفی

به ۷ گروه (۷ موش در هر گروه) تقسیم شدند. به این ترتیب که ۱- آزمایش با تزریق ۳۰۰۰۰۰ سلول و اعمال میدان ۲- شم با تزریق ۳۰۰۰۰۰ سلول، بدون اعمال میدان ۳- آزمایش با تزریق ۲۰۰۰۰۰ سلول و اعمال میدان ٤- شم با تزریق ۲۰۰۰۰۰ سلول، بدون اعمال میدان ٥- آزمایش با تزریق ۱۰۰۰۰۰ سلول و اعمال میدان ٦- شم با تزریق ۱۰۰۰۰۰ سلول، بدون اعمال میدان ۷- کنترل محیطی با تزریق ۳۰۰۰۰۰ سلول (که در حیوانخانه نگهداری می‌شدند).

انتخاب این تعداد سلول بر اساس یک مطالعه پایلوت اولیه و نیز منابع موجود صورت گرفت.[۱۱،۱۲و۱۳] گروه کنترل محیطی برای بررسی اثر شرایط آزمایشگاه (مانند تفاوت میدان مغناطیسی، نویز محیط و..) در نظر گرفته شد. حیوانات برای عادت به محیط و نیز بررسی پاتولوژیکی به مدت ۱ هفته در حیوانخانه دانشگاه نگهداری شدند. قبل از تزریق وزن هر یک از آنها ثبت شد (میانگین وزن ۲۵ گرم) و پس از تزریق نیز ازطریق رنگ آمیزی هر یک مشخص شدند. گروه‌های آزمایش به مدت ۱۹ روز و روزانه به مدت ۱۵۰ دقیقه تحت تابش میدان الکترومغناطیسی قائم پالسی(PEMF) مربعی با فرکانس ۲۱۷ هرتز و شدت ۲۰۰ میکروتسلا با پهنای ۰,۵۷۷ میلی ثانیه قرار گرفتند که توسط یک جفت کویل هلموهلتز به شعاع ۳۵ سانتی متر در راستای قائم ایجاد شد. گروه شم با همان تعداد سلول تزریق شده در مدت مشابه در دستگاه درحالت خاموش قرار گرفت موشها به جزء در زمان آزمایش در قفس‌های استاندارد و به تعداد ۳ موش در هر قفس در حیوانخانه در دمای تقریبا کنترل شده ۲۱-۲۲ درجه سانتی گراد نگهداری شده و در هنگام آزمایش‌ها تا حد امکان درجه حرارت، رطوبت و نور آزمایشگاه تغییر نمی‌کرد. در طول آزمایش حیوان‌ها در نگهدارنده از جنس پلکسی گلاس که به منظور این آزمایش ساخته شده قرار می‌گرفتند. رژیم تغذیه موش‌ها آب و پلت بود. موش‌ها به تعدای که ذکر شد، به صورت زیر جلدی تحت تزریق سلول‌های سرطانی فایبروسارکوما با کد Wehi164 قرار گرفتند. در این مطالعه فرکانس مورد استفاده ۲۱۷ هرتز بود که فرکانس مدوله کننده امواج رادیوفرکانس ۹۰۰ مگاهرتز در سیستم جهانی موبایل است.

میدان الکترومغناطیسی: در این مطالعه کویلی با تعداد ۵۰۰ دور ازسیم مسی با قطر بیرونی ۷٦ سانتی متر و قطر داخلی ۷٤ سانتی متر که فاصله جدایی دو کویل ۳۵ سانتی متر بود، طراحی شد. روکش سطح کویل از جنس آلومینیوم برای حفاظت از تاثیر القایی میدانهای الکترومغناطیسی خارجی در نظر گرفته شد. نحوه قرارگیری کویل به شکل افقی و میدان حاصل به شکل عمودی ایجاد می‌شد. جنس پایه‌ها پلکسی گلاس به طول ۳۵ cm بود. کویل‌ها دارای سه پایه از جنس پلکسی گلاس بود که برای ثابت شدن و جلوگیری از حرکت و جابجا شدن کویل‌ها در نظر گرفته شد. به وسیله میله‌هایی از جنس پلکسی گلاس، هر سه پایه در یک نقطه متمرکز گردید. سپس با قرار دادن دو دایره به قطر ۲۷ سانتی متر جایگاهی برای نگه داشتن قید حیوانات تعبیه شد. مکان آزمایشگاه از لحاظ موقعیتی به گونه‌ای بود که شدت و سطح میدان‌های مغناطیسی محیطی در آنجا کم بود. در داخل آزمایشگاه نیز غیر از سیستم تابشی مربوط به آزمایش هیچ وسیله الکتریکی دیگری که تولید میدان‌های مغناطیسی اضافه کند وجود نداشت. تعیین محل کویل‌های هلموهلتز گروه آزمایش و شم از طریق ملاحظات مربوط به میدان مغناطیسی محیطی در داخل آزمایشگاه صورت گرفت. پایه‌های کویل و نگهدارنده‌ها نیز از جنس پلکسی گلاس ساخته شد که با میدان مغناطیسی بر هم کنش ندارد.

