



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات

قسم الرياضيات الطبية

النمذجة الرياضية

لانتشار وموت الخلية العضية الملساء الهوائية في الربو

بحث مقدم الى كلية علوم الحاسوب و تكنولوجيا المعلومات _ قسم الرياضيات الطبية

كجزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في الرياضيات الطبية

البحث مُعد من قبل الطالبتين :

ناريمان انمار محمد و دعاء عبد علي جميل

بأشراف

أ.م.د. ضياء غازي صالح

2017_ 2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِنْ طِينٍ . ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَكِينٍ .
ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً ۖ فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظَامًا فَكَسَوْنَا
الْعِظَامَ لَحْمًا ۖ ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ).

صدق الله العلي العظيم

سورة المؤمنون / ١٢ - ١٤

كلمة شكر

الحمد لله الاول قبل الانشاء والاخر بعد فناء الاشياء الذي لا ينسى من ذكره ولا

ينقص من شكره وصلى الله على سيدنا محمد واله الطيبين الطاهرين .

لا بد لنا ونحن نخطو خطواتنا الاخيرة في الحياة الجامعية من وقفة نعود الى

اعوام قضيناها في رحاب الجامعة مع اساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير

باذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث الامة من جديد وقبل ان

نمضي تقدم اسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة الى الذين حملوا

اقدس رسالة في الحياة

الى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة

الى جميع اساتذتنا الافاضل

الأهداء

الى من جرع الكاس فارغا ليستقيني قطرة حب الى من كلت انامله ليقدّم لنا
سعادة الى من حصره الاشواك عن دربا ليمهد لي طريق العلم الى القلب الكبير

والدي العزيز

الى من امرضعتني الحب والحنان الى رمز الحب وبلسم الشفاء الى القلب

الناصر بالبياض

والدتي الحبيبة

الى القلوب الطاهرة الرقيقة والنفوس البريئة الى مراحين حياتي

اخوتي

المحتويات

ص ٢	سورة المؤمنون / آية ١٢-١٤.
ص ٣	كلمة شكر
ص ٤	الإهداء
ص ٥	المحتويات
ص ٦	الخلاصة
ص ٧	المقدمة
ص ٨	الفصل الأول (تفاصيل التحدي)
ص ١٣	الفصل الثاني (النمذجة الرياضية)
ص ٣٦	الفصل الثالث (المناقشة ووجهات النظر)
ص ٤١	المصادر

الخلاصة

يشتمل البحث على دراسة الخلايا العضلية الملساء الهوائية ASM (airway smooth muscles) وعلى تضخمها عند الأفراد المصابين بداء الربو مقارنة بالأفراد الأصحاء وسوف نقوم بالتركيز على صياغة نموذج لانتشار خلايا ASM في الجسم وعلى بحث كيفية تفسير انخفاض أكبر في وظيفة الرئة عند الأشخاص الذين يعانون من الربو وذلك نتيجة لزيادة الكتلة في خلايا ASM وعلى موت الخلايا المبرمج والنمو الاسي ولنمو اللوجستي وعلى دراسة كتلة الخلايا العضلية الملساء بشكل عام وظائف وميكانيكا عمل الرئة ومكوناتها بشكل عام وتدفق بوزويل وايضا في اخر فصول البحث سوف نتطرق إلى المناقشة والقدرة على الحد من استخدام الحيوانات واخذ وجهات النظر حول بعين الاعتبار.

المقدمة

الحمد لله رب العالمين الذي هدانا وما كنا لنهتدي لولا ان هدانا الله ، والصلاة والسلام على خاتم النبيين ومعلم الانسانية الاول ورحمة الله للعالمين سيدنا محمد وعلى اله وصحبه الاخيار .
اما بعد ...

الربو هو مرض مزمن ، مرض التهابات الشعب الهوائية، تتميز فرط الحساسية الهوائية (زيادة الهوائية انقباض العضلات الملساء) وإعادة عرض (مجرى الهواء والتغيرات الهيكلية، بما في ذلك انتشار العضلات الملساء العضلات الهوائية). وهو يؤثر على خمسة ملايين من الناس في المملكة المتحدة وحدها، وبينما العديد من هذه سوف يكون فقط مرض خفيف، وهناك أكثر من 1300 حالة وفاة بسبب الربو كل عام [2]. إضافة إلى ذلك ، مع العديد من المُعانين على دواء المدى البعيد وأكثر من 70.000 قبول المستشفى في السنة، وهذا المرض يضع كبرى العبء المالي على الخدمات الصحية .

على الرغم من الكثير من الاهتمام البحثي والعديد من النجاحات ما قبل السريرية ، وقد تقدم ضئيل في إيجاد علاجات فعالة سريريا لوقف تطور المرض.

إن الفشل في ترجمة المرشحين الواعدين للمخدرات من النماذج الحيوانية إلى البشر أدى إلى أسئلة حول فائدة الدراسات في الجسم الحي والطلب على أكثر تنبؤيه لنماذج والأدوات القائمة على أحدث التقنيات. لتسهيل التقدم، المملكة المتحدة NC3Rs (المركز الوطني لاستبدال وصقل وتقليل الحيوانات في البحوث) وقد حددت العديد من الأولويات البحثية [21] للحد والاعتماد على النماذج الحيوانية، واحدة منها هو استخدام أكبر للنموذج الرياضية ، الذي قد يكون قادر على تزويد بعض البصيرة إلى لماذا نجاحات قَبَل سريرية لم تُترجم إلى معالجة فعالة.

