لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹٤، دورهٔ ۱۲، شمارهٔ ٤، صفحات: ۴۳-۳۴ .

مقاله پژوهشی

مدل‌سازی تأثیر همزمان فرآیندهای انتقال بار و انتقال انرژی در افزایش بهرهٔ درمان‌های فتودینامیکی

مهشید جلال کمالی [۱]
میثم عبدالحسین‌زاده [۲]
مهنوش مجیدیان [۳]

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک‌تراپی روشی مؤثر برای درمان انواع سرطان‌ها و بیماری‌های پوستی است. مدل‌سازی فرآیندهای بیوفیزیکی دخیل در این روش به بهینه‌سازی آن کمک می‌کند. در این مطالعه با تکمیل مدل‌های دینامیکی قبلی که صرفاً توصیف‌کنندهٔ فرآیندهای انتقال انرژی (موسوم به فرآیندهای نوع دوم) و تولید اکسیژن واکنشی در فتودینامیک‌تراپی بودند، امکان بررسی فرآیندهای انتقال بار (موسوم به فرآیندهای نوع اول) و تولید رادیکال‌های آزاد و تأثیر آن‌ها برروی مرگ سلولی و بازده کل فتودینامیک‌تراپی فراهم شده است.

روش بررسی: مدلی مبتنی بر واهلش حالات کوانتومی اجزای دخیل در فرآیند فتودینامیک‌تراپی ارائه شده است. در این مدل با نوشتن معادلات آهنگ، تغییرات زمانی جمعیت حالات مختلف بررسی شده است. کاهش غلظت بیومولکولهای واکنشی به‌عنوان معیاری برای سنجش بازده فتودینامیک‌تراپی درنظر گرفته شده است. علاوه‌براین با در نظرگرفتن هر دو فرآیند وابستگی پارامتری به غلظت دارو و دوز نور تابشی بررسی شد. بیان ریاضی مدل به‌صورت دستگاه معادلات دیفرانسیل غیرخطی تزویج شده است که با روش‌های عددی حل شده است.

یافته‌ها: دو نوع حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین مورد بررسی قرار گرفت. غلظت اکسیژن در حالت سه‌گانه و غلظت بیومولکول‌های واکنشی در دو دارو متفاوت به‌دست آمد. غلظت بیومولکولها در پایان تیمار در مورد باکتریوکلرین نسبت به فوتوفرین به‌طور نسبی ۴۰ درصد کاهش می‌یابد. حساسیت پاسخ باکتریوکلرین به غلظت‌های مختلف دارو و شدت‌های متفاوت نور بیشتر است.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که اگرچه فرآیندهای انتقال انرژی در بازده کل تأثیر به‌سزایی دارند، اما نمی‌توان تأثیر فرآیندهای انتقال بار را نیز نادیده گرفت. همچنین نتایج بررسی پارامتری دو نوع دارو حاکی از این است که در باکتریوکلرین که با هر دو نوع فرآیند باعث مرگ سلولی می‌شود، می‌توان با غلظت‌های پایین‌تر دارو و شدت‌های کمتر نور به نتایج مشابه یا بهتر از فوتوفرین که فقط با انتقال انرژی منجر به مرگ سلولی می‌شود، دست یافت.

واژه‌های کلیدی: فتودینامیک‌تراپی، مدل‌سازی، حساسگر نوری، فرآیندهای نوع اول و دوم، انتقال بار، انتقال انرژی

۱. استادیار بیوفیزیک، گروه نیمه‌هادی‌ها، پژوهشکدهٔ فوتونیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

۲. کارشناس ارشد فوتونیک، گروه فوتونیک، دانشکدهٔ علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، گروه فیزیک اتمی ومولکولی، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

نویسندهٔ مسئول: مهشید جلال کمالی، تلفن: ۰۳۴۳۲۵۳۲۳۶۷
پست الکترونیک: jalalkamali@kgut.ac.ir

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

مقدمه

فتودینامیک‌تراپی یکی از روش‌های درمانی فعال‌شونده با نور است که برای درمان اکثر سرطان‌ها، تخریب لکهٔ زرد در اثر پیری، برخی بیماری‌های پوستی، عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و پالایش‌های خونی کاربرد دارد[۱و۲]. در این روش مواد حساسگر نوری با قرار گرفتن در معرض تابش و جذب انرژی نورانی تحریک می‌شوند و به‌حالت برانگیخته درمی‌آیند، مجاورت این مواد برانگیخته با اکسیژن طی فرآیندهای انتقال بار و انتقال انرژی سبب تولید رادیکال‌های آزاد و اکسیژن واکنشی (که هر دو سمّیت بالایی دارند) می‌گردد. این سمّیت موجب از بین رفتن سلول‌های مورد نظر و بروز آثار درمانی می‌شود[۲]. ماندگاری بیشتر حساسگرهای نوری در سلول‌های سرطانی و دفع سریع‌تر از سلول‌های سالم همراه با نوردهی دقیق موضع مورد نظر، باعث تخریب گزینشی بافت تومورال و آسیب اندک به سلول‌های سالم می‌شود و این روش را به روشی کمتر تهاجمی تبدیل کرده است.

همکاری سه عنصر نور، حساسگر نوری و اکسیژن را می‌توان این‌گونه توصیف کرد که مولکول‌های حساسگر نوری که در حالت پایهٔ S_0 قراردارند وقتی تحت تابش با طول‌موج مناسب قرارمی‌گیرند با جذب انرژی فوتون‌های نور برانگیخته می‌شوند و به ترازهای بالاتر Sn با طول عمر بسیار کوتاه می‌روند. برخی از آن‌ها انرژی جذب‌شده را به‌صورت فوتونی با انرژی کمتر تابش می‌کنند. مابقی حساسگرهای نوری در حالت تحریک با یک‌سری گذارهای درون سیستمی به حالت سه‌گانه (T) با انرژی کمتر و طول عمر بیشتر می‌روند. در اینجا اکثر حساسگرهای نوری انرژی خود را یا با انتقال بار (فرآیندهای نوع اول) و یا با انتقال انرژی (فرآیندهای نوع دوم) به مولکول‌های اکسیژن منتقل می‌کنند و مابقی با تابش فسفرسانس به حالت پایه برمی‌گردند[۳]. رادیکال‌های آزاد و اکسیژن‌های واکنشی تولیدشده بیومولکول‌های اطراف خود را اکسید می‌کنند و با از بین بردن اندامک‌های مختلف سلول موجب مرگ آپوپتوز یا نکروز آن می‌گردند [۴].