قبل از شروع آزمایش، یک سری مطالعات برای بررسی صحت وسیله و سیستم تابشی مورد استفاده انجام شد. کارهای انجام شده در این راستا عبارت بودند از:

۱- اندازه‌گیری میدان مغناطیسی محیطی در آزمایشگاه (به خاطر فرکانس ۵۰ هرتز در آزمایشگاه)

۲- بررسی صحت اعمال سیستم تابشی با توجه به قدرت میدان، شکل موج و همگنی میدان

۳- مشخص کردن تأثیر اعمال سیستم تابشی روی اثرات خارجی به وجود آمده مرتبط با آن (ارتعاش، نویز یا تغییرات دما)

٤- بررسی صحت کنترل‌های محیطی (نور، دما، رطوبت، جریان هوا، نویز) در آزمایشگاه در طول مدت تابش

٥- اندازه‌گیری میزان تضعیف میدان مغناطیسی در مناطق همجوار آن (برای تعیین بهترین منطقه برای قرارگیری گروه شم)

قبل از شروع آزمایشات، شدت میدان مغناطیسی زمینه با گوس متر LYBOLD مدل ٦٦٧٩٢٢ با دقت 1nT اندازه گیری شد که برابر بود با: $B_{rms(B.R)}$ =2nT

همچنین میدان مغناطیسی محیطی درحیوانخانه 0.01 میکروتسلا بود. حیوانات گروه شم چهارمتر دورتر از گروه آزمایش در طول مدت تابش قرار داده شدند به طوری که میدان اندازه‌گیری شده در داخل نگهدارنده گروه شم دونانوتسلا یعنی در حد میدان مغناطیسی زمینه(محیطی) بود. جریان الکتریکی در کویل‌ها میدان مغناطیسی مورد نیاز را در حجم تحت تابش ایجاد کرد. میدان مغناطیسی ناشی از کویل‌ها، به صورت عمود بر نگهدارنده‌ها بود. شدت میدان مغناطیسی با تسلامتر HOLADAY مدل HI-3550،با دقت ±۰/۱ میلی تسلا و فرکانس با دقت ±۰/۱ هرتز اندازه گیری شد. میدان مغناطیسی و ویژگی‌های سیگنال هر روز قبل از شروع آزمایش با استفاده از میدان‌سنج اندازه‌گیری می‌شد و با اسیلوسکوپ مونتیور می‌شد. از آن جا که میزان گرم شدن کویل‌ها در طول مدت آزمایش به دلیل پایین بودن ولتاژ، بسیار کم $(\Delta\theta = 2^{\circ}c)$ بود، بنابراین هیچ سیستم خنک کننده‌ای برای کویل‌ها در نظر گرفته نشد. تغییرات دمایی کویل‌ها و نیز نگهدارنده‌های حیوانات به وسیله ترمومتر دیجیتال Lutron مدل –TM 905– صورت گرفت و مشاهده شد که عملکرد سیستم تابشی اثری روی دمای محیطی داخل و خارج قفس‌های حیوانات ندارد. برای بدست آوردن میدان ۲۱۷ هرتز پالسی در شرایط کنترل شده، یک مدار نوسان ساز و مبدل ولتاژطراحی شد. سیگنال مورد استفاده دارای دوره تناوب ٤,٦ میلی ثانیه (فرکانس ۲۱۷ هرتز)، پهنای ۰,۵۷۷ میلی ثانیه بود. ولتاژ لازم برای انجام این کار ۳۵ ولت بود که پس از اتصال مولد به کویل هلموهلتز میدان مغناطیسی ۲۰۰ میکروتسلا به دست آمد.شرایط محیطی (دما،رطوبت،نور،میدان مغناطیسی محیطی،نویزو...) نیز هر روز کنترل می‌شد.