وفقاً لهذا ، تم تقديم التحدي التالي إلى MMSG 2011:

- إثبات أن العضلات الملساء الهوائية (ASM) (airway smooth muscle) لا يمكن لمعدلات الانتشار التي تمت ملاحظتها في المختبر أن تحكم الانتشار في الجسم الحي على أساس معدل النمو الثابت، لأن إعادة تشكيل مجرى الهواء في الجسم الحي يحدث على نطاق زمني أبطأ بكثير من خلية ASM انتشار في المختبر؛
- تحديد مدى مشاركة الانتشار وموت الخلايا المبرمج في الدوران معدلات خلايا ASM الإنسان في الأنسجة الطبيعية والمریضة، أي ، تحديد نسبة الانتشار إلى خفض موت الخلايا اللازمة لحساب زيادة كتلة ASM الملاحظة في الربو.
- حدد تأثير زيادة الكتلة ASM على الحد أكبر من وظيفة الرئة على مدى العمر لوحظ في الأشخاص الذين يعانون من الربو.

الفصل الأول

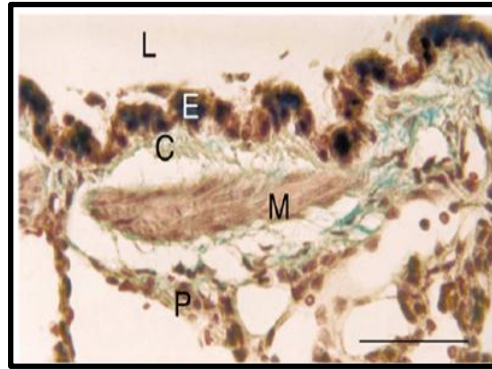
((تفاصيل التحدي))

الرئتان مسؤولتان عن أكسدة الدم وعن إزالة ثاني أكسيد الكربون. داخل الرئتين ، هناك شبكة متفرعة من الشعب الهوائية ، التي تنتقل من القصبة الهوائية إلى الحويصلات الهوائية.

هناك 23 أجيال من الشعب الهوائية ، مع الستة عشر الأولى (إجراء المسالك الهوائية) تكون مسؤولة عن ارتفاع درجة حرارة وترطيب الهواء وإزالة أي أجسام غريبة يمكن أن تصيب الرئتين. الأجيال السبعة الأخرى هي الممرات الهوائية التنفسية والجهاز التنفسي ، حيث يتم تبادل الغاز [1]، [13].

وهناك عدد من أنواع الخلايا المختلفة تشكل جدار مجرى الهواء. يبين الشكل (1) صورة لقسم من الرئة مع بعض من هذه الخلايا المبينة. الخلايا الظهارية خط الشعب الهوائية ولها نتوءات شبيهة بالشعر تسمى الأهداب.

تم العثور على الخلايا الكأس تتخلل بين الخلايا الظهارية مع وظيفة إفراز المخاط. يتم استنشاق الجسيمات المستنشقة في المخاط ومن ثم نقلها نحو الفم عن طريق الأهداب الضاربة [12]. تحت الخلايا الظهارية هو الغشاء القاعدي ، ومن ثم هناك منطقة تتكون من العضلات الملساء والنسيج الضام بما في ذلك الكولاجين والإيلاستين. في الشعب الهوائية الكبيرة ، يتم توفير الدعم أيضا من قبل الغضروف. تكون خلايا العضلات الملساء على شكل مغزل [٢٤] ويتم تجميعها معًا لتشكيل حزمة من الخلايا.



(الشكل 1) اليسار: ضيق المقطع العرضي لمجرى هواء الارنب مع الطوية المخاطية . اليمين : قسم من حلقة القصبات الهوائية ضيقة. L: التجوييف ، E: طبقة الغشاء الطلانية السفلية ؛ C: ألياف غنية بالكولاجين ؛ M: عضله ؛ P: النسيج الحشوي.

يعاني الأشخاص المصابون بالربو من أحداث تقاوم ، يتم خلالها إرسال الإشارات إلى خلايا ASM ، التي تحفز تقلصهم ، ويسبب ذلك (عكسها) تضيق الشعب الهوائية. يمكن

لمجموعة من المحفزات (اعتمادًا على المريض) بدء هذه العملية ، بما في ذلك المواد المسببة للحساسية مثل عث الغبار ، المهيجات المستنشقة مثل دخان السجائر أو الظروف الجوية مثل الهواء البارد. وتشمل الأعراض الناتجة السعال والصفير عند التنفس والشعور بضيق التنفس.

يمكن أن تتسبب نوبات التكرار المتكررة في إلحاق الضرر بالممرات الهوائية. في الواقع، كجزء من عملية الشفاء ، يتم إطلاق السيتوكينات وعوامل النمو المختلفة ، التي تحفز على إعادة تشكيل مجرى الهواء.

يشمل ذلك التغييرات التي لا رجعة فيها (شكل 2) :

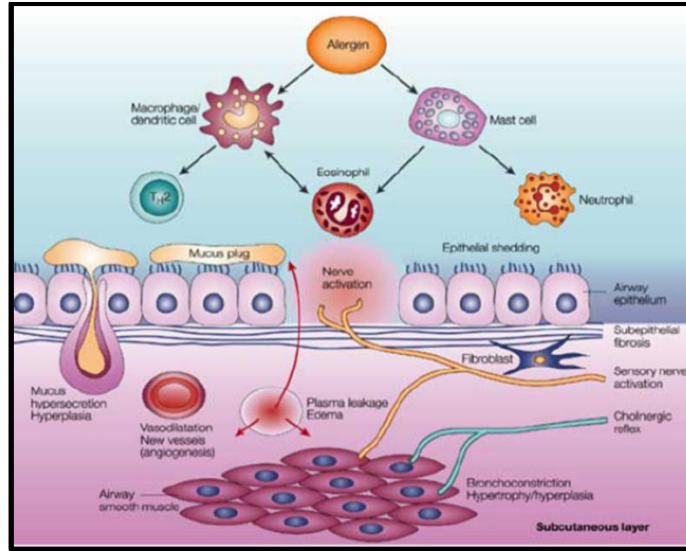
- تضخم الخلايا الكأس (أي تكاثر خلايا إفراز المخاط) في كل من الشعب الهوائية القريبة والشعب الهوائية الأصغر ، حيث تكون عادة نادرة أو غائبة.
- سماكة الغشاء القاعدي وترسب المصفوفة خارج الخلية ، بما في ذلك الكولاجين وفبرونيكتين [6].

