
**(۲) فصل دوم: نوردرمانی تراجمدهای،
اثرات زیستی و عمق نفوذ**

اثرات زیستی نوردرمانی تراجمه‌ای

تحقیقاتی که بر روی مکانیسم‌های اثر tLT در سطح سلولی، مولکولی و در سطح بافت صورت گرفته است، نشان می‌دهند که استفاده از این روش می‌تواند اثرات زیستی کوتاه‌مدت و طولانی‌مدتی را از خود بر جای بگذارد. به صورت کلی این آثار در مطالعات مختلف در سه دسته کلی تقسیم‌بندی شده است که در زیر به آن‌ها اشاره می‌شود.

تأثیر بر متابولیسم سلولی: بهبود عملکرد تنفس سلولی و افزایش جریان خون موضعی

تابش نور بر روی بافت‌های زنده، از چند طریق می‌تواند باعث بالا بردن متابولیسم و تنفس سلولی شود.

۱. بالا بردن متابولیسم سلولی با اثر بر اندامک تنفسی سلول و تولید ATP بیشتر:

از مهم‌ترین مکانیسم‌های گزارش شده از اثر نور بر سلول‌ها می‌توان به توانایی نفوذ امواج الکترومغناطیس در سلول‌های زنده و تأثیر بر تنفس سلولی از طریق افزایش عملکرد اندامک میتوکندری اشاره نمود. این تغییر زیستی با منظم نمودن عملکرد میتوکندری، بافتی بهبودیافته و تغییر در سیگنالینگ نورونی اتفاق می‌افتد. این تغییر باعث تنظیم تولید و پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد^۱ در سلول شده و متعاقباً تعدیل متابولیسم نورونی می‌شود (روجاس و گونزالس لیما، ۲۰۱۱).

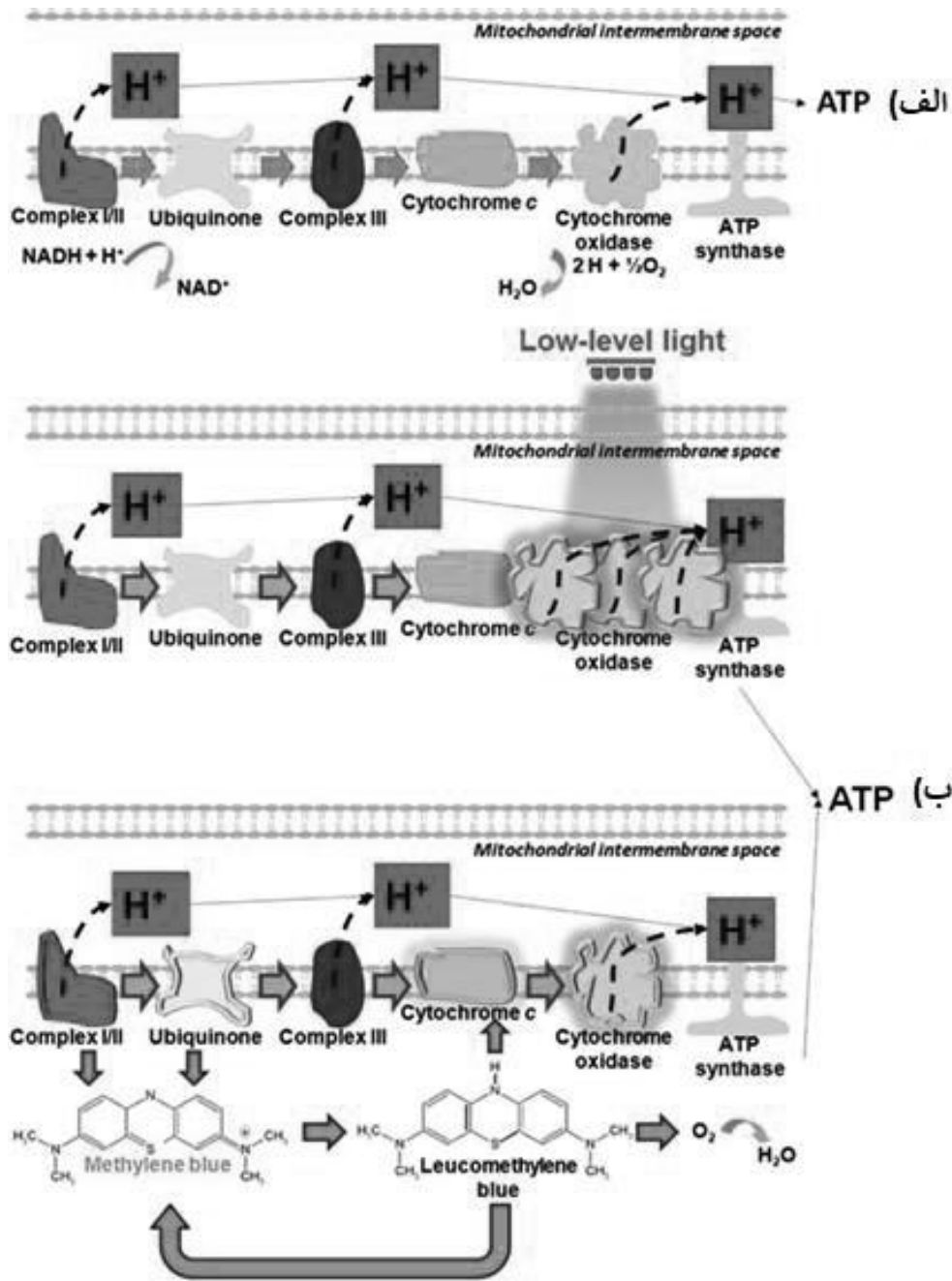
تحقیقات آزمایشگاهی پیش‌کلینیکی و بالینی بر روی tLT نیز عملکرد محافظتی و تأثیر این روش درمانی را بر بهبود شرایط پاتولوژیکی مانند سمیت سلولی^۲، نشان داده است. استفاده از این روش در موارد اختلال عملکرد میتوکندری، هایپوکسی یا ایسکمی در ناحیه رتینا و سیستم عصبی مرکزی وجود این اثرات را تأیید می‌نماید (واندوال، ۲۰۰۹). در حقیقت tLT، با تحریک سلول‌های مغزی به واسطه فوتون‌ها، منجر به فعال شدن سیتوکروم اکسیداز سی و افزایش انرژی پایه در سلول‌های تحریک شده با نور می‌شود (وونگ رایلی، ۱۹۸۲؛