بررسی‌های آزمایشگاهی: حیوانات هر روز از لحاظ علائم تشکیل تومور بررسی می‌شدند. همچنین یک روز در میان وزن آنها ثبت می‌شد و هر روز محل تزریق و اطراف آن از لحاظ تشکیل تومور لمس و در صورت وجود با کولیس دیجیتال اندازه گیری و ثبت می‌شد. در بیستمین روز آزمایش حیوانات با اتر بیهوش و کشته شدند. سپس تومورهای آنها (گروه‌های ۱و۲و۳و٤و۷) خارج شده و تومورهای ایزوله شده وزن شدند. حجم تومورها نیز از طریق فرمول زیر محاسبه شد.[١٤]

حجم تومور={بزرگترین قطر×(کوچکترین قطر)^{۲}}/ ۲

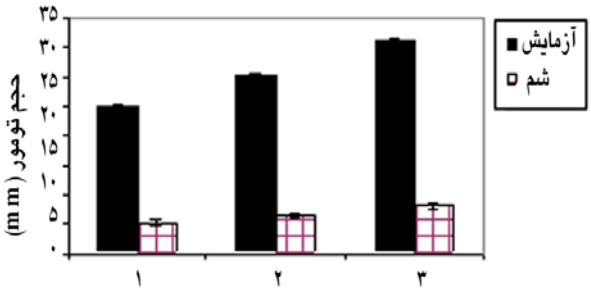
روش آماری: آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS v.12 و به روش آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد. درجه اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

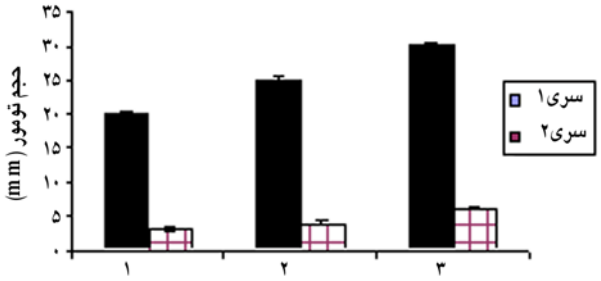
حیوانات پس از دریافت سلول‌های سرطانی از لحاظ علائم بیماری به صورت روزانه مورد بررسی قرار می‌گرفتند. علائم عمومی‌که در حیوانات شامل تومور دیده شد شامل:کسلی و کاهش وزن بود. در مطالعه حاضر سیستم میزبان – تومور، تحت تاثیر تابش میدان

مغناطیسی، تفاوت معنی داری را از لحاظ گسترش بیماری در گروه آزمایش نسبت به گروه شم نشان داد.

میزان مصرف غذا در حیوانات گروه آزمایش ۱و۳ به طور متوسط بیشتر بود. زمان تشکیل تومور در حیوانات گروه آزمایش ۱و۳ (روز ششم و هشتم)، به ترتیب کمتر از حیوانات گروه شم ۲و٤ (روز نهم و یازدهم) بود. همچنین زمان تشکیل تومور در حیوانات گروه آزمایش ۱ (روز ششم) کمتر از زمان تشکیل تومور در حیوانات گروه آزمایش۳ (روز هشتم) بود. درهیچ کدام از حیوانات گروه ٥و٦ تا پایان آزمایش تومور و علائم بیماری مشاهده نشد. اندازه گیری حجم تومورهای گروه آزمایش و شم در گروه‌های حامل تومور۱و۲ تفاوت معنی داری را نشان داد ($P<0/05$). همچنین نسبت اختلاف حجم تومور درگروه‌های آزمایش ۱و۲ و شم آنها ٦٢٪ بود. به طور مشابه تفاوت معنی داری در حجم تومورهای گروه آزمایش و شم در گروه‌های حامل تومور۳و٤ نیز وجود داشت. میانگین حجم تومور در گروه آزمایش ۱ نسبت به میانگین حجم تومور در گروه آزمایش ۳ بزرگتر بود. هر چند که این تفاوت با درجه اطمینان 95% معنی دار نبود. مقایسه حجم تومور در گروه کنترل محیطی با گروه آزمایش ۱ تفاوت معنی دار وبا گروه شم ۲ تفاوتی را نشان نداد. نمودارهای شماره ۱و۲ مقایسه‌ای را از حجم تومور در گروه‌های آزمایش و شم در سه نوبت در روزهای ۱۰و۱۵و۱۹ نشان می‌دهد.