• زيادة كتلة ASM ، من خلال تضخم الخلايا ASM والتضخم (زيادة في حجم الخلية).

بينما في الأفراد الأصحاء ، كتلة ASM ثابتة بشكل أساسي ، في الربو القاتل ، وقد لوحظ زيادة ثلاثة أضعاف في الكتلة ASM وعدد الخلايا في الشعب الهوائية التي يبلغ قطرها أكبر من 1MM [19، 10]. هذه الزيادة ذكرت أيضا من قبل Bai et al [3]. (انظر الجدول في الشكل 3) التأثير على سمك والتضييق الناتج كبير نسبيا في الشعب الهوائية الصغيرة. على الرغم من أن تضخم الخلايا ASM قد لوحظ ، يُعتقد أن فرط التنسج يلعب دورًا أكبر بكثير في زيادة الكتلة ASM [14] وبالتالي التركيز على التحدي على تكاثر الخلايا ASM وموت الخلايا المبرمج.

عادة ما يتم قياس وظيفة الرئة من خلال حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV1)

(forced expiratory volume in one second) ، وهو حجم الهواء الذي يمكن أن يستنشقه المريض في أول ثانية بعد التنفس العميق. في البالغين الأصحاء ، يتناقص FEV1 تدريجياً مع تقدم العمر بسبب انخفاض في توافق جدار الصدر [30]. عند الأشخاص المصابين بالربو ، يكون الانخفاض أسرع ، على الرغم من أنه يمكن أن يعتمد على شدة الربو. ويبين الشكل 4 معدل انخفاض FEV1 للأفراد الأصحاء والأفراد الذين يعانون من الربو.



(الشكل 2) خلال نوبة الربو ، عدد من الخلايا الالتهابية تطلق وسطاء التهابات ، مما يؤدي إلى إعادة تشكيل الشعب الهوائية. وهذا يشمل زيادة أعداد الأوعية الدموية والخلايا الكأسية وزيادة في الكتلة ASM. مستنسخة من [4].

AIRWAY SMOOTH MUSCLE COMPONENTS					
Group	n	Mean Pbm (mm ± SE)	Smooth Muscle Area Fraction (% ± SE)	Area Fraction Smooth Muscle per Bundle (% ± SE)	Smooth Muscle (mm ² ± SE)
Controls					
Young	5	4.4 ± 0.5	12.3 ± 2.8	92.2 ± 4.0	0.09 ± 0.14
Old	6	4.5 ± 0.5	15.9 ± 2.6	89.6 ± 3.7	0.11 ± 0.13
Asthmatic					
Young	13	4.5 ± 0.5	17.9 ± 1.8*	83.8 ± 2.5 [†]	0.18 ± 0.08* [§]
Old	10	5.1 ± 0.6	21.2 ± 2.1*	77.6 ± 3.8 [†]	0.45 ± 0.10* [‡]

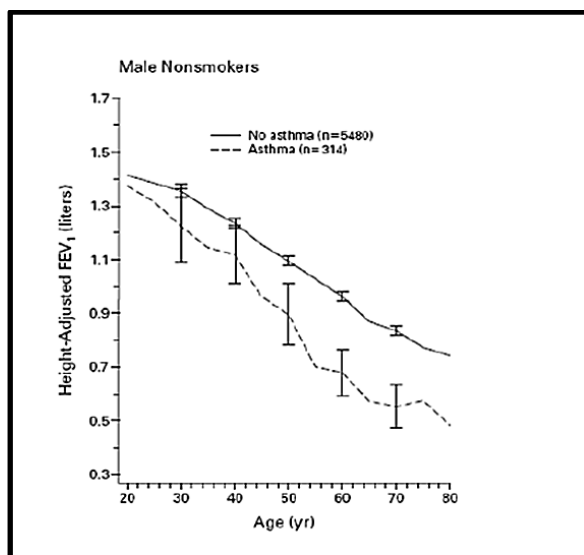
Definition of abbreviation: Pbm = basement membrane perimeter.
 * p < 0.04, all individuals with asthma versus all control subjects.
 † p < 0.003, all individuals with asthma versus all control subjects.
 ‡ p = 0.04 versus age-matched control subjects.
 § p = 0.07 versus age-matched control subjects.

(الشكل 3) الجدول الذي يوضح أن كمية ASM لا تزال ثابتة تقريبا على مدى الحياة في الأفراد الأصحاء في حين لوحظ زيادة 2.5 أضعاف في الأشخاص الذين يعانون من الربو. لاحظ أيضا الفرق بين 4 أضعاف بين عناصر التحكم القديمة والأفراد القديمة مع الربو.