1 Cytotoxicity

2 Uozumi

سالگادو، ۲۰۱۵). آنزیم سیتوکروم اکسیداز سی، یک آنزیم کلیدی در زنجیره انتقال انرژی میتوکندری است و برای تولید انرژی زیستی سلولی، مخصوصاً در اعصاب مغزی بکار می‌آید. فعال شدن این آنزیم می‌تواند باعث تعدیل عملکرد آنزیم‌های میتوکندری و افزایش ثانویه متابولیسم سلولی و ایجاد تعادل بین تولید و پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد شود (وونگ رایلی، ۲۰۰۱). فعالیت این آنزیم همچنین منجر به افزایش مصرف اکسیژن و افزایش ظرفیت متابولیکی مغز می‌شود. این تغییرات همچنین باعث افزایش عملکرد مغز و محافظت از آن در برابر آسیب‌های نورولوژیکی که در اثر هایپوپرفیوژن مغزی خواهد شد (سالگادو و همکاران، ۲۰۱۵؛ اوزومی و همکاران ۲۰۱۰).

شواهد نشان می‌دهند که فعال شدن آنزیم سیتوکروم اکسیداز سی همچنین می‌تواند باعث افزایش ثانویه متابولیسم سلولی از طریق منظم سازی عملکرد آنزیم‌های میتوکندری، افزایش سیگنالینگ تولیدشده توسط سیستم و حالات ردوکس شود (روجاس، ۲۰۱۱). بعلاوه فعال شدن سیتوکروم اکسیداز در اثر استفاده از نور منجر به بالا رفتن تولید محصول آن یعنی ATP می‌گردد. شکل ۱-۲ تصویری از نحوه عمل نور بر روی میتوکندری جهت افزایش متابولیسم سلولی را نشان می‌دهد. کارو و همکاران (۱۹۹۶)، گزارش کردند که سیتوکروم اکسیداز به خاطر وجود کروموفور در ساختار پروتئینی نسبت به نور واکنش حساس است. کروموفور در گیرنده‌های نوری متفاوتی وجود دارد و در هر کدام نسبت به یک طول موج خاص واکنش نشان می‌دهد. کروموفور موجود در سیتوکروم اکسیداز به طول موج قرمز و نزدیک قرمز حساس می‌باشد (۹۴).