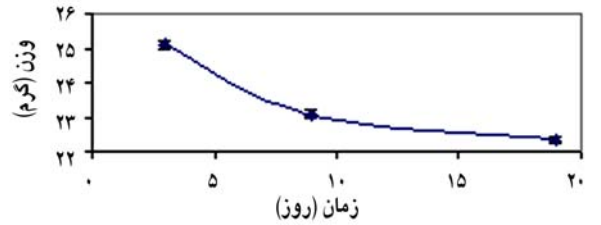


نمودار شماره ۱- مقایسه تغییرات حجم تومور در گروه آزمایش۱ و شم ۲



نمودار شماره ۲- مقایسه تغییرات حجم تومور در گروه آزمایش۲ و شم ۳

قبل از تزریق سلول‌ها به صورت روزانه افزایشی در وزن بدن موش‌ها (۱,٥-۱ گرم) مشاهده شد. در حالی که پس از تزریق سلول‌ها در آهنگ افزایش وزن حیوانات گروه ۱و۲و۳و٤و۷ کاهشی مشاهده شد. این آهنگ کاهش در حیوانات گروه آزمایش بیشتر از حیوانات گروه شم بود. این روند در حیوانات گروه آزمایش ۱(۷-۸گرم) نسبت به حیوانات گروه آزمایش ۳ (٤-٥گرم) نیز دیده شد. هر چند که با درجه اطمینان ۹٥٪ این تفاوت معنی دار نیست. آهنگ کاهش وزن در گروه کنترل محیطی مشابه گروه شم ۲ بود. در حیوانات گروه ٥و٦ آهنگ کاهش وزن مشاهده نشد. در نمودار شماره ۳، چگونگی تغییرات وزن حیوانات پس از تزریق نشان داده شده است.



نمودار شماره ۳- مقایسه تغییرات وزن با گذشت زمان پس از تزریق

مقایسه هیستولوژیکی تفاوت معنی داری را از لحاظ آهنگ میتوزی و متاستاز به سایر ارگان‌ها نشان نداد. در حالی که آهنگ میتوزی تومورهای گروه‌های آزمایش ۱و۳ به ترتیب، نسبت به گروه‌های شم ۲و٤ بالاتر بود که نشان‌دهنده وجود تومورهای فعال‌تر در این گروه‌ها