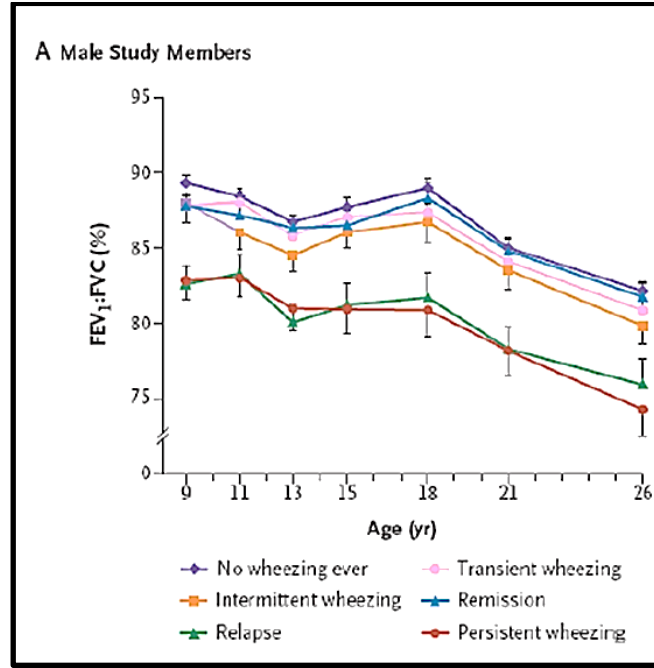
أن المرضى الذين يعانون من أعراض مختلفة زفير بكميات مختلفة من الهواء في أول ثانية بالنسبة إلى الحجم الإجمالي الذي يمكن أن يزفرونه. لأنه يتم قياس FEV1 بعد تطبيق الموسع ، هو في الأساس إشارة إلى إعادة تشكيل مجرى الهواء ، وليس مؤشرا على فرط الاستجابة الهوائية. وبالتالي ، على الرغم من أن زيادة كتلة ASM تؤدي إلى انخفاض دائم في حجم تجويف مجرى الهواء وإلى زيادة في انقباضات ASM (فرط الاستجابة) ، نحن نركز في مجموعة الدراسة هذه على التأثير الدائم لزيادة ASM في وظائف الرئة ، منذ أن تم تزويدنا ببيانات عن FEV1 (الشكلان 4 و 5).

لاحظ أيضًا أن دراسات النمذجة الرياضية لميكانيكا مجرى الهواء، بما في ذلك تأثير زيادة الكتلة ASM على الانكماش، وقد نفذت سابقاً (على سبيل المثال [7]).

في هذا العمل، نركز على الهدفين التاليين: صياغة نموذج لانتشار خلايا ASM في الجسم الحي، وبحث كيف يمكن تفسير انخفاض أكبر في وظيفة الرئة لوحظ في الأشخاص الذين يعانون من الربو بزيادة في كتلة ASM. في البداية، في ثانية ٣.١.١، نفترض أن جميع الخلايا ASM هي التكاثر وتتكاثر أضعافاً مضاعفة. يبدو أن هذا غير واقعي لأنه سيؤدي إلى إغلاق مجرى الهواء في فترة زمنية قصيرة جداً. مع الأخذ في الاعتبار وجود خلايا ASM غير التكاثرية وكذلك قدرة الخلايا التكاثرية على أن تصبح غير منتشرة، وجد أن النمو المحدود يمكن أن يحدث. في ثانية ٣.١.٢، نحن نعتبر النمو اللوجستي بدلاً من النمو المتسارع، كما هو أكثر واقعية. في البداية، يُسمح فقط بالانتقال من التكاثر إلى التجمّع غير التكاثرية في النموذج. على الرغم من أن تغيير المعدل الوحيد للانتشار يؤدي إلى اختلافات واقعية في عدد الخلايا بين الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بالربو، نحن غير قادرين على الحصول على نمو رتيب مع هذا النموذج. لذلك، يتم إدخال الانتقال من غير التكاثرية إلى التكاثرية، ويظهر للسماح بنمو رتيب. في ثانية ٣.١.٣، يستخدم التحليل المقارب لتحديد الأوامر النسبية من الحجم التي يجب أن تميز معلمات المعدل من أجل الحصول على نمو واقعي على المدى الطويل.



(الشكل 4) الرسم البياني يوضح الانخفاض الطبيعي في FEV1 في الأفراد الأصحاء والانخفاض السريع في الأشخاص المصابين بالربو [25].



(الشكل 5) الرسم البياني يوضح الاختلافات في وظائف الرئة ، اعتمادا على أعراض الربو التي يتم عرضها $FEV_1 = FVC$ [29] هي قراءة FEV_1 مقسومًا على الحجم الإجمالي للزفير (FVC = السعة الحيوية القسرية).

في الثانية 3.2 ينظر في كيفية استخدام النمذجة الرياضية لربط انخفاض في عيار مجرى الهواء (على سبيل المثال ، بسبب زيادة الكتلة ASM) إلى انخفاض في وظائف الرئة. يتم تقديم مقدمة موجزة لميكانيكا الرئة العامة ، قبل وصف نظرية تدفق بويزوي (Poiseuille).

يتم استخدام تدفق بويزوييل كتقريب أولي ، ومع ذلك يتبين أن الافتراضات التي تحدد صلاحيتها (التدفق الصفحي الثابت) لا تصمد في مجاري الهواء الكبيرة. دمج التصحيحات للتدفق المضطرب ، يتم تقديم نموذج أكثر عمومية. أخيرا ، في ثانية.4 ، نتائجا من ثانية.3 ناقش. يتم تسليط الضوء على الملاحظات الرئيسية ويقترح مجالات لمزيد من النمذجة الرياضية والتجارب البيولوجية إضافية.