در اکثر حساسگرهای نوری مانند فوتوفرین‌ها فرآیندهای نوع دوم فرآیند غالب می‌باشد و بهرهٔ بالای ۹۰ درصد دارند در این موارد فرآیندهای نوع اول قابل چشم‌پوشی است، اما این حساسگرها آثار تخریبی یکسان و مناسبی برای همه سلول‌های سرطانی ندارند و برای حصول به نتیجهٔ مناسب دوزهای بالاتر دارو و نور لازم است که افزایش در عوارض جانبی مربوط به این روش درمانی مانند مشکلات کبدی و حساسیت‌های پوستی را تشدید می‌کند. در این موارد استفاده از حساسگرهای نوری متعدد دیگر مانند ترکیبات باکتریوکلرین یا فولرن به نتایج بهتری منجر می‌شود. در این قبیل حساسگرهای نوری علاوه برفرآیندهای نوع دوم، فرآیندهای نوع اول نیز در ازبین‌بردن سلول مشارکت می‌کنند و حدود ۳۰ درصد یا بیشتر موارد مرگ سلولی را سبب می‌شوند[۵]. به‌عنوان مثال می‌توان به استفاده از باکتریوکلرین برای درمان فوتودینامیکی ملانوما[۶] یا از بین بردن فتودینامیکی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با حساسگر نوری TMPyP (meso-substituted cationic porphyrin) اشاره کرد[۷]. به‌علاوه انجام فرآیندهای نوع دوم وابستگی شدیدی به غلظت اکسیژن موجود در بافت دارد در شرایط هایپوکسی استفاده از حساسگرهای نوری غنی از نظر الکترون مانند mTHPP (5,10,15,20) tetrakis (meso-hydroxyphenyl) porphyrin- باعث افزایش فرآیندهای نوع اول و تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد که نهایتاً منجربه بهبود نتیجهٔ فتودینامیک‌تراپی می‌شود[۸].

برای بررسی کینتیک فرآیندهای مذکور مطالعات مختلفی انجام شده است[۱۳-۹]، همچنین مدل‌های ریاضی برای توصیف آهنگ تولید و مصرف اکسیژن واکنشی ارائه شده است که در این مدل‌ها عمدتاً حساسگر نوری مورد مطالعه فوتوفرین می‌باشد و فقط فرآیندهای نوع دوم در مدل‌سازی مورد بررسی قرار گرفته‌اند[۱۰ و ۱۶-۱۴]. با گسترش مطالعات بر روی حساسگرهای نوری و استفاده از باکتریوکلرین، فولرن و حساسگرهای نوری مشابهی که رادیکال‌های آزاد تولیدشده توسط آن‌ها دیگر قابل صرف نظر کردن نبود، لزوم تکمیل مدل و افزودن معادلات مربوط به واکنش‌های نوع اول احساس می‌شد. توصیف‌های مختلفی برای واکنش‌های مربوط به فرآیندهای نوع اول مطرح شده است[۳ و ۱۹-۱۷]. فرآیندهای نوع اول خود به دو بخش فرآیندهای اکسیداسیون و احیا تقسیم می‌شوند در این مطالعه ما با تکمیل مدل‌های قبلی و افزودن واکنش‌های مربوط به رادیکال‌های آزاد ناشی از فرآیندهای اکسیداسیون، امکان بررسی دقیق‌تر فرآیندها را فراهم آوردیم تا با کمک نتایج آن بتوان نخست به درک کامل‌تری از فرآیندهای فیزیکی دخیل در عملکرد درمان‌های فتودینامیکی رسید و در مرحلهٔ بعد بتوان روند درمان را ازنظر نوع و غلظت دارو بهینه کرد.

روش‌بررسی

مدل ریاضی: در اینجا به معرفی ساختار، اجزاء، متغیرها و پارامترهای مدل پرداخته و به نحوهٔ حل عددی آن اشاره می‌شود. همانگونه که اشاره شد در مدل ارائه‌شدهٔ فعلی برخلاف مدل‌های قبلی که تنها به توصیف رفتار دینامیکی برهم‌کنش‌های مولکولی در فرآیندهای نوع دوم می‌پردازد، دینامیک فرآیندهای نوع اول نیز اضافه شده است.

اگر بخواهیم به‌طور خلاصه فرآیندهای نوع دوم را توصیف کنیم می‌توانیم از رابطهٔ زیر استفاده کنیم:

$$T + {}^3O_2 \xrightarrow{k_{22}} S_0 + {}^1O_2 \qquad (۱)$$

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

در این فرآیند حساسگرهای نوری تحریک‌شده‌ای که در حالت سه‌گانهٔ T قرار گرفته‌اند انرژی خود را به مولکول‌های اکسیژن در حالت پایهٔ $^3O_2$ می‌دهند و پس از این انتقال انرژی، حساسگرهای نوری به حالت پایهٔ S_0 برمی‌گردند و مولکول‌های اکسیژن در حالت واکنشی $^1O_2$ قرار می‌گیرند که سمیّت بسیار بالایی دارند و می‌توانند با بیومولکول‌های موجود (اسیدهای آمینه، نوکلئیک اسیدها و لیپیدها) واکنش نمایند و آن‌ها را اکسید کنند.

توصیف ساده‌ای از فرآیندهای نوع اول برای حساسگرهای نوری دهندهٔ الکترون نیز به‌صورت زیر است:

$$T + {}^3O_2 \xrightarrow{k_{11}} PS^{+} + O_2^{\dot{-}} \qquad (۲)$$

در این فرآیندها برخی از حساسگرهای نوری تحریک‌شده‌ای که در حالت سه‌گانهٔ T قرار گرفته‌اند با انتقال یک الکترون به مولکول‌های اکسیژن تولید یون سوپراکساید می‌کند. یون سوپراکساید واکنشگر قوی می‌باشد و نه‌تنها بیومولکول‌های سلول را اکسید می‌کند بلکه باعث تولید سایر گونه‌های اکسیدان مانند: $O_2^{\dot{-}}$ ، $O^{\circ}H$ و H_2O_2 می‌شود که آن‌ها نیز می‌توانند باعث اکسیدشدن بیومولکول‌های سلول و نهایتاً مرگ آن شوند.

براین اساس اجزای فیزیکی مدل مطابق جدول شمارهٔ ۱ شامل حساسگر نوری، اکسیژن، بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با اکسیژن‌های واکنشی و رادیکال‌های آزاد و نهایتاً سایر یون‌ها و رادیکال‌ها درنظر گرفته شد. هر یک از این اجزاء می‌تواند در حالت‌های مختلفی قرار گیرد که در جدول مذکور فهرست شده‌اند. در هر لحظه جمعیت هر یک از اجزاء بین حالات مربوطه‌اش توزیع خواهد شد. این حالات متغیرهای مدل را تشکیل می‌دهند.

هدف مدل، یافتن دینامیک زمانی این توزیع و یا به‌عبارت دیگر یافتن غلظت هر یک از نمونه‌ها در هر لحظه از زمان است. سپس از این اطلاعات جهت دزیمتری درمان فتودینامیکی و محاسبهٔ بازده راندمان استفاده خواهد شد. این امر برای دو نوع حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین انجام شده است. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد، این دو حساسگر نوری از نظر دخیل بودن فرآیندهای نوع اول و دوم متمایز هستند بنابراین نتایج حاصل می‌تواند در مقایسهٔ اهمیت نسبی این فرآیندها مورد استفاده قرار گیرد.