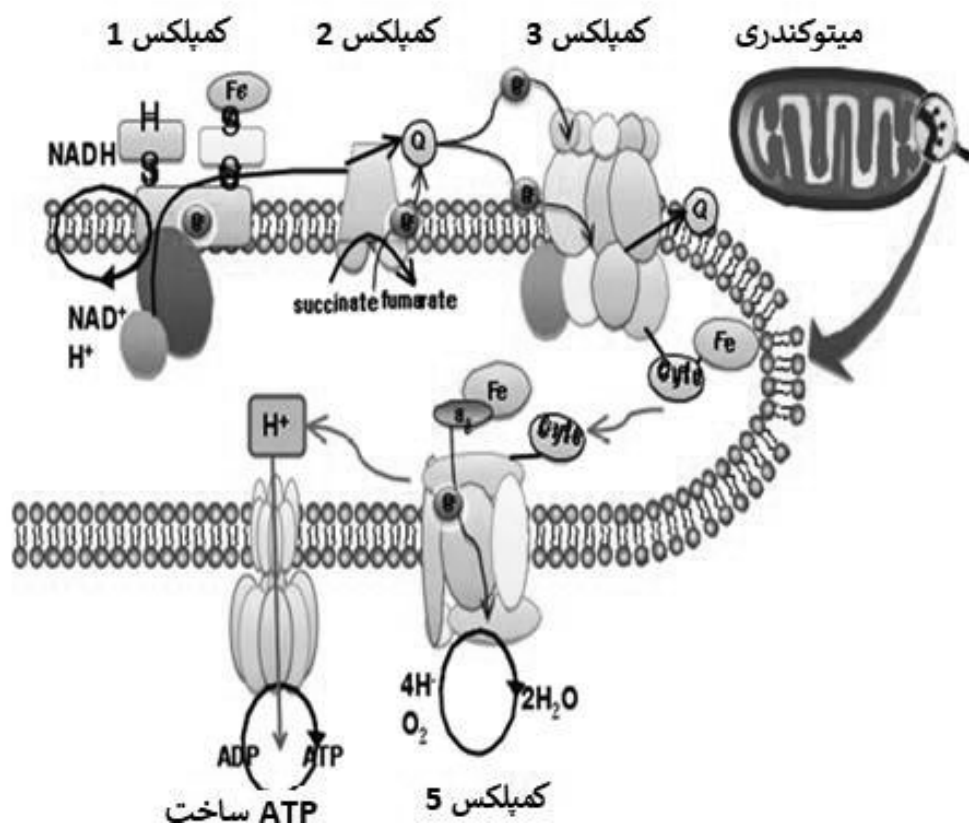
شکل ۱-۲: تنفس سلولی و مکانیسم تولید آدنوزین تری فسفات؛

تصویر الف: نشان دهنده مراحل تولید آنزیم سدیم-پتاسیم ATP آز، بیان ژنی، انتقال آکسونی،

نوروترنسپیشن، تجزیه پروتئینی

تصویر ب: سیگنالینگ میتوکندری، افزایش متابولیسم، ترمیم DNA، سیگنالینگ ضد مرگ سلولی، جوانه

زدن آکسونی



شکل ۲-۲: زنجیره انتقال الکترون و تولید آدنوزین تری فسفات در میتوکندری

تحریک سیتوکروم اکسیداز منجر به افزایش مصرف اکسیژن و ظرفیت متابولیکی مغزی نیز می‌شود. این تغییرات منجر به افزایش عملکرد مغزی و محافظت از آن در مقابل آسیب‌های نورولوژیکی می‌شود که در اثر هایپوپرفیوژن عروق مغزی رخ می‌دهند (سالگادو، ۲۰۱۵؛ اوزومی، ۲۰۱۰).

از دیگر مکانیسم‌هایی که در ایجاد اثرات tLT محتمل است، می‌توان به تغییرات بین سلولی و خارج سلولی آن اشاره نمود. شواهدی دال بر آغاز مسیر پیام‌رسانی عصبی در اثر تحریک میتوکندری‌ها توسط tLT مشاهده شده است که می‌تواند نتایج مطلوبی را ایجاد نماید.