الفصل الثاني

((النمذجة الرياضية))

1-2 النموذج السكاني لانتشار خلايا ASM وموت الخلايا المبرمج :

1-1-2 النمو الأسي :

كان الهدف الأول لهذا التحدي هو تحديد كم من غير الواقعي استخدام معدل انتشار الخلايا في المختبر كتقدير لمعدلات الانتشار في الكائنات الحية. في الواقع ، لوحظ أن عدد خلايا ASM قد ازداد بمقدار 3.24 خلال فترة 48 ساعة في الاستنبات (بيلينغتون ، عمل غير منشور) ، الذي يبدو كمعدل هائل إذا كان لتطبيقه باستمرار في الجسم الحي ، ومن المؤكد أنه سيؤدي إلى انسداد مجرى الهواء في فترة زمنية قصيرة للغاية. لتحديد هذا ، فإننا نعتبر مجرى الهواء متوسط الحجم مع دائرة نصف قطرها 0.5mm ، وتحيط بها طبقة من ASM 0.036mm سمكية [22]. لنفترض أن نصف الزيادة في الكتلة ASM موجهة إلى الداخل ، الحد من عتبة مجرى الهواء ، في حين يتم توجيه النصف الآخر للخارج ، وبافتراض أن جميع الخلايا لها حجم مماثل ، ثم الوقت الذي يستغرقه مجرى الهواء الوسيط ليصبح مسدودًا تمامًا مع ASM هو t ساعات ، حيث t تقي :

$$0.018 \times 3.24^{t/48} = 0.5 \quad (1)$$

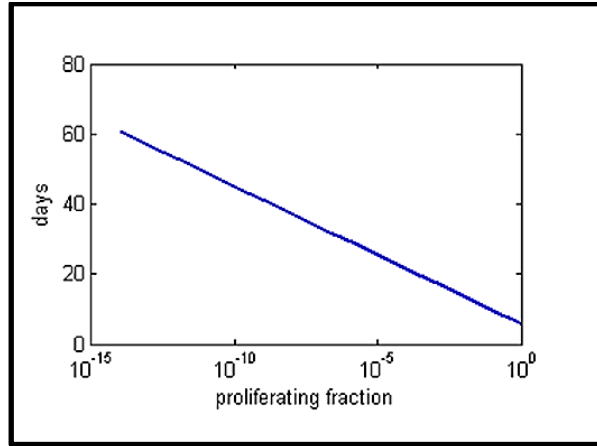
تقييم هذا التعبير ، نجد أن 136 ~ t ساعات ، وهو أقل من ستة أيام ، لذا من الواضح أن الخلايا ASM لا يمكن أن تتكاثر في الجسم الحي في معدل الانتشار في المختبر على أساس النمو المتسارع. نلاحظ أن الافتراضات في هذا الحساب ضعيفة جدًا ، لا تؤخذ في الاعتبار هندسة التعميم للمجرى الهوائي ، إذا تم إجراء هذا التصحيح ، فإن مجرى الهواء سوف يغلق بشكل أسرع. أيضا ، من المرجح أن يؤثر انخفاض عيار مجرى الهواء على FEV1 ، قبل أن يتم إغلاق مجرى الهواء بالكامل. على الرغم من كونه حسابًا فائقًا جدًا ، نشعر أنه يوضح حقيقة أن إعادة تشكيل ASM المرتبطة الربو المزمن لا يمكن أن يعزى إلى جميع الخلايا ASM في رئات مرضى الربو تتكاثر بمعدل ثابت يساوي معدل الانتشار في المختبر الملاحظة.

الفرضية الثانية التي طلب منا النظر فيها هي افتراض أن معدل الانتشار السريع في المختبر قابل للتطبيق على جزء من الخلايا ASM فقط ، بما أن الخلايا الأسرع تكاثرًا في الاستنبات ، يتم اختيارها عند المرور. تحت نفس الافتراضات أعلاه ، مع نسبة K من تعداد الخلايا الأولية تتكاثر بمعدل المختبر ، والباقي غير التكاثري.

وبافتراض أن الخلايا الوليدة تتكاثر بنفس المعدل الذي تقوم به خلاياها الأم ، ثم الوقت الذي يستغرقه لحجب مثلنا 0.5mm دائرة نصف قطرها الهواء هو

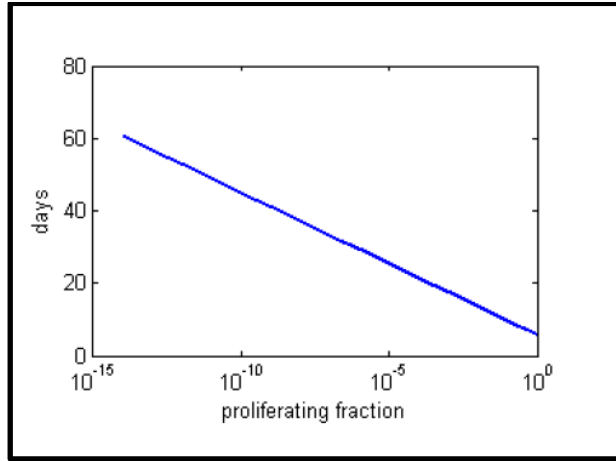
$$0.018k \times 3.24^{t/48} = 0.5$$

(2)

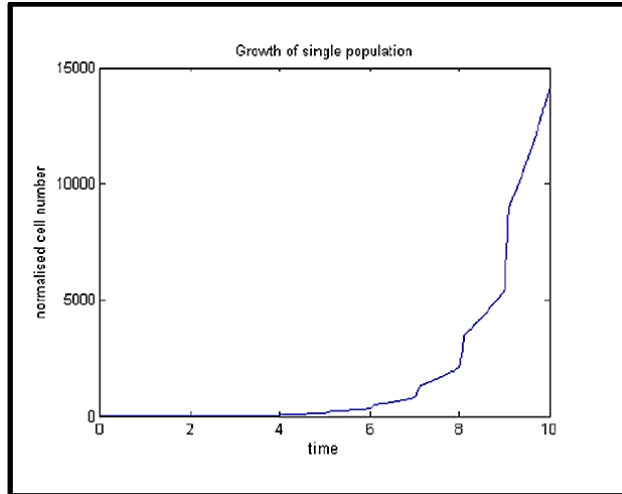


(الشكل 6) رسم بياني يوضح وقت إغلاق مجرى الهواء في الأيام كدالة للجزء الأولي من الخلايا التي تتكاثر بمعدل المختبر. لاحظ أن جسم الإنسان يحتوي على 10^{13} خلية [28].