برای توصیف دینامیک تغییر حالت اجزای مدل، فرآیندهای واهلشی درنظر گرفته شدند که سازوکارهای جمعیت‌دارشدن و تخلیهٔ هر حالت در برخورد با سایر ذرات را متناسب با جمعیت آن و با درنظرگرفتن ضرایب واکنش در دو جهت بیان می‌کنند. شکل کلی معادلات به‌صورت مجموعه‌ای از معادلات کینتیکی نوشته می‌شود. براین اساس دستگاه معادلات دیفرانسیل تزویج‌شدهٔ زیر بیان ریاضی مدل ارائه‌شده خواهد بود:

$$\frac{d}{dt}[S_0] = -k_1[S_0] + k_2[S_1] + k_4[T] - k_{pb}[S_0][{}^1O_2] + k_{22}[T][{}^3O_2] + k_{10}[PS^{+}][R] \qquad (۳)$$

$$\frac{d}{dt}[S_1] = k_1[S_0] - k_2[S_1] - k_3[S_1] \qquad (۴)$$

$$\frac{d}{dt}[T] = k_3[S_1] + k_4[T] - k_{22}[T][{}^3O_2] - k_{11}[T][{}^3O_2] \qquad (۵)$$

$$\frac{d}{dt}[{}^3O_2] = P - k_{22}[T][{}^3O_2] + k_5[{}^1O_2] - k_{11}[T][{}^3O_2] + k_{cx12}[{}^3O_2][R] \qquad (۶)$$

$$\frac{d}{dt}[{}^1O_2] = k_{22}[T][{}^3O_2] - k_5[{}^1O_2] - k_{pb}[S_0][{}^1O_2] - k_{cx2}[{}^1O_2][R] + k_{sc}[C][{}^1O_2] \qquad (۷)$$

$$\frac{d}{dt}[O_2^{\dot{-}}] = k_{11}[T][{}^3O_2] - k_{cx11}[O_2^{\dot{-}}][R] \qquad (۸)$$

$$\frac{d}{dt}[PS^{+}] = k_{11}[T][{}^3O_2] - k_{10}[PS^{+}][R] \qquad (۹)$$

جدول۱: فهرست متغیرهای مورد استفاده در مدل

اجزای مدل	حالات	
حساسگر نوری (PS)	S_0	حالت پایه
	S_1	اولین‌تراز یگانهٔ برانگیخته
	T	تراز سه‌گانهٔ برانگیخته
	PS^{+}	حالت یونیزه
اکسیژن (O_2)	$^3O_2$	حالت پایهٔ سه‌گانه
	$^1O_2$	اولین تراز برانگیختهٔ یگانه
	$O_2^{\dot{-}}$	رادیکال‌های سوپراکساید
بیومولکول‌های واکنشی (R)	R	حالت واکنشی
	R^{+}	حاصل ترکیب R با $[PS^{+}]$
	R^{ox}	حالت اکسیدشده
سایر یون‌ها و رادیکال‌ها	$O_2^{\dot{-}}$	یون رادیکال سوپراکساید

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

$$\frac{d}{dt}[R] = U - k_{cx2}[^1O_2][R] - k_{cx11}[O_2^{\dot{-}}][R] - k_{10}[PS^{\dot{+}}][R] \quad (۱۰)$$

$$\frac{d}{dt}[R^+] = k_{10}[PS^{\dot{+}}][R] - k_{cx12}[^3O_2][R] \quad (۱۱)$$

در این معادلات $[S_0]$، $[S_1]$، $[T]$ و $[PS^{\dot{+}}]$ به‌ترتیب عبارت‌انداز: غلظت حساسگرهای نوری در حالت پایه، اولین تراز یگانهٔ برانگیخته، تراز سه‌گانهٔ برانگیخته و حساسگرهای نوری یونیزه و $[^3O_2]$، $[^1O_2]$ و $[O_2^{\dot{-}}]$ غلظت مولکول‌های اکسیژن در حالت پایهٔ سه‌گانه، اولین تراز برانگیختهٔ یگانه و رادیکال‌های سوپراکساید و $[R]$ غلظت بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با اکسیژن‌های واکنشی و رادیکال‌های آزاد و $[R^+]$ حاصل ترکیب R ها با حساسگرهای نوری یونیزه $[PS^{\dot{+}}]$ به‌صورت $R + PS^{\dot{+}} \xrightarrow{k_{10}} S_0 + R^+$ است که در مرحلهٔ بعدی با اکسیژن اکسید می‌شوند.

لازم به ذکر است که چون منشأ سایر گونه‌های اکسیدان، یون سوپراکساید است برای پرهیز از پیچیده شدن مدل فقط یون‌های سوپراکساید را در مدل وارد کرده‌ایم که خللی به کلیت موضوع وارد نمی‌کند. همچنین در توصیف سادهٔ فرآیندهای نوع اول که توسط رابطهٔ ۲ مشخص می‌شوند فقط سهم حساسگرهای نوری دهندهٔ الکترون و تأثیر آن‌ها در فرآیند مرگ سلولی درنظر گرفته شده است.

در معادلات فوق، ضرایب واکنش k، نمایانگر سرعت هر واکنش در جهت مورد نظر می‌باشد. این مقادیر نشان‌دهندهٔ سطح مقطع برخورد فرآیند مورد نظر در آن انرژی است. مقادیر انتخاب‌شده براساس نتایج تجربی موجود، مدل‌های نظری قبلی و یا ملاحظات فیزیکی انتخاب شده است. در جدول شمارهٔ ۲، مقدار این ضرایب به‌علاوهٔ مقادیر سایر پارامترهای تعریف‌شده در معادلات برای دو حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین فهرست شده و در هر مورد به منابع مورد استفاده ارجاع داده‌شده‌است.

لازم به ذکر است که k_{11} حدود ۳٪. مقدار k_{22} درنظر گرفته شده‌است چون نزدیک به ۳۰ درصد مولکول‌هایی که در تراز سه‌گانه قرار گرفته‌اند انتقال بار انجام می‌دهند. برای k_{10}، k_{cx11} و k_{cx12} نتایج آزمایشگاهی وجود نداشت که در ابتدا مقادیری نزدیک به k_{cx2} قرارداده شد و پس از بهینه سازی پارامتری مدل، نهایتاً مقادیر درج‌شده در جدول شمارهٔ ۲ به‌دست آمد. برای مقادیر اولیهٔ $[S_0]$، $[^3O_2]$ و $[R]$ به‌ترتیب $2\times10^{12}\ cm^{-3}$ ، $5\times10^{17}\ cm^{-3}$ و $5\times10^{17}\ cm^{-3}$ و برای غلظت بیگانه‌خوارهای $[C]$ نیز مقدار ثابت $1\times10^{3}\ cm^{-3}$ منظور شد[۱۴].