می‌باشد. همچنین تومورهای گروه آزمایش ۱و۳ دارای نواحی نکروزه بزگتری بودند که به داخل عضله مخطط ارتشاح یافته بودند. این موضوع در مورد تومورهای گروه آزمایش ۱ نسبت به تومورهای گروه آزمایش۳ نیز صادق بود. رشد تومور در گروه کنترل محیطی مشابه با گروه شم ۲ بود. همچنین از لحاظ تشکیل تومور نیز تفاوت معنی داری بین گروه آزمایش ۳ وگروه شم ٤ وجود داشت ($P<۰/۰۵$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ELF-MF در فرکانس ۲۱۷ هرتز که مدوله کننده فرکانس‌های رادیو فرکانس (900 MHz) در سیستم جهانی موبایل GSM می‌باشد، قادر است بر روند رشد و پیشرفت تومورهای سرطانی فیبروسارکوما در موش‌های Balb/c در موش هایی که دارای تعداد سلول لازم برای ایجاد تومور و نیز موش هایی که دارای تعداد سلول مرزی برای ایجاد تومور بودند، تاثیر گذاشته و آن را تسریع بخشد. در این مطالعه مشاهده شد که قبل از تزریق سلول‌ها وزن حیوانات به طور روزانه به میزان ۱/۵-۱ گرم افزایش می‌یافت که این متناسب با میزان جذب غذا بود اما پس از تزریق سلول‌ها مصرف غذا در حیوانات گروه آزمایش ۱و۳ به طور متوسط بیشتر بود. اما آهنگ افزایش وزن در آنها به مراتب پایین‌تر بود. در توجیه این مشاهده باید گفت که مطالعات مختلفی اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی را روی سیستم عصبی تشریح کرده اند و پیشنهادکرده اند که تابش میدان مغناطیسی با اثر روی اشتها باعث ورودی بیشتر غذا می‌شود. اما با توجه به وجود تومورهای فعال در آنها به مصرف متابولیسم سرطان می‌رسد.[۱۵] افزایش رشد تومور در گروه‌های آزمایش را می‌توان به چند عامل از جمله سیستم ایمنی مربوط دانست. اظهار شده است که سلول‌های سیستم ایمنی و مخصوصا لنفوییدها به انواع مختلف شدت‌های میدان مغناطیسی محیطی و بالاتر حساس هستند وگستره وسیعی از اثرات بیولوژیکی تحت تاثیر این میدان‌ها مانند تغییرات معنی دار در سنتزهای سلولی ماکرومولکول ها، اعمال رسپتورها، آزادسازی یون‌ها و فاکتورهای تنظیم کننده، در سیستم ایمنی وجود دارند.[۱٦] فعالیت بیشتر تومورهای گروه‌های آزمایش نسبت به گروه شم را شاید بتوان به تاثیر میدان‌های مغناطیسی بر افزایش سنتز DNA مربوط دانست. چرا که نشان داده شده است که میدان‌های مغناطیسی در بازه وسیعی از فرکانس ها(15Hz-4KHz) و دامنه‌های (2.3μT-0.56mT) می‌توانند سنتز DNA را تا بیش از ۱/۷ برابر بیشتر از سلول‌های کنترل افزایش دهند.[۱۷] همچنین در سه مطالعه تکراری نشان داده شده است که میدان مغناطیسی ٦۰ هرتز و شدت ک،از اثر ضد ازدیادی (antiproliferative) تاموکسیفن روی سلول‌های سرطان پستان ممانعت به عمل می‌آورد.[۱۸] میدان‌های مغناطیسی در فرکانس‌های فوق العاده کم باعث افزایش موتاسیون القا شده توسط سلول‌های سرطانی ازدیاد سلول‌های سرطانی می‌شوند. تغییرات در رشد سلولی ممکن است نتیجه‌ای از تغییر در تعادل سلول‌های G0 و G1 باشد و تغییر در سیکل سلولی باشد.[۱۹] با توجه به مقایسه‌های هیستولوژیکی انجام شده و مطالعات مختلف شاید بتوان اظهار کرد که میدان مغناطیسی در فرکانس ۲۱۷ هرتز باعث سرکوب اپوپتوسیس که مکانیسم حفاظتی مهمی‌علیه سرطان می‌باشد، می‌شود. ایجاد اپوپتوسیس در سلول‌های سرطانی اپیدرموید پس از تابش میدان‌های رادیوفرکانس با فرکانس 0.95GHz گزارش شده است.[۲۰] بر اساس نتایج حاصل از پژوهش می‌توان گفت که احتمالا میدان مغناطیسی در این فرکانس دارای نوعی اثر تریگرکنندگی و کوپروموتوری (Trigger and copromotive) سرطان می‌باشد، چرا که در گروه با تعداد سلول‌های مرزی (و نه تعداد کافی) برای ایجاد تومور باعث تشکیل تومور شده و تفاوت معنی داری نیز در تعداد حیواناتی که تومور در آنها ایجاد شد با حیوانات فاقد تومور وجود دارد. با