يوضح الشكل 6 عدد الأيام للإغلاق كدالة للجزء الأولي من الخلايا المتكاثرة. ويشير هذا إلى أن معدل الانتشار في المختبر لا يمكن تطبيقه حتى على نسبة ضئيلة من خلايا ASM في الرئتين إذا كانت معدلات الانتشار موروثية ببساطة ، لأن التكاثر السكاني سيطر قريباً. الحالة الثالثة التي طُلب منا تحليلها هي كيفية حدوث تضخم إذا كانت خلايا ASM يفترض أن يتكاثر عند معدل الانتشار في المختبر ، ولكن فقط خلال فترات زمنية قصيرة تقابل نوبات الربو. في الواقع ، نوبات الربو هي نوبات التهاجية ، ومن المعروف أنها تحفز الانتشار من خلال إنتاج السيتوكينات وعوامل النمو (على سبيل المثال ، [16]) ، لا بحيث يكون من المعقول أن يقتصر الانتشار على هذه الحلقات. وللتحقق من هذه الفرضية ، افترضنا أن نوبة الربو تؤدي إلى أربع ساعات من الانتشار وتحسب عدد الهجمات المطلوبة لإغلاق مجرى الهواء كمثال لجزء من الخلايا التكاثرية في المجموعة الأولية. وتظهر النتيجة في الشكل 7. إن عدد الهجمات قبل الإغلاق ليس غير معقول على الإطلاق ، لذلك فإن حساباتنا التقريبية أبرزت الانفجارات المتقطعة للانتشار كألية لمزيد من التحقيق.



(الشكل 7) يوضح الرسم البياني عدد الهجمات إلى إغلاق مجرى الهواء كدالة للجزء الأولي من الخلايا التي تتكاثر بمعدل المختبر.



(الشكل 8) النمو الأسي للنموذج السكاني الفردي بالنمو المتقطع المعطى بواسطة المعادلات (3) مع

$$\lambda_{\min} = 0.5, \lambda_{\max} = 5, \tau = 0.1$$

ومع ذلك ، تجدر الإشارة إلى أن هذا النمو المتقطع لسكان التكاثر واحد لا يزال أسياً، النظر في هذا النظام:

$$\frac{dp}{dt} = \lambda(t)p(t) \quad (3a)$$

$$\lambda(t) = \lambda_{\min}(1 - \sigma(t)) + \lambda_{\max}\sigma(t) \quad (3b)$$

$$\sigma(t) = \begin{cases} 1 & 0 \leq t - n \leq \tau \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad \text{for } n \in \mathbb{Z} \quad (3c)$$

الحل يمكن بسهولة أن يتم حسابها:

$$p(T) = p(0)e^{(\lambda_{min}(1-\tau)+\lambda_{max}\tau)T} \quad \text{for } T \in \mathbb{Z} \quad (4)$$

ويتضح مثال في الشكل 8.

دعونا الآن نفحص ما يحدث إذا اعتبرنا فرضية أكثر واقعية من الناحية البيولوجية من مجموعتين من الخلايا ، التكاثري وغير التكاثري ، مع التكاثري الخلايا قادرة على تحويل غير التكاثري. المعادلات (5) نموذج التحديث (3) مع هذا الافتراض ، بإدخال معلمة ، λ_{pc} إعطاء معدل الانتقال من التكاثري (p) إلى غير التكاثري (c).

$$\frac{dp}{dt} = (\lambda(t) - \lambda_{pc})p(t) \quad (5a)$$

$$\frac{dc}{dt} = \lambda_{pc}p(t) \quad (5b)$$

$$\lambda(t) = \lambda_{min}(1 - \sigma(t)) + \lambda_{max}\sigma(t) \quad (5c)$$

$$\sigma(t) = \begin{cases} 1 & 0 \leq t - n \leq \tau \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad n \in \mathbb{Z} \quad (5d)$$

مرة أخرى ، يمكننا حل هذا النموذج تمامًا ، ونبين أنه في هذه الحالة ، لا ينبغي أن يكون النمو السكاني الإجمالي من الأمور الأسية (لا زيادة أو نقصان). في الواقع ، لعدد صحيح معين ، n ، لدينا

$$p(n + \tau) = e^{(\lambda_{max}-\lambda_{pc})\tau} p(n)$$

$$\begin{aligned} p(n + 1) &= e^{(\lambda_{min}-\lambda_{pc})(1-\tau)} p(n + \tau) \\ &= e^{\tau\lambda_{max}+(1-\tau)\lambda_{min}-\lambda_{pc}} p(n) \\ &= e^{n(\tau\lambda_{max}+(1-\tau)\lambda_{min}-\lambda_{pc})} p(0) \end{aligned}$$