دستگاه معادلات دیفرانسیل فوق با استفاده از روش‌های عددی در نرم‌افزار اکتاو (GNU Octave) نسخهٔ ۳٫۸ پیاده‌سازی و حل گردید[۲۶ و ۲۷]. این نرم‌افزار با توجه به دقت و سرعت محاسباتی بالا و قابلیت حل معادلات دیفرانسیل با الگوریتم‌های مختلف به‌ویژه در مورد دستگاه‌های معادلات دیفرانسیل انعطاف‌ناپذیر که در آن‌ها با فرآیندهای با ثابت‌های زمانی بسیار متفاوت مواجه هستیم، کارآیی بالایی دارد. صحت نتایج عددی به‌کمک روش‌های تعیین رفتار جواب در حالات حدی بررسی شد.

یافته‌ها

وابستگی زمانی غلظت هر یک از متغیرهای مدل برای دو نوع حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین به‌دست آمد. نمای کلی نتایج در شکل ۱نمایش داده شده است. تابش نور در لحظهٔ $t = 0$ شروع می‌شود و ۳۰۰۰ ثانیه به‌طول می‌انجامد. دقت شود که برای نمایش کل تغییرات زمانی محورها به‌صورت لگاریتمی انتخاب شده‌اند. در شکل ۱-الف، تغییرات غلظت حساسگر نوری در حالات پایه و برانگیخته نشان داده شده است. به‌همین ترتیب تغییر حالات کوانتومی مختلف اکسیژن و بیومولکول‌های واکنشی به‌ترتیب در شکل‌های ۱-ب و ۱-ج نشان داده شده است. دیده می‌شود که در ابتدا غلظت‌ها خیلی سریع به مقادیر نسبتاً ثابتی می‌رسند که تا حدود ۱۰۰ ثانیهٔ اول دوام می‌آورند اما پس از آن به‌دلیل تبادلات مختلف انرژی و بار دستخوش تغییر می‌شوند.

در مقایسهٔ منحنی‌های مربوط به فوتوفرین و باکتریوکلرین دو تفاوت محسوس به‌چشم می‌خورد و آن مربوط به غلظت اکسیژن در حالت سه‌گانهٔ پایه $[^3O_2]$ و غلظت بیومولکول‌های واکنشی $[R]$ می‌باشد. همان‌طورکه در شکل ۱ دیده می‌شود غلظت اکسیژن در پایان نوردهی در سلول‌هایی که تحت فتودینامیک‌تراپی با باکتریوکلرین قرار می‌گیرند کاهش قابل ملاحظه‌ای نسبت به استفاده از فوتوفرین دارد و این نتیجهٔ قابل انتظاری است چون در مدل حاضر رادیکال‌های اکسیژن نیز لحاظ شده‌اند.

برای مقایسهٔ دقیق‌تر، نتایج مربوط به $[R]$ با جزئیات بیشتر در شکل ۲ نشان داده شده است. شاهد کاهش نسبی حدود ۴۰ درصد در غلظت بیومولکول‌ها در سلول‌هایی که تحت درمان با باکتریوکلرین قرار گرفته‌اند نسبت به سلول‌های درمان‌شده با فوتوفرین هستیم. ازآنجاکه حیات سلولی متناسب با تعداد این بیومولکول‌ها است، می‌توان نتیجهٔ این کاهش را معادل با مرگ‌ومیر سلولی بیشتر دانست. به‌عبارت دیگر تعداد این بیومولکول‌ها را می‌توان به‌عنوان معیاری برای مؤثربودن درمان فتودینامیکی و دوزیمتری آن درنظر گرفت. براین اساس باکتریوکلرین مؤثرتر از فوتوفرین عمل کرده است.

علاوه‌براین وابستگی پارامتری این معیار به دو پارامتر مهم و قابل تغییر یعنی چگالی فوتونی و غلظت اولیهٔ حساسگر نوری مورد بررسی قرار گرفت و تأثیر آن‌ها بر غلظت بیومولکول‌های اکسیدشونده به‌دست آمد.

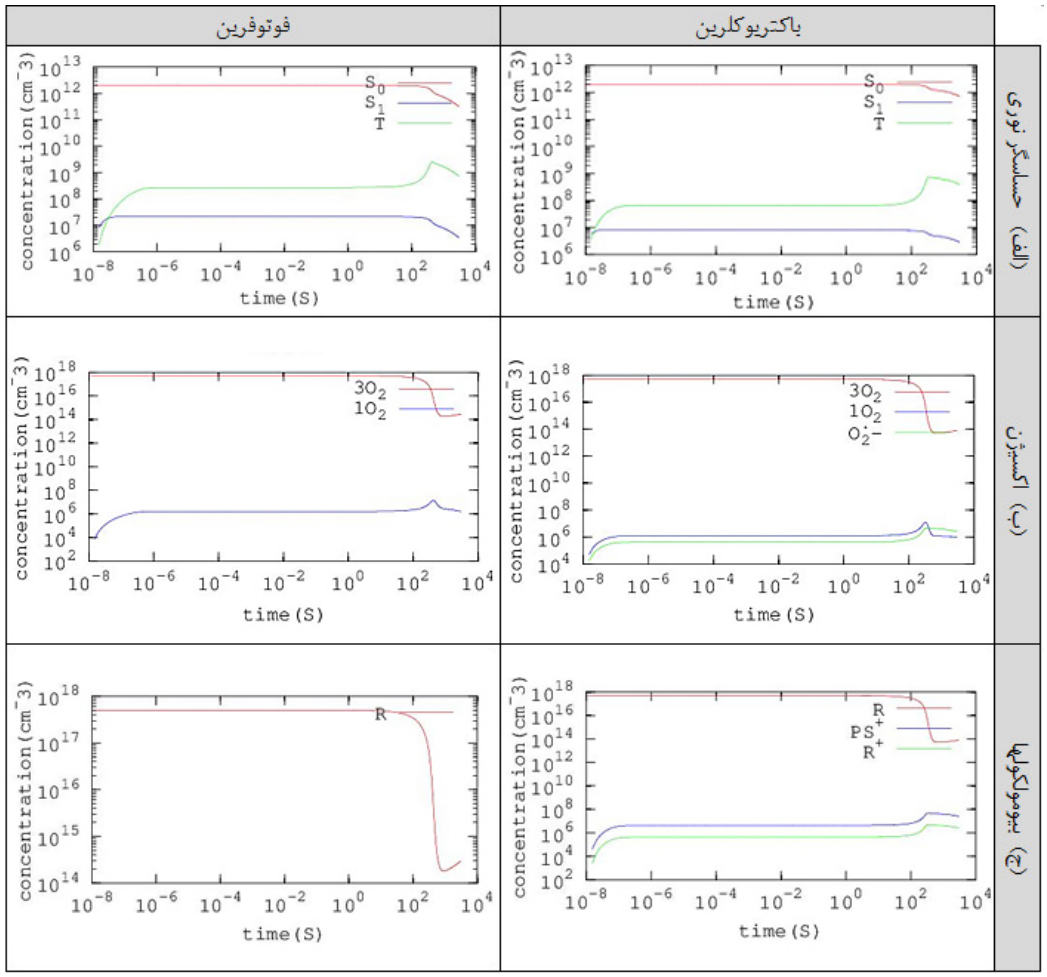
برای افزایش چگالی فوتونی دو روش وجود دارد: نخست افزایش مدت زمان نوردهی با شدت نور فرودی ثابت و دوم افزایش شدت تابش فرودی و ثابت نگه‌داشتن زمان نوردهی. در آزمایش‌های سلولی in vitro نشان