توجه به اینکه هیچ توموری در گروه‌های ۵و۶ که تعداد ۱۰۰۰۰۰ سلول به آنها تزریق شده بود مشاهده نشد، می‌توان نتیجه گرفت که اثر میدان مغناطیسی در این فرکانس دارای اثرسینرجیستیکی با سلول‌های سرطانی در میزبان بوده و اثر آن به تعداد سلول‌های تزریق شده نیز بستگی دارد. در واقع بار دیگر فرضیه عدم سرطان زا بودن و آغازگر بودن این میدان‌ها به تنهایی که در مطالعات مختلفی به آن اشاره شده است تایید می‌شود.[۲۱] همان طور که گفته شد بر اساس برخی گزارشات که اثر پنجره ای برخی فرکانس‌های ELF را مطرح کرده اند، برای اینکه به این فرکانس اجازه ظهور یک پنجره فرکانسی داده شود از تزریق تعداد کمتری از سلول‌ها درگروه۳ و ٤و٥و٦ استفاده شد. به کمک این طرح نتیجه مربوط به شروع فیبروسارکوما در حیوانات، خیلی ارزشمندتر از حالتی است که تعداد کامل سلول‌ها تزریق می‌شود. با توجه به تشکیل تومور در گروه ۳و٤ و نیز افزایش و پیشرفت رشد تومور در گروه ۱و۲ شاید بتوان گفت که میدان مغناطیسی در این فرکانس دارای اثر پنجره ای می‌باشد که باعث تحریک رشد سلول‌های سرطانی تزریق شده می‌گردد. از آن جا که با اعمال عوامل خارجی در یک سلول سرطانی، هرچه دز بیشتر باشد اثر بیشتر است (رابطه دز – پاسخ)، در مدل مورد استفاده در این پژوهش از دز بالای میدان استفاده شد تا اگر فرکانس دارای اثر پنجره ای باشد خود را نشان دهد. عدم تفاوت در تشکیل تومور و نیز شرایط بیماری گروه کنترل محیطی با گروه شم ۱ نشان می‌دهد که شرایط محیطی و نیز اختلاف در میدان مغناطیسی آزمایشگاه و حیوانخانه به عنوان عامل مداخله گر عمل نمی‌کند. دوره نهفتگی تومور در گروه‌های با تعداد سلول تزریق شده مرزی (۲۰۰۰۰۰سلول) بیشتر از گروه با تعداد سلول تزریق شده کامل(۳۰۰۰۰۰سلول) بود که ممکن است به دلیل تفاوت در تعداد سلول‌های تزریق شده باشد. چرا که در یک مدل سرطانی هر چه دز عوامل ایجاد کننده بیشتر باشد اثر نیز بیشتر و سریعتر بوده و در واقع یک اثر دز- پاسخ وجود دارد.[۲۲] همچنین بر اساس همین استدلال در این مطالعه از دز بالای میدان مغناطیسی استفاده شد زیرا هدف، بررسی اثر پنجره فرکانسی در فرکانس ۲۱۷ هرتز می‌باشد. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که تضعیف سیستم ایمنی شامل کاهش پاسخ ازدیادی اسپلنوسیت به T-cell selective mitogen conAآهنگ رشد تومور را افزایش می‌دهد. برای توجیه افزایش القای میتوژن می‌توان ازدیاد سلول‌های T را بیان کرد. در واقع در پاسخ به میدان مغناطسیی، شار کلسیم افزایش می‌یابد که یکی از وقایع ابتدایی در فعال سازی سلول‌های T است. تابش میدان مغناطیسی پس از سرکوب سلول های T با اثرات کومیتوژنیک به عنوان یک استرسور فیزیکی روی لنفوسیت‌های T عمل می‌کند.علاوه بر اثرات مستقیم میدان مغناطیسی روی لنفوسیت‌ها مانند تغییر در شار کلسیم، توضیحی دیگر برای توجیه تغییرات در ازدیاد فعال سازی سلول‌های T در طول مدت تابش میدان، ممکن است فرضیه ملاتونین Stevens باشد که بر اساس آن تابش میدان مغناطیسی متغیر می‌تواند عملکرد پینه آل را سرکوب کند و از این طریق غلظت‌های ملاتونین راکه به عنوان یک ضد سرطان شیمیایی شناخته شده است راکاهش دهد که در واقع اثری است که به وسیله ان بسیاری از اثرات بیولوژیکی تابش میدان‌های الکترومغناطیسی فوق العاده کم فرکانس توجیه می‌شود.[۲۳] چگالی جریان القا شده در این نمونه حیوانی 136×10^{-5} A/m^2 بود که کمتر از حد چگالی‌های الکتریکی استاندارد تعیین شده توسط ICNIRP (International commission on Non-Ionising radiation) ($10mA/m^2$) بود.[۲٤] بنابر این می‌توان از اثر بیولوژیکی میدان الکتریکی القایی چشمپوشی کرد.

از آن جا که تغییرات در رشد سلولی نتیجه ای از تغییر در تعادل سلول‌های G0 و G1 است که این ممکن

است نتیجه ای از تغییرات در سیکل سلولی هم باشد، مطالعه اثر میدان مغناطیسی روی سیکل سلولی می‌توانست مفید باشد. همچنین اندازه گیری سنتز DNA به وسیله برداشت تیمین نشان دار شده رادیو اکتیو راه بسیار معمول و قابل استفاده ای برای ارزیابی رشد سلول است. انجام مطالعه ای در سطوح سلولی مانند بررسی سنتز DNA در حالت In vitro می‌تواند برای تایید نتایج این مطالعه سودمند باشد.