بوضوح p لا يزال يتصرف أضعافا مضاعفة. وتحديد معدل نمو متجانس ليكون

$$\lambda_{hom} := (\tau \lambda_{max} + (1 - \tau)\lambda_{min}) \quad \text{وبالتالي}$$

$$p(n) = e^{n(\lambda_{hom}-\lambda_{pc})} p(0) \quad (6)$$

إذا كان $\lambda_{hom} - \lambda_{pc} < 0$ ، p يضمحل (أو تبقى ثابتة)، وفي هذه الحالة ، السلوك التقاربية لـ c ليس أسياً:

$$c(n + \tau) = c(n) + \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_{max} - \lambda_{pc}} (e^{(\lambda_{max} - \lambda_{pc})\tau} - 1)p(n)$$

$$\begin{aligned} c(n + 1) &= c(n + \tau) + \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_{min} - \lambda_{pc}} (e^{(\lambda_{max} - \lambda_{pc})(1-\tau)} - 1)p(n + \tau) \\ &= c(n + \tau) + \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_{min} - \lambda_{pc}} (e^{(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})} - e^{\tau(\lambda_{max} - \lambda_{pc})})p(n) \\ &= c(n) + \gamma p(n) \end{aligned}$$

حيث

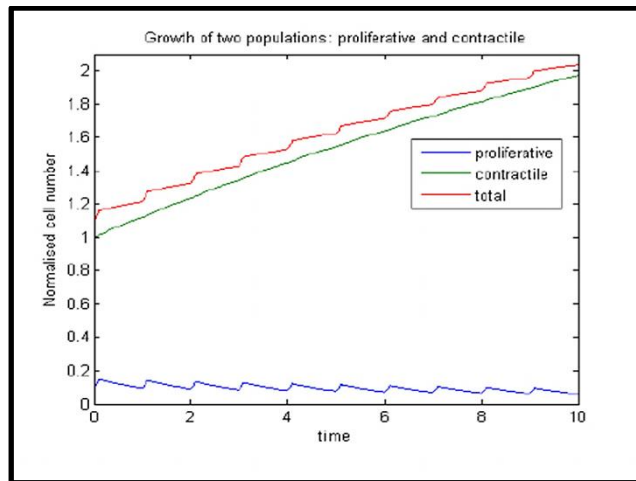
$$\gamma = \lambda_{pc} \left(\frac{e^{\tau(\lambda_{max} - \lambda_{pc})} - 1}{\lambda_{max} - \lambda_{pc}} + \frac{e^{\tau(\lambda_{max} - \lambda_{pc})} - e^{(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})}}{\lambda_{pc} - \lambda_{min}} \right)$$

وبالتالي

$$c(n) = c(0) + \gamma p(0) \frac{1 - e^{n(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})}}{1 - e^{(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})}} \quad (7)$$

توضح المعادلتان (6) و (7) أن ديناميكية النموذج محددة بحتة بواسطة $\lambda_{hom} - \lambda_{pc}$ مع γ بوصفها عامل التحجيم، على وجه الخصوص، ل $n \ll 1 / (\lambda_{hom} - \lambda_{pc})$ ، لدينا السلوك الخطي،

$$c \sim c(0) + \frac{\gamma p(0)(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})}{1 - e^{(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})}} n,$$



(الشكل 9) ديناميكيات المدى القصير للنموذجين السكانيين بمعدلات نمو متقطعة تعطي بواسطة المعادلات (5) مع $\lambda_{min} = 0.5$ ، $\lambda_{max} = 5$ ، $\tau = 0.1$ ، $\lambda_{pc} = 1$ ، يُظهر أن نسبة الخلايا المتكاثرة صغيرة جدًا في البداية نظرًا لأنها ليست سوى بضعة نسب في الأشخاص الأصحاء [18].

وفي الحد $n \rightarrow \infty$

$$c \rightarrow c(0) + \frac{\gamma p(0)}{1 - e^{(\lambda_{hom} - \lambda_{pc})}}$$

يتم توضيح السلوكيات على المدى القصير والطويل على التوالي في الأرقام 9 و10. لاحظ أنه في الحالة الخاصة ،

$(\lambda_{hom} - \lambda_{pc}) = 0$ حيث يكون عدد السكان p ثابتًا ، $c(n) = \gamma n$ ، وهو الخطية في جميع الأوقات، على الرغم من أن هذا يتطلب توازنا دقيقا بين λ_s .

بعض التحليلات الإضافية ضرورية لمعرفة ما إذا كان :

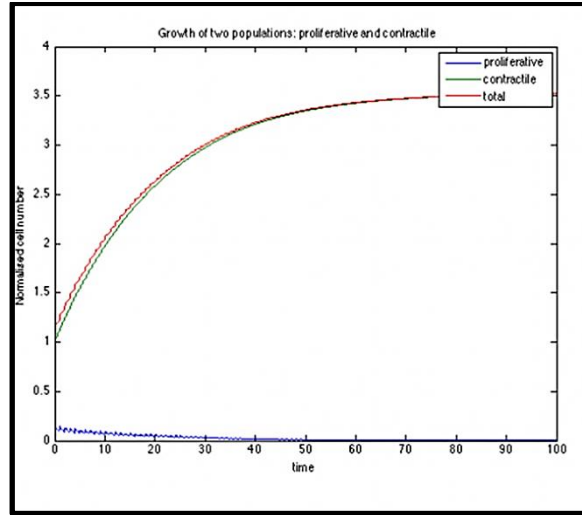
- من الممكن حساب الحالات الصحية والمريضة مع هذا النموذج باستخدام تغيير معلمة واحدة.
- يمكن اختزال جميع النماذج المتقطعة إلى نموذج غير متقطع عن طريق اختيار مناسب من λ_{pc} و λ_{hom} .

لاحظ أن هذا السؤال الثاني (التي تبدو الإجابة المرجح أن يكون "نعم") تشير إلى أن التقطع شيء من- ذر الرماد في العيون ، متحدثا بشكل حيوي.