به‌خوبی می‌دانیم که تمرکز بالایی از میتوکندری در مغز وجود دارد که مسئول بسیاری از عملکردهای سلول‌های عصبی می‌باشند برخی از شرایط پاتولوژیکی مانند

بیماری‌های تخریبی عصبی که باعث اختلال در عملکرد میتوکندری همراه هستند می‌توانند بر روند تولید انرژی مغزی، اثرات مخربی بر جا می‌گذارد (هووانگ، ۲۰۰۷؛ لمپل، ۲۰۰۷). استفاده از tLT در بیماری‌های همراه با تخریب عصبی می‌تواند هدف نوردرمانی تراجمجمه‌ای باشند.

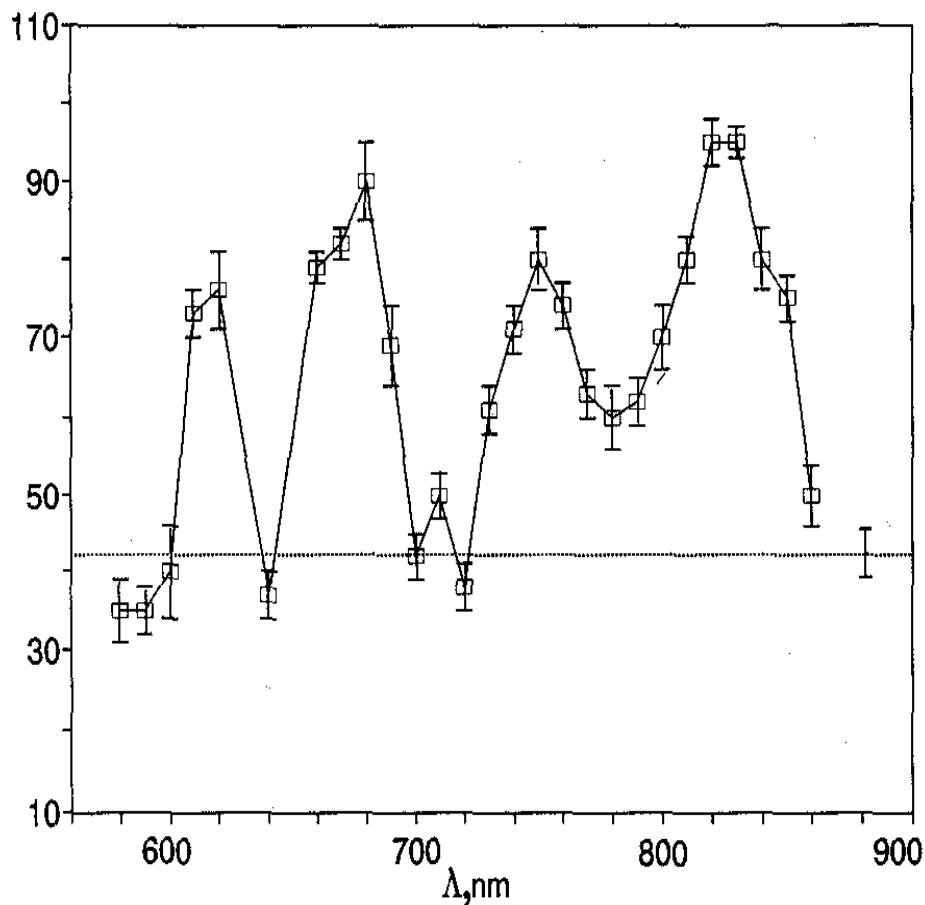
مرور مطالعاتی که مؤید تأثیر نوردرمانی تراجمجمه‌ای بر ارتقاء متابولیسم سلول هستند

وونگ-ریلای (۱۹۸۹)، نشان داد که مکانیسم درون سلولی نوردرمانی، پاسخ‌دهی مغز به نور به خاطر وجود آنزیم تنفسی درون میتوکندریال با نام سیتوکروم اکسیداز می‌باشد. این آنزیم شاخص مهمی از متابولیسم درون سلولی از جمله متابولیسم رادیکال‌های آزاد می‌باشد و به فرایندهای مرگ سلولی و فعال‌سازی نوروترانسمیتر گلوتامات مرتبط بوده و برای یادگیری و حافظه مهم است.