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

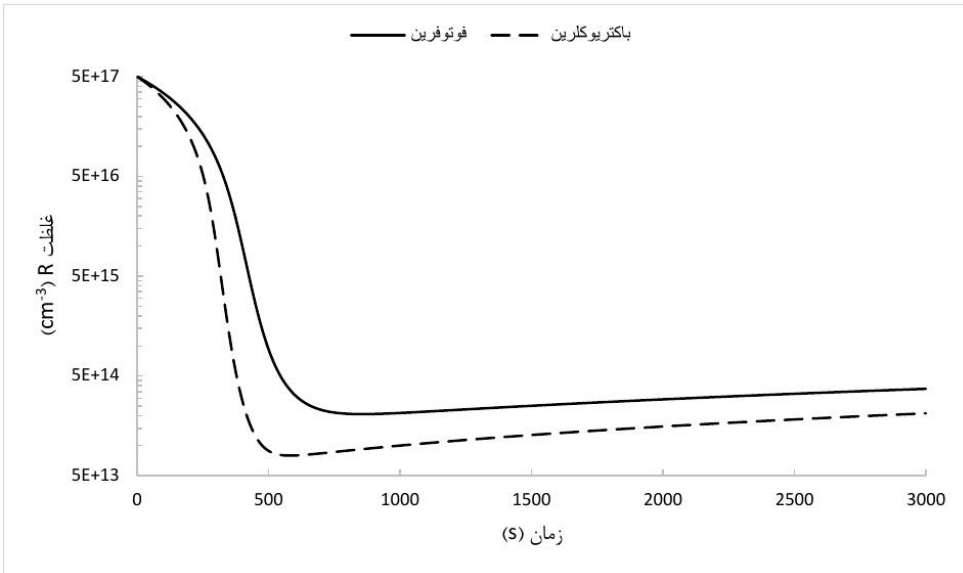
جدول۲: تعریف و مقادیر پارامترهای مورد استفاده در مدل ریاضی

پارامتر	تعریف	فوتوفرین	باکتریوکلرین	مرجع
v	سرعت نور در بافت یا سلول $v = c/n = c/1.38$	$2.17 \times 10^{10}\ cm.s^{-1}$		(۲۰)
ρ	چگالی فوتون	از $5 \times 10^{4}\ cm^{-3}$ تا $5 \times 10^{17}\ cm^{-3}$		(۱۴)
σ_{psa}	سطح مقطع جذب ملکول‌های S_0	$5 \times 10^{-13}\ cm^{2}$		(۲۱)
T_1	زمان واهلش از S_1 به S_0	$10\ ns$	$3.7\ ns$	(۲۲)
T_0	زمان واهلش از $^1O_2$ به $^3O_2$	$300\ ns$		(۲۳و۲۴)
T_3	زمان واهلش از T به S_0	$800\ ns$	$260\ ns$	(۱۹)
η_{10}	بهره کوانتومی گذار از S_1 به S_0	0.2		(۱۴)
η_{13}	بهره کوانتومی گذار از S_1 به T	0.8		(۱۴)
η_{30}	بهره کوانتومی گذار T به S_0	0.3		(۱۴)
η_0	بهره کوانتومی گذار $^1O_2$ به $^3O_2$	0.3		(۱۴)
α_s	ضریب بازده انتقال انرژی از T به $^3O_2$	$1 \times 10^{-17}\ cm^3$		(۲۵)
k_{pb}	ضریب فوتوبلیچینگ دومولکولی	$2 \times 10^{-10}\ cm^3.s^{-1}$		(۱۴)
k_{sc}	ضریب بیگانه‌خواری دومولکولی	$2 \times 10^{-9}\ cm^3.s^{-1}$		(۱۴)
k_1	ضریب گذار S_0 به S_1 $k_1 = v\rho\sigma_{psa}$	$1085\ s^{-1}$		(۱۴)
k_2	ضریب گذار S_1 به S_0 $k_2 = \eta_{10}/T_1$	$2 \times 10^{7}\ s^{-1}$		(۱۴)
k_3	ضریب گذار S_1 به T $k_3 = \eta_{13}/T_1$	$8 \times 10^{7}\ s^{-1}$		(۱۴)
k_4	ضریب گذار T به S_0 $k_4 = \eta_{30}/T_3$	$3.75 \times 10^{5}\ s^{-1}$	$11.54 \times 10^{5}\ s^{-1}$	(۱۴)
k_5	ضریب گذار $^1O_2$ به $^3O_2$ $k_5 = \eta_0/T_0$	$1 \times 10^{6}\ s^{-1}$		(۱۴)
k_{11}	ضریب تولید یون سوپراکساید	0	$1.3 \times 10^{-11}\ cm^3.s^{-1}$	مراجعه به متن
k_{22}	ضریب انتقال انرژی $k_{22} = \sigma_s/T_3$	$2 \times 10^{-11}\ cm^3.s^{-1}$	$3.8 \times 10^{-11}\ cm^3.s^{-1}$	(۱۴)
k_{10}	ضریب تولید یون حساسگر نوری	0	$2 \times 10^{-10}\ cm^3.s^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx12}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط $O_2^{\dot{-}}$	0	$2 \times 10^{-9}\ cm^3.s^{-1}$	مراجعه به متن
k_{22}	ضریب انتقال انرژی $k_{22} = \sigma_s/T_3$	$2 \times 10^{-11}\ cm^3.s^{-1}$	$3.8 \times 10^{-11}\ cm^3.s^{-1}$	(۱۴)
k_{10}	ضریب تولید یون حساسگر نوری	0	$2 \times 10^{-10}\ cm^3.s^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx12}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط $O_2^{\dot{-}}$	0	$2 \times 10^{-9}\ cm^3.s^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx11}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط $^3O_2$	0	$2 \times 10^{-9}\ cm^3.s^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx2}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط $^1O_2$	$2 \times 10^{-9}\ cm^3.s^{-1}$		(۱۴)
P	آهنگ ورود و پخش اکسیژن مولکولی در محیط	$1 \times 10^{12}\ cm^{-3}.s^{-1}$		(۱۴)
U	آهنگ ترمیم سلولی	$9.95 \times 10^{11}\ cm^{-3}.s^{-1}$		(۱۴)

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]



شکل۱: تغییرات غلظت متغیرهای مدل برحسب زمان برای دو داروی حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین



شکل۲: مقایسهٔ وابستگی غلظت بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با اکسیژن واکنشی و رادیکال‌های اکسیژن برحسب زمان به‌ازای دو حساسگر نوری باکتریوکلرین و فوتوفرین. مقادیر به‌ازای چگالی فوتونی $\rho=1\times10^{5}$ cm^{-2} و غلظت اولیهٔ حساسگر نوری در حالت پایهٔ $[S_0]_i = 2\times10^{12}$ cm^{-3} محاسبه شده است.