2-1-2 النمو اللوجستي :

على الرغم من أننا رأينا أن نماذج ثنائية السكان يمكن أن تظهر أنظمة نمو خطية ولا تنفجر أضعافا مضاعفة إذا الخلايا المتكاثرة يمكن أن تتحول غير التكاثري، يتطلب هذا السلوك اضمحلال الأسي من السكان خلية التكاثري.

لا يوجد دليل بيولوجي على ذلك (بالأحرى، يمكن أن تصل نسبة الخلايا المتكاثرة إلى 36% في الربو الحاد [18])، لذلك من المنطقي البحث عن نماذج تسمح باستمرار انتشار السكان. قد نتوقع بدلاً من ذلك أن يكون نمو ASM محدودًا بسبب المساحة المتوفرة وتثبيط الاتصال الخلوي.



(الشكل ١٠) ديناميكيات طويلة الأجل للنموذجين السكانيين المعطاة في المعادلات (٥) مع

$$\lambda_{\min} = 0.5 , \lambda_{\max} = 5 , \tau = 0.1 , \lambda_{pc} = 1 .$$

يمكننا دمج هذا السلوك عن طريق اقتراح أن الخلايا تتكاثر في الجسم الحي وفقا للقانون اللوجستي. يتميز النمو اللوجستي لسكان ما بنسبة "معدل النمو" λ و "القدرة الاستيعابية" V :

$$\dot{s} = \lambda s \left(1 - \frac{s}{V} \right) \quad (8)$$

تحمل القدرة الاستيعابية V حقيقة أن السكان مقيدين من فوق. في هذا النموذج السكاني الفردي ، تكون V هي الحالة الثابتة المستقرة الوحيدة ($s = 0$) هي حالة ثابتة أخرى ، ولكنها غير مستقرة).

وكما ذكرنا أعلاه ، فإننا نعتبر نموذجًا ثنائي السكان ، حيث لا يمكن أن يتكاثر سوى مجموعة واحدة من السكان ، والتي يمكن أن تتحول فيها الخلايا المتكاثرة إلى خلايا غير منتجة. يعتقد أن التحول العكسي

(غير التكاثري ← التكاثري) يحدث بمعدل ضئيل (. قاعة، والاتصالات الشخصية) ، لذلك نحن نهمله في المرحلة الأولى. نحن نفترض أيضا أن الخلايا يمكن أن تموت ، على الرغم من معدل موت الخلايا المبرمج ، حيث لا توجد الخلايا المستمدة من الخلايا السرطانية في مرضى الربو (S . جونسون، اتصال شخصي). على النقيض من (٥) ، نفترض أن معاملات المعدل ثابتة بمرور الوقت. وبالتالي ، لدينا (انظر أيضًا الشكل ١٣):

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= \lambda_p p \left(1 - \frac{p+c}{V} \right) - \lambda_{pc} p \\ \frac{dc}{dt} &= \lambda_{pc} p - \lambda_a c \end{aligned} \quad (9)$$

حيث تشير p إلى الخلايا المتكاثرة والخلايا غير المتكاثرة، وحيث تشير λ_a إلى معدل موت الخلايا المبرمج. نحن لا تشمل صراحة مصطلح الاستموات للخلايا التكاثرية حيث يمكن امتصاصه في القدرة الاستيعابية V دون فقدان العموميات. توجد حالة ثابتة غير تافهة إذا كانت $\lambda_a \neq 0$ ، ومن ثم تعطى بواسطة:

$$p_e = \frac{1 - \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_p}}{1 + \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_a}} V$$

$$c_e = \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_a} p \quad (10)$$

بحيث يكون العدد الإجمالي للخلايا عند التوازن هو:

$$s_e = p_e + c_e = \left(1 - \frac{\lambda_{pc}}{\lambda_p}\right) V \equiv V_{eff} \quad (11)$$

لكي تكون هذه الكميات إيجابية، لدينا الشرط:

$$\frac{\lambda_{pc}}{\lambda_a} < 1$$

حساب أثر وحاجز جاكوبي يدل على أن حالة الاستقرار غير التافهة مستقرة، شريطة ذلك $V_{eff} > 0$ الذي يحمل من فوق. ومن المثير للاهتمام أن نلاحظ أن تأثير على المدى اقتران $\lambda_{pc}p$ هو جعل القدرة الاستيعابية "الفعالة" V_{eff} تعتمد على معدل النمو λ_p ، هذا يجعل من الممكن تصور حساب الانتقال الصحي ← الناس مع الربو في الشكل 3 عن طريق ضبط معلمة واحدة فقط في النموذج، وهي λ_p ، لأنه لا يغير فقط معدل الوصول إلى التوازن، بل أيضاً التوازن نفسه (على النقيض مما يحدث في نموذج السكان الفردي).

ومع ذلك، بما أن زيادة λ_p أمر ضروري لجعل القدرة الاستيعابية أكبر، فإنه يعني أنه بالنسبة لمجموعة من الشروط الأولية، فإن الأشخاص المصابين بالربو سيصلون إلى الحالة المستقرة قبل الصحة، وهو ما قد لا يكون مرضياً من وجهة النظر المفهومية.

ومع ذلك، هناك مشكلة أكثر أهمية. دعونا نفترض أن الشخص السليم يحول المصابين بالربو عن طريق زيادة دائمة في λ_p من λ_{ph} إلى λ_{pa} ودعونا نأخذ بعين الاعتبار الأبعاد التالية غير البعدية للمنشأة:

$$p^* = p/V \quad \text{و} \quad c^* = c/V \quad \text{و} \quad t^* = \lambda_{pc} t \quad \text{ونحن نعرف أيضا} \quad \lambda_p^* = \lambda_p/\lambda_{pc} \quad \text{و} \quad \lambda_a^* = \lambda_a/\lambda_