کارو^۱ و همکاران (۱۹۹۶)، نشان دادند که حساسیت سیتوکروم اکسیداز به خاطر وجود کروموفور^۲ در ساختار پروتئینی آن است. کروموفور در گیرنده‌های نوری متفاوتی وجود دارد و در هرکدام نسبت به یک طول‌موج خاص واکنش نشان می‌دهد. کروموفور موجود در سیتوکروم اکسیداز به طول‌موج قرمز و نزدیک قرمز حساس می‌باشد شایان‌ذکر است که بیشترین جذب نور توسط میتوکندری در طیف نوری حدود ۸۵۰ نانومتر صورت می‌پذیرد. میزان جذب نور در طیف‌های مختلف در شکل ۲-۳ نمایش داده شده‌اند.

1 Karu

2 Chromophore



شکل ۲-۳: نمودار جذب نور توسط سیتوکروم اکسیداز بر اساس طول موج های متفاوت (کارو، ۱۹۹۶)

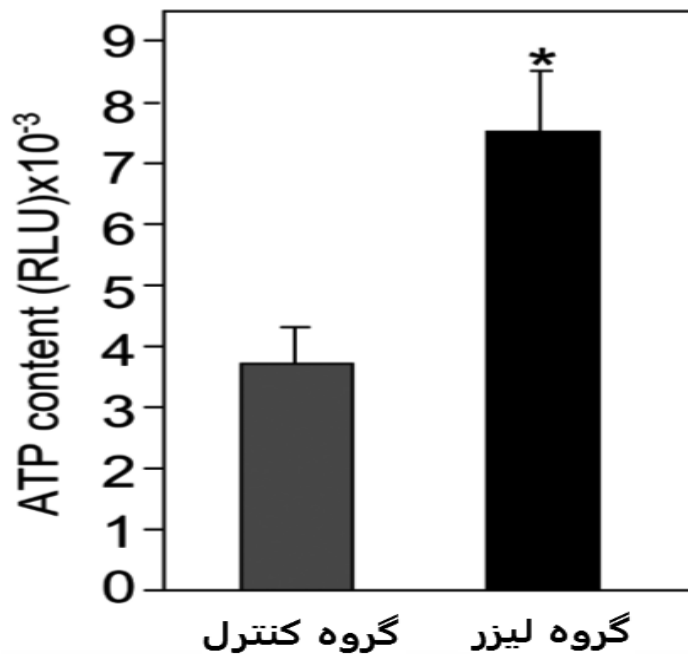
اورون^۱ و همکاران (۲۰۰۷)، میزان اثربخشی لیزر کم توان گالیم-آرسنیک^۲ را بر روی افزایش سلول های آدنوزین تری فسفات در نمونه کشت شده پیش ساز های سلول های عصبی طبیعی انسان (NHNP)^۳ پرداختند. در این روش NHNP در بافت کشت شده مورد تابش لیزر کم توان گالیم-آرسنیک با طول موج ۸۰۸ نانومتر، ۵۰ میلی وات بر سانتی متر مربع و ۰,۰۵ ژول بر سانتی متر مربع قرار گرفت. مقدار ATP بافت ۱۰ دقیقه پس از تابش لیزر اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که مقدار ATP در بافت درمان شده توسط لیزر به میزان 7513 ± 970 واحد بود که به میزان معنی داری بیشتر از سلول هایی بود که تحت درمان با

^۱ Oron

^۲ Gallium-Arsenic (Ga-As)

^۳ Normal Human Neural Progenitor (NHNP)

لیزر قرار نگرفته بودند یعنی 593 ± 3808 . نتیجه این بود که به کارگیری لیزر بر روی سلول‌های NHNP، به صورت معنی داری مقدار تولید ATP را در این سلول‌ها افزایش می‌دهد. بافت کشت داده شده NHNP، می‌تواند مدل مناسبی برای مطالعه مکانیسم عمل روش‌هایی باشد که در آن‌ها میزان آدنوزین تری فسفات در سلول عصبی و با لیزر کم‌توان بهبود می‌یابد (شکل ۲-۴).



شکل ۲-۴: مقایسه محتوای آدنوزین تری فسفات در گروه مورد مداخله با لیزر کم‌توان ۸۰۸ نانومتر در مقایسه با گروه کنترل. نتایج نشان‌دهنده بهبودی معنادار در میزان ATP در گروه مداخله است.