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

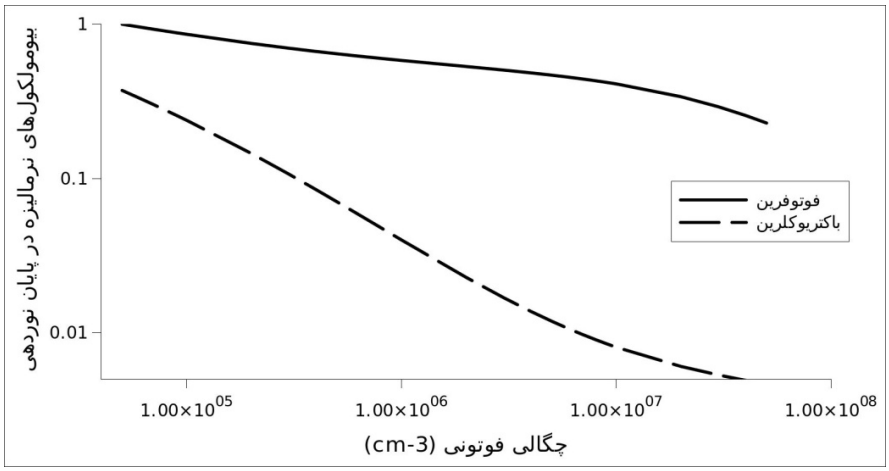
داده شـده اسـت که وقتی انرژی کل تابیده‌شـده در واحد سطح یکسان باشـد، در محدودهٔ وسیعی از چگالی انرژی نورانی برای هر دو روش نتایج مشابهی به‌دسـت می‌آید (به نتایج مرجع [۲۸] برای پیش داروی ALA مراجعه شود). براین اساس در بررسی پارامتری انجام‌شده افزایش چگالی فوتونی با افزایش شـدت نور فرودی و ثابت نگه‌داشتن زمان تابش اعمال شـد. شکل ۳، این وابستگی پارامتری را برای هر دو حساسگر نوری نشان می‌دهد. در این شـکل روند تغییرات غلظت نهایی بیومولکول‌ها با افزایش چگالی فوتونی نشـان داده شـده اسـت. مقدار چگالی فوتونی از 1×10^{5} فوتون بر سـانتی‌مترمکعب شـروع می‌گردد و تا بیش از ۱۰۰۰ برابر زیاد می‌شـود. همان‌طورکه در شکل دیده می‌شود، این افزایش چگالی فوتونی بـرای فوتوفرین منجر بـه کاهش ۷۵ درصـدی بیومولکول‌هـا در پایان مدت‌زمان نوردهی می‌شـود، درحالی‌که بـرای باکتریوکلرین این افزایش چگالی فوتونی به کاهش ۹۷ درصدی بیومولکول‌ها منجر می‌شود. علت ایـن امر را می‌تـوان این طور بیان کرد که افزایـش چگالی فوتونی باعث افت سـریع اکسیژن در محیط می‌شـود و همان‌طورکه در مقدمه مطرح شـد در شرایط هایپوکسـی یا کمبود اکسیژن فرآیندهای نوع اول مؤثرتر عمل می‌کند و به این ترتیب اثربخشـی بیشتر باکتریوکلرین قابل توجیه می‌شود.

پارامتـر دیگـری که تغییـرات آن به‌طور ضمنی بررسـی شـد جبران سـلولی بود. در منحنی مربوط به باکتریوکلرین حساسـیت بیشـتری به فرآیندهای جبران سـلولی وجود داشـت و با کاهش پنج‌درصدی جبران سـلولی تعداد بیومولکول‌های اکسیدشـده به‌سـرعت افزایـش می‌یافت و دیگـر جبـران سـلولی بی‌اثر می‌شـد درحالی‌کـه این تغییـرات برای فوتوفرین به‌کندی انجام می‌گرفت و تأثیر جبران سـلولی دیده می‌شـد.

در شـکل۴، نتایـج حاصـل از بررسـی پارامتـری تأثیر مقـدار غلظت حساسـگرهای نـوری بـر بهـرهٔ درمـان فتودینامیکی (با معیـار غلظت بیومولکول‌هـای واکنشـی) نشـان داده شـده اسـت. درواقـع، ایـن امـر بـه تعییـن دوز بهینـهٔ دارو کمـک خواهد کـرد. از غلظـت پایین 5×10^{11} cm^{-3} شـروع و غلظت به‌طور پیوسـته تـا ۱۰۰ برابر افزایش داده شـد. در غلظت پایین حساسگرهای نوری درمورد فوتوفرین تغییری در غلظـت بیومولکول‌هـا به‌وجود نیامده و این بدین معناسـت که با این غلظت فرآینـد فتودینامیک‌تراپی محقق نشـده اسـت. درحالی‌که برای باکتریوکلریـن غلظت بیومولکول‌ها ۵۵ درصد کاهش را نشـان می‌دهد و مؤید این واقعیت است که فرآیند فتودینامیک‌تراپی برای باکتروکلرین در غلظت‌های پایین‌تر دارو محقق می‌شـود. با افزایش غلظت باکتریوکلرین از 10^{12} cm^{-3} به 10^{13} cm^{-3} با کاهش بیش از ۹۰ درصد بیومولکول‌ها مواجه می‌شـویم درحالی‌که برای فوتوفرین ایـن افزایش غلظت حداکثر بـه کاهش ۴۰ درصد منجر می‌شـود. با ادامهٔ رونـد افزایش غلظت‌ها در مـورد باکتریوکلریـن در غلظـت 2×10^{13} cm^{-3} بـه کمتریـن مقدار بیومولکول‌ها (۷ درصد) می‌رسـیم و افزایش بیشتر غلظت موجب افزایش بیومولکول‌ها می‌شـود (در برخی از حساسـگرهای نـوری دیگر نیز دیده شده‌است که افزایش غلظت دارو ابتدا باعث کاهش فعالیت حیاتی می‌شود اما اگر غلظت از یک مقدار مشـخصی بیشـتر شـود مجـدداً فعالیت‌های حیاتـی افزایـش می‌یابد[۲۹]. امـا در مورد فوتوفریـن افزایش غلظت از 5×10^{11} cm^{-3} تـا 7×10^{13} cm^{-3} فقـط باعـث کاهـش ۵۰ درصـد بیومولکول‌ها می‌شود.