در این پژوهش از لحاظ زمانی و نبود امکانات کافی در بخش محدودیت وجود داشت.

نتیجه‌گیری

یافته‌های بررسی حاضر نشان داد که میدان مغناطیسی ۲۰۰ میکروتسلا در فرکانس ۲۱۷ هرتز پیشرفت و رشد فایبروسارکوما انتقال یافته در موش‌های Balb/c به روش زیر جلدی را تحت شرایط این آزمایش افزایش می‌دهد و در نتیجه اثر پنجره‌ای را برای فرکانس ۲۱۷ هرتز نشان می‌دهد. یافته‌های حاصل از این پژوهش می‌تواند در ایجاد رویکردهای جدید در به کارگیری سیستم‌های تلفن همراه موثر باشد.

فهرست منابع

1-Yioultsis TV, Kosmanias E, Kosrnidou T, Zigiridis TT, Kantartzis NY. A comparative study of the biological effects of various mobile phone and wireless LAN antennas. IEEE Trans. 2001; 38(2): 777-80

2-Kkaure WT, Gills M. General properties of the interaction between animal and ELF ElectroFields. Bioelectromagnitcs; 1981. 2: 11-18

3-Reese JA, Jostes RF, Frazier ME. Exposure of mammalian cells to 60- Hz magnetic or electric fields: Analysis for DNA-single breaks. Bioelectromagnetics.1988; 9: 237-47

4- Luscher W. Liburdy RP. Animal and cellular studies on carcinogen effects of low frequency (50/60-Hz) magnetic fields. Mutation Research. 1998; 410: 185-220

5-Stuchly MA, Lecuyer DW. Cancer promotion in a mouse-skin model by a 60-Hz magnetic field, Experimental deign and exposure system. Bioelectromagnetics. 1991;12: 261-71

6-Joyce MC. Testing Electromagnetic field for potential carcinogenic activity. Electric Power Research. 2001, 105: 81-103

7-Tomenius L. 50-Hz Electromagnetic environment and the incidence of childhood Tumors. Bioelectromagnetics.1986; 7: 199-207

8-Fedoroski A, Steciwko A, Rabczynski J. Low-frequency electromagnetic stimulation may lead to regression on morris Hepatoma inBuffalo rats. The Journal of Alternative and complementary Medicine. 2004; 10: 251-60

9-Wood Aw. Carcinogenic potential of extremely low frequency magnetic fields. Bioelectromagnetics. 1998; 14: 89-96

10-Anderson LE, Morris JE, Miller DL, Rafferty CN, Ebi KL, Sasser LB. Large granular lymphocytic (LGL) Leukemia in rats exposed to intermittent 60 Hz magnetic fields. Bioelectromagnetics. 2001; 22(3): 185-93

11-Shariftabrizi A, Nifli AP, Ansari M. Matrix metal oprotei nase 2 secretion in wehi 164 fibrosarcoma cells in nitric oxide-related and modified by morphine: European journal of pharmacology. 2006; 530: 33-39

12-Balza E, Mortara L, Montegrito L, Borsi L. The immunological basis of tumor therapy by targeted delivery of TNFa to tumor vessels. Retro-virology. 2006; 1: 17-21

۱۳. تابعی فرج، بلوری بهرام، بررسی اثر کمپلکس بلومایسید-Ga و الکتروپوریشن بر تومور بافت همبند در موش، پایان‌نامه جهت دریافت درجه دکتری فیزیک پزشکی. دانشگاه تربیت مدرس تهران، ۱۳۸۲. ۷۶-۷٤

14-Kwee S, Rasmark P. Changes in cell proliferation due to environmental non-ionizing radation.1-ELF electromagnetic fields. Bioelectrochem Bioenerg. 2000; 36: 109-14

15-Sommer AM, Bitz AK. No effects of GSM-modulated 900 MHz electromagnetic fields on survival rate and spontaneous development of lymphoma in female AKR/J mice. BMC cancer. 2004; 4: 77

16-Hook GJ, Zhang P, Lagroye I, Higashikubo R, Moros EG, Koti JL. Measurement of DNA damage and apoptosis in motts-4 cells after In-vitro exposure to radiofrequency radiation. Radiat res. 2004; 24: 193-200