نیاسر^۱ و همبین^۲ (۲۰۱۱)، ظرفیت عملکردی لیزر و LED را در درمان مبتلایان به سکتة مغزی، بیماری‌های تخریبی عصبی و بیماران ضربه‌مغزی مورد بررسی قرار دادند. مطالعات پیشین نشان داده بودند که نور قرمز و مادون‌قرمز توانایی عبور از جمجمه را دارد و درصدی از امواج تابانده شده به جمجمه، می‌توانند از آن عبور نموده و به سطح پارانشیم مغز انسان برسند. از آنجایی که گیرنده اولیه این طیف از نور آنزیم سیتوکروم اکسیداز می‌باشد، این طیف

¹ Naeser

² Hambin

منحصرأ رفتار میتوکندری را تغییر می دهد. نور مادون قرمز اثرات بیوشیمیایی متنوعی بر روی سلول می گذارد. برای مثال باعث افزایش تولید آدنوزین تری فسفات و سیگنالینگ نورونی می شود. همچنین منجر به افزایش میزان اکسید نیتریک و آدنوزین مونوفسفات حلقوی می شود. تمامی این اثرات موجب بهبودی عملکرد سلولی در بافت های دچار ایسکمی، ضربه مغزی و کاهش بیماری های تخریبی خواهد شد. این مطالعات نشان می دهند که از اصلی ترین مکانیسم های عمل نوردرمانی تراجمجمه ای، ممانعت از مرگ سلولی در حالات ایسکمیک، تروماتیک و یا سمیت سلولی است. علت این تغییر در اثر نوردرمانی احتمالاً منظم سازی سیتوپروتکتیو هاست که توسط آن ها آنزیم های آنتی اکسیدانت، پروتئین های شوک قلبی و پروتئین های ضد مرگ سلولی ایجاد می شوند. نوردرمانی در شرایط آزمایشگاهی نشان می دهد که فوتون های امواج قرمز و مادون قرمز، می توانند مانع از مرگ سلولی توسط متانول^۱، سیانید^۲، تترودوکسین^۳ و پپتید آمیلوئید بتا شود. همچنین احتمالاً مکانیسم ثانویه عمل نوردرمانی، افزایش ساخت سلول های عصبی است. ساخت سلول عصبی چرخه ای است که در آن پیش ساز های سلولی افزایش میابند. این تغییرات در ناحیه ساب و نتریکولار^۴ و لایه های ساب گرانولار^۵ شیار دندانهای هیپوکامپ اتفاق می افتد.

روجاس^۶ و همکاران در سال ۲۰۱۰، با بررسی تأثیر tLT بر سیتوکروم اکسیداز گزارش نمودند که tLT با اثر بر سیتوکروم اکسیداز، باعث القاء اثرات متابولیکی و آنتی اکسیدانی در مغز می شود. همین دانشمندان در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۲، افزایش پایداری حافظه و مصرف اکسیژن از طریق سیتوکروم اکسیداز در قشر پیشانی رت ها را گزارش نمودند؛ بنابراین میتوکندری ها هدف اولیه tLT می باشند، سیتوکروم اکسیداز C آنزیمی است