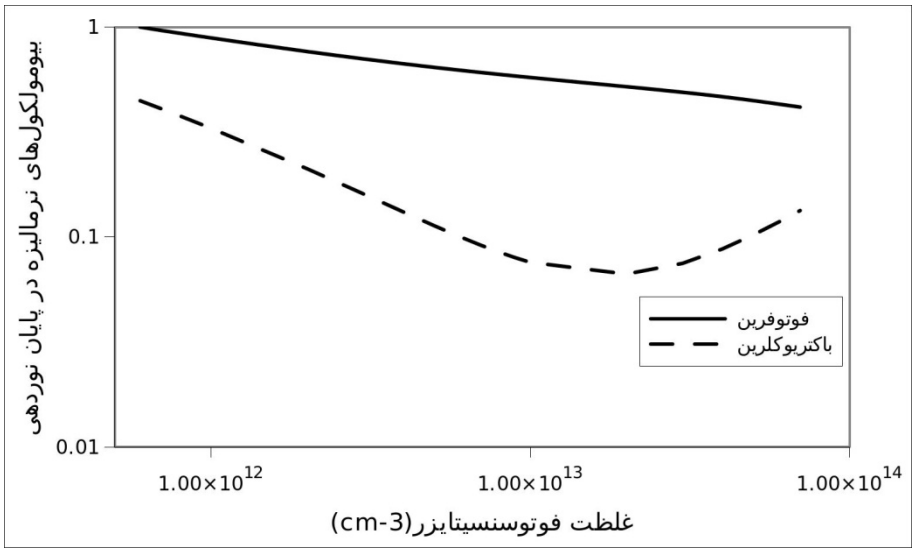
بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه در درمان‌های فتودینامیکی معمولاً فرآیندهای انتقال انرژی عامل تحریک اکسیژن‌های واکنشی قلمداد می‌شوند، اما ملاحظات نظری و نتایج تجربی نشان می‌دهد که در عملکرد فیزیکی داروهای حساسگر نوری، هم فرآیندهای انتقال بار (فرآیندهای نوع اول) و هم فرآیندهای انتقال انرژی



شـکل۳: تغییـرات بیومولکول‌ها با افزایش چگالـی فوتونی بـه‌ازای دو داروی فوتوفرین و باکتریوکلرین. مقادیـر نهایی بیومولکول‌ها به‌صورت نرمالیزه نسبت به مقدار حداکثر نشان داده شده است.

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]



شکل۴: وابستگی بیومولکول‌ها به غلظت اولیهٔ حساسگر نوری به‌ازای دو داروی فوتوفرین و باکتریوکلرین. مقادیر نهایی بیومولکول‌ها به‌صورت نرمالیزه نسبت به مقدار حداکثر نشان داده شده است.

(فرآیندهای نوع دوم) مؤثر هستند و نمی‌توان به‌راحتی از فرآیندهای نوع اول چشم‌پوشی کرد. براین اساس در این مقاله مدلی نظری ارائه شد که هر دو این فرآیندها را به‌طور همزمان درنظر می‌گیرد. در هر داروی خاص، ممکن است یک یا هر دویاین فرآیندها دخیل باشند. داروی فوتوفرین به‌عنوان نمونه‌ای از داروهای با عملکرد مبتنی بر انتقال انرژی و داروی باکتریوکلرین به‌عنوان نمونه‌ای از داروهایی درنظر گرفته شد که در آن‌ها هر دو فرآیند به‌طور همزمان رخ می‌دهد.

نتایج مدل‌سازی و بررسی پارامتری به‌دست‌آمده از حل مدل نشان می‌دهد که:

۱. بررسی دینامیک تغییر غلظت بیومولکول‌های واکنشی نشانگر اهمیت فرآیندهای نوع اول در بهرهٔ فتودینامیکی است.

۲. این فرآیندها هم بر غلظت اکسیژن در حالت سه‌گانهٔ پایه $[^3O_2]$ و هم بر غلظت بیومولکول‌های واکنشی [R] تأثیر می‌گذارند.

۳. وجود فرآیندهای نوع اول موجب کاهش اثر فرآیند جبران سلولی که کندکنندهٔ درمان فتودینامیکی است، می‌شود.

۴. به‌دلیل وجود فرآیندهای نوع اول، باکتریوکلرین در مقایسه با فوتوفرین در غلظت‌های پایین‌تر و نیز چگالی فوتونی کمتر نتایج مشابهی را به‌دست می‌دهد.

۵. با استفاده از باکتریوکلرین و حساسگرهای نوری مشابه از نظر فرآیند انتقال بار می‌توان غلظت دارو و شدت نور را تا حد زیادی (یک یا دو مرتبه) کاهش داد و ضمن کسب نتیجهٔ درمانی بهتر، عوارض جانبی را به حداقل رساند. نتایج به‌دست‌آمده از مدل مذکور با نتایج عملی به‌دست‌آمده توسط سایر محققان در موارد کمابیش مشابه هم‌خوانی خوبی دارد ازجمله:

۱. نتایج به‌دست‌آمده در رابطه با غلظت اکسیژن، بیومولکول‌های واکنشی و یون‌های سوپراکساید با نتایج تجربی موجود[۱۹] دررابطه‌با حساسگر نوری باکتریوکلرین تطابق دارد.

۲. دررابطه‌با وابستگی به غلظت حساسگر نوری، نتایج به‌دست‌آمده با نتایج تجربی موجود[۶] برای حالت‌های مشابه تطابق دارد که نشان می‌دهد بهرهٔ فتودینامیک‌تراپی درمورد باکتریوکلرین درمقایسه با فوتوفرین در غلظت‌های پایین‌تری حاصل می‌شود. همچنین کاهش بهرهٔ فتودینامیک‌تراپی در غلظت‌های بالا که در نتایج تجربی با سایر داروها[۲۸ و ۲۹] دیده شده است، درمورد حساسگرهای نوری مدل‌شده نیز دیده می‌شود.

در مدل حاضر تنها واکنش‌های احیاء به‌عنوان عامل اصلی فرآیندهای انتقال بار درنظر گرفته شده است. اما این مدل نظری را می‌توان با افزودن واکنش‌های فرعی‌تر اکسیداسیون تکمیل کرد (به مرجع ۳ مراجعه شود) که در حال انجام است. علاوه براین به‌عنوان یک تصحیح فرعی می‌توان آهنگ تولید سایر رادیکال‌های آزاد ناشی از یون‌های سوپراکساید را نیز به‌طور جداگانه به مدل اضافه کرد.