17-Blackman CF, Benane SG, House DE. The influence of 1.2 μT, 60Hz magnetic fields on melatonin and tamoxifin-induced inhibition of MCF-7 cell growth. Bioelectromagnetics. 2001; 2(2): 82-128

18-Harland JD, Liburdy RP. Environmental magnetic fields inhibit the anti-prolifirative action of Tamoxifen and melatonin in a human breast cancer cell line. Bioelectromagnetics. 1997; 18: 555-62

19-Caraglia M, Marra M, Macinelli F, D'Ambrosio G, Massa R, Giordano A, et al. A Bismute: Electromagnetic fields at mobile phone frequency induce apoptosis and in activation of the multi-chaperone complex in human epidermoid cancer cells. J cell physiol. 2005; 204(2): 539-48

20-Baohang W, Jilang H, Lifen J, Deqiang L, Hongping D. Studying the synergistic damage effects induced by 1.8 GHz radiofrequency field radiation(PFR) with four chemical mutagens on humans lymphocyte DNA using comet assay in vitro. Mutat Res. 2005; 578(1-2): 149-57

21-Yoshizawa H, Tsuchiya T, Mizoi H, Ozeki M. No effect of extremely low frequency magnetic field observed on cel growth or initial responser of cell proliferation in human cancer cell lines. Bioelectromagnetics. 2002; 23: 355-68

22-Mevissen M, Houssler M, Szamel M, Emmendurffer A, Battersby ST, Luscher W. Complex effects of of long-term 50 Hz magnetic field exposure in vivo in immune functions in female Sprague-Dawley rats depend on duration of exposure. Bioelectromagnetics. 1997; 19(4): 259-70

23-Persengiev SP, Kyurkchiev S. Selective effect of melatonin on the proliferation of lymphoid cells. Int J Biochem. 25: 441-44

24-ICNIRP Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. August 1993.

Investigating the Effects of Pulsed 217Hz Magnetic Field on the Growth and Development of a Transplanted Fibrosarcoma Tumor in Balb/c Mice

***F.Allah Veisi,MS[I] B.Boloori,PhD[II] T.Shooshtarizadeh,MD[III]**

Abstract

Background & Aim: With regard to the reported biological effects of different frequencies of ELF as window effect and also the use of 217 Hz frequencies as modulating radiofrequency waves of 900 MHz in global system for mobile(GSM), the purpose of this study was to investigate the effect of magnetic field of 217 Hz frequency on the growth of tumor cells.

Material and Method: Forty-nine male mice of Balb/c race aged 6-8 weeks were randomly divided into 7 groups (3 test groups, 3 sham groups, and a control group), and 100%, 75%, and 30% of minimum required cells in order to cause tumor were subcutaneously injected into them respectively. On the second day after injecting cells, test groups were exposed to the homogenous field of a pair of Helmholtz Coil for 150 minutes every day for 19 successive days. The formation of tumors was observed after 6-10 days. On the twentieth day of the experiment, the mice were anesthetized and the tumors were extracted.Tissue samples were also gathered for histological comparison.

Results: This study was conducted experimentally and one-way ANOVA and SPSS-12 software were used to analyze and compare the weight and size of tumors in test groups in relation to sham groups. The study revealed that there was a significant difference ($p<0.05$) between test and sham groups regarding the size and weight of tumors. In terms of tumor formation, there was a significant difference between test and sham groups,too. Histological comparison did not show a significant difference regarding mitosis and metastasis into other organs. However, mitosis in test groups was higher in comparison to sham groups, which is indicative of the presence of more active tumors in these groups. In addition, test groups' tumors had larger necrosis areas.

Discussion: The obtained results of this study show that exposure to pulsed 217 Hz magnetic field can increase the development of the fibrosarcoma tumors in Balb/c mice, which is indicative of window effect according to the reports about other EFL frequencies.

Key Words: 1)Extremely Low Frequency (ELF) 2)Global System for Mobile (GSM) 3) Fibrosarcoma 4) Balb/c 5) Window Effect

This article is an abstract of Ms.Allah Veisi's thesis advised by Dr.Boloori and read by Dr.Shooshtarizadeh in partial fulfillment of an MS degree in physiatrics.

*I) MS in Physiatrics. Department of Physical Medicine. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

II) Associate Professor of Biophysical Medicine. Department of Physical Medicine. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) Pathologist. Pathology Department. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.