¹ Methanol

² Cyanide

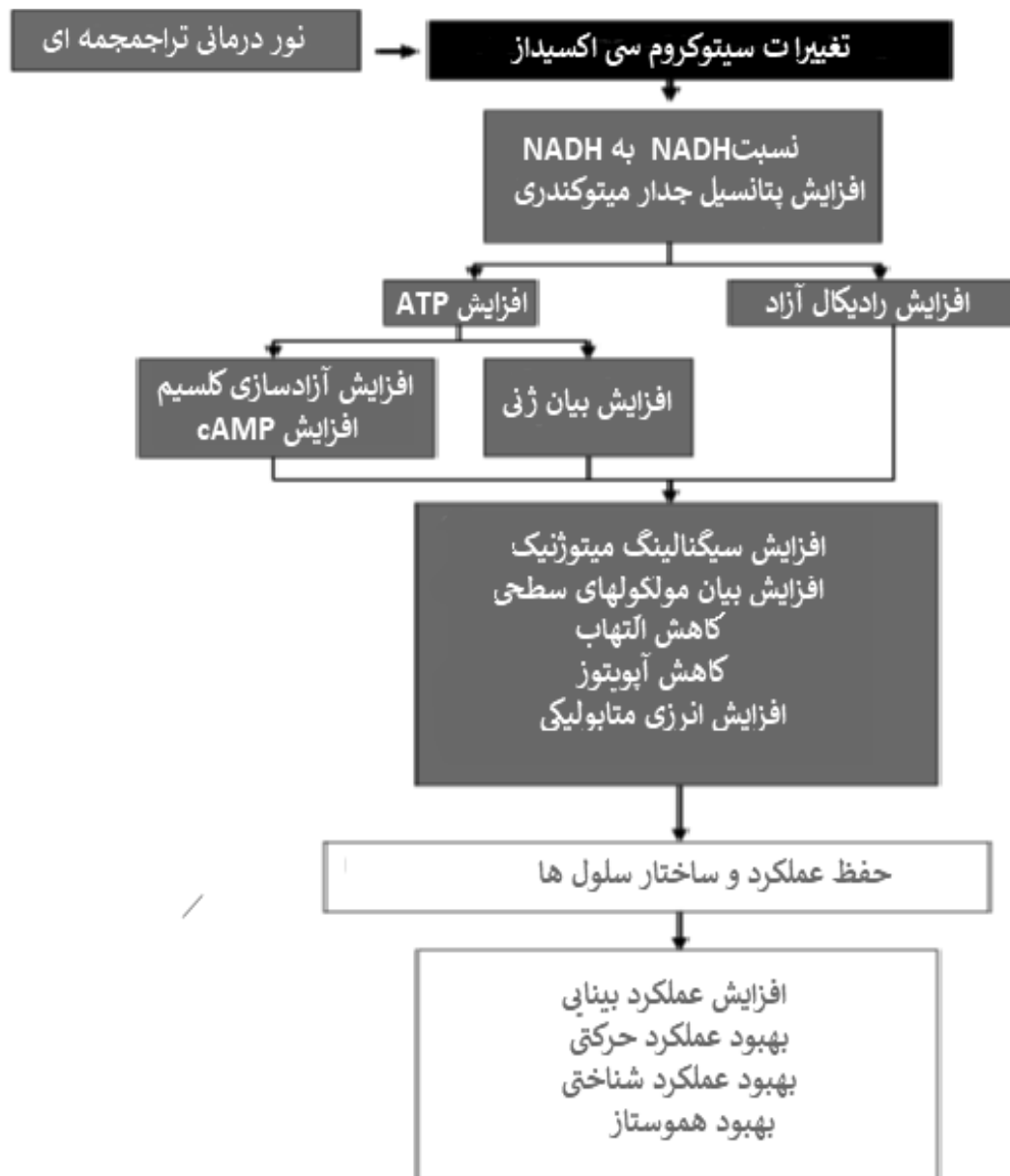
³ Tetrodoxin

⁴ Sub Ventricular Zone (SVZ)

⁵ Sub Granular Layers (SGL)

⁶ Rojas

که آخرین گام را در چرخه تنفسی میتوکندریال بر عهده دارد، وقتی که یک الکترون از هر مولکول سیتوکروم اکسیداز به مولکول اکسیژن انتقال پیدا می‌کند، به دو مولکول آب تبدیل می‌شود. پروتئین‌هایی زنجیره داخلی میتوکندری، در این چرخه و از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو اجازه تولید ATP را می‌دهند (شکل ۲-۵).



شکل ۲-۵: مکانیسم اثر نوردرمانی بر آنزیم‌های میتوکندری (روچاس و همکاران، ۲۰۱۰)

اثر نوردرمانی تراجمجمه‌ای بر تولید فاکتورهای ضد مرگ و پیری سلول‌ها: تولید پروتئین‌های رشد سلولی