درمجموع، اگرچه نوع سلول سرطانی یکی از پارامترهای مهم برای انتخاب نوع حساسگر نوری است، اما نتایج به‌دست‌آمده از مدل‌سازی که مؤید نتایج آزمایشگاهی موجود است، نشان می‌دهد حساسگرهای نوری که در آن‌ها فرآیندهای نوع اول و دوم در مشارکت با هم به نابودی سلول سرطانی می‌پردازند، در گسترهٔ خوبی از سلول‌ها نتیجهٔ بهتری نسبت به حساسگرهای نوری که فقط از فرآیندهای نوع دوم استفاده می‌کنند، خواهند داشت.

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

References:

1. Wainwright M. Photosensitisers in biomedicine [Internet]. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009 [cited 2015 Jun 28]. Available from: http://site.ebrary.com/id/10298086

2. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2004; 1(4): 279–93.

3. Josefsen LB, Boyle RW. Review Article Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers. Hindawi Publ Corp Met-Based Drugs. 2008; 2008: 24.

4. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. Phys Med Biol. 2008; 53(9): R61–109.

5. Fukuzumi S, Ohkubo K, Zheng X, Chen Y, Pandey RK, Zhan R. Metal bacteriochlorins which act as dual singlet oxygen and superoxide generators. J Phys Chem B. 2008; 112(9): 2738–46.

6. Mroz P, Huang Y-Y, Szokalska A, Zhiyentayev T, Janjua S, Nifli A-P. Stable synthetic bacteriochlorins overcome the resistance of melanoma to photodynamic therapy. FASEB J. 2010; 24(9): 3160–70.

7. Ergaieg K, Chevanne M, Cillard J, Seux R. Involvement of both Type I and Type II mechanisms in Gram-positive and Gram-negative bacteria photosensitization by a meso-substituted cationic porphyrin. Sol Energy. 2008; 82(12): 1107–17.

8. Ding H, Yu H, Dong Y, Tian R, Huang G, Boothman DA. Photoactivation switch from type II to type I reactions by electron-rich micelles for improved photodynamic therapy of cancer cells under hypoxia. J Control Release Off J Control Release Soc. 2011; 156(3): 276–80.

9. Benachour H, Bastogne T, Toussaint M, Chemli Y, Seve A, Frochot C. Real-Time Monitoring of Photocytotoxicity in Nanoparticles-Based Photodynamic Therapy: A Model-Based Approach. PLoS ONE [Internet]. 2012 Nov 7 [cited 2014 Jan 27];7(11). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3492457/

10. Gkigkitzis I, Feng Y, Yang C, Lu JQ, Hu X. Modeling of Oxygen Transport and Cell Killing in Type-II Photodynamic Therapy. Photochem Photobiol [Internet]. 2012 Apr 24 [cited 2012 May 28]; Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-1097.2012.01145.x/abstract

11. Weston MA, Patterson MS. Simple photodynamic therapy dose models fail to predict the survival of MLL cells after HPPH-PDT in vitro. Photochem Photobiol. 2009; 85(3): 750–9.

12. Weston MA, Patterson MS. Calculation of singlet oxygen dose using explicit and implicit dose metrics during benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA)-PDT in vitro and correlation with MLL cell survival. Photochem Photobiol. 2011; 87(5): 1129–37.

13. Stefanaki IM, Georgiou S, Themelis GC, Vazgiouraki EM, Tosca AD. In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata. Br J Dermatol. 2003; 149(5): 972–6.

14. Hu X-H, Feng Y, Lu JQ, Allison RR, Cuenca RE, Downie GH. Modeling of a Type II Photofrin-mediated Photodynamic Therapy Process in a Heterogeneous Tissue Phantom. Photochem Photobiol. 2005; 81(6): 1460.

15. Dysart JS, Patterson MS. Characterization of Photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells in vitro. Phys Med Biol. 2005; 50(11): 2597–616.

16. Gubarev SA, Makhanek AA, Shul'man ZP. Model of photodynamic therapy of skin tumors. J Eng Phys Thermophys. 2007; 80(1): 81–8.

17. Kuznetsova NA, Pykhtina EV, Ulanova LA, Kaliya OL. Type-I and type-II photoprocesses in the system photosense–ascorbic acid. J Photochem

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]

Photobiol Chem. 2004; 167(1): 37–47.

18. Sharma SK, Chiang LY, Hamblin MR. Photodynamic therapy with fullerenes in vivo: reality or a dream? Nanomed. 2011; 6(10): 1813–25.

19. Silva EFF, Serpa C, Dąbrowski JM, Monteiro CJP, Formosinho SJ, Stochel G. Mechanisms of Singlet-Oxygen and Superoxide-Ion Generation by Porphyrins and Bacteriochlorins and their Implications in Photodynamic Therapy. Chem – Eur J. 2010; 16(30): 9273–86.

20. Ding H, Lu JQ, Jacobs KM, Hu X-H. Determination of refractive indices of porcine skin tissues and intralipid at eight wavelengths between 325 and 1557 nm. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2005; 22(6): 1151–7.

21. Ma X, Lu JQ, Ding H, Hu X-H. Bulk optical parameters of porcine skin dermis at eight wavelengthsfrom 325 to 1557 nm. Opt Lett. 2005; 30(4): 412–4.

22. Kress M, Meier T, Steiner R, Dolp F, Erdmann R, Ortmann U. Time-resolved microspectrofluorometry and fluorescence lifetime imaging of photosensitizers using picosecond pulsed diode lasers in laser scanning microscopes. J Biomed Opt. 2003; 8(1): 26–32.

23. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. Photochem Photobiol. 1991; 53(4): 549–53.

24. Niedre M, Patterson MS, Wilson BC. Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo. Photochem Photobiol. 2002; 75(4): 382–91.

25. Thomas H. Foster, Richards S. Murant, Robert G. Bryant, Robert S. Knox SLG, Hilf R. Oxygen Consumption and Diffusion Effects in Photodynamic Therapy. Radiat Res. 1991; 126-3: 296–303.

26.GNU Octave [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cited 2015 Sep 8]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=GNU_Octave&oldid=679366821

27.GNU Octave [Internet]. [cited 2015 Sep 8]. Available from: https://gnu.org/software/octave/

28.M. JalalKamali, S.N. Nematollahi Mahani, M. Shojaei, A. Shamsoddini, N. Arabpour. Dependence of photodynamic therapy of basal cell carcinomas on light parameters: an in vitro study. 19th Iranian conference on optics and photonics (ICOP), Zahedan, 2013.

29. Cosserat-Gerardin I, Bezdetnaya L, Notter D, Vigneron C, Guillemin F. Biosynthesis and photodynamic efficacy of protoporphyrin IX (PpIX) generated by 5-aminolevulinic acid (ALA) or its hexylester (hALA) in rat bladder carcinoma cells. J Photochem Photobiol B. 2000; 59(1-3): 72–9.

[Downloaded from icml.ir on 2025-11-04]