عوامل مختلفی بر کاهش در خروجی عملکردی فرد تأثیر دارند. یکی از این عوامل مؤثر بر کاهش عملکرد مغز و نقص در کارآمدی فرد بروز تغییرات تخریبی عصبی و ایجاد تغییرات ریز عروق خونی مغزی است. این عوامل با ایجاد نقص در عملکردهای شناختی و حرکتی در ارتباط در ارتباط هستند. اختلالاتی مانند آلزایمر (AD)، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، پارکینسون (PD) و بیماری‌های هانتینگتون (HD) و پدیده افزایش سن در این دسته از بیماری‌ها قرار می‌گیرند. بروز تخریب عروقی باعث ایجاد اختلال در پاسخگویی به نیاز متابولیک مغز به شمار رود (۱۰). گفته می‌شود تغییرات عروقی یادشده ماند تصلب شرایین موجب رسوب آمیلوئید بتا در عروق مغزی و بروز عوارض متعاقب آن همچون دمانس و آلزایمر می‌گردد (۱۱، ۱۲). افزایش سن و تغییرات تخریبی عصبی عموماً با اختلال در متابولیسم گلوکز همراه است. این عوامل همراه با کاهش کارایی عروق مغزی، موجب می‌شود دسترسی سلول‌های مغزی به منابع انرژی همچون قند و اکسیژن کاهش یابد. (۱۳). این کاهش در میزان متابولیسم گلوکز و اکسیژن در سلول‌های مغزی در روند طبیعی پیری نیز اتفاق می‌افتد (۱۴) و در اختلالاتی مانند آلزایمر (AD)، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، پارکینسون (PD) و بیماری‌های هانتینگتون (HD) بیشتر نمود پیدا می‌کند. از دیدگاه بیولوژیکی سالمندی و اختلالات تخریبی عصبی همراه با تجمع تدریجی عوامل ناشی از آسیب‌های مولکولی و سلولی می‌باشد. این آسیب‌ها منجر به کاهش تدریجی منابع فیزیولوژیکی بدن و افزایش خطر ابتلای به بسیاری از بیماری‌ها می‌گردد (۱-۳). در چنین شرایطی بیشتر ساختارها و عملکردهای فیزیولوژیکی بدن دچار انحطاط و تغییر فرسایشی می‌شوند که نهایت موجب زوال و تغییر در عملکردهای عصبی و شناختی می‌شود (۴).

داده‌های به‌دست‌آمده از tLT مؤید تأثیرگذاری معنادار این روش بر بهبود عملکرد بافت‌های عصبی طبیعی و آسیب‌دیده می‌باشند. برای مثال در بیماران مبتلا به آلزایمر، وجود

پپتید آمیلوئید بتا ($A\beta$) منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و بروز استرس اکسیداتیو می‌شود؛ که در نهایت منجر به آسیب سلولی خواهد شد. در واقع کارکردهای سلول‌های مغزی مانند حافظه، نسبت به مهار سیتوکروم اکسیداز و نقایص ناشی از تولید انرژی که در اثر افزایش سن و کاهش پرفیوژن مغزی رخ می‌دهند بسیار حساس می‌باشند. کاهش و یا اختلال در گردش خون مغزی، منجر به ایجاد برخی از اختلالات مانند افزایش فشارخون، استروک ایسکمیک و بیماری‌های ناشی از دمانس مغزی مانند آلزایمر می‌شود. همچنین کاهش پرفیوژن در مناطق خاص مغزی، منجر به تجمع آمیلوئید و اختلالات شناختی خواهد شد (روچاس^۱، بروکی^۲ و گونزالس لیما^۳، ۲۰۱۲). مطالعات نشان داده‌اند که به‌کارگیری نور در نواحی آهیانه ای و فرونتال، منجر به افزایش جریان خون ناحیه‌ای مغز^۴ و بهبودی آثار ناشی از هایپوپرفیوژن مغزی و افزایش سن، مانند اختلالات روانپزشکی، ضربه‌مغزی^۵ و اختلالات نورولوژیک خواهد شد (روچاس، بروکی، گونزالس لیما، ۲۰۱۲؛ سالگادو، ۲۰۱۵).

از مکانیسم‌های اصلی دیگر نوردرمانی، پتانسیل آن در ممانعت از مرگ سلولی، هیپوکسی، تروما و مسمومیت سلولی است. این اثرات از طریق منظم سازی تولید محصولات ژن‌های محافظت‌کننده سلولی، یعنی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و پروتئین‌های دخیل در ممانعت از مرگ سلولی منتقل می‌شوند. در بیماران مبتلا به آلزایمر و سایر بیماری‌های تخریبی عصبی، وجود پپتید بتا آمیلوئید، می‌تواند منجر به شروع ساخت ترکیبی خاص از اکسیژن باز فعال شده و نیتروژن گردد که این ترکیب‌ها منجر به ایجاد آسیب در میتوکندری می‌شوند. این آسیب در میتوکندری منجر به کاهش سیناپس‌های نورونی و مرگ سلولی خواهند شد (کارو ۱۹۹۶؛ دوآن)

چرخه ساخت سلول‌های عصبی توسط فاکتورهای فیزیولوژیکی مانند فاکتورهای رشد و غنی‌سازی محیطی در موارد پاتولوژیکی مثل ایسکمی سلولی و تخریب عصبی اتفاق

1 Rojas

2 Bruchey

3 Gonzales-Lima

4 Cerebral Blood Flow

5 Traumatic Brain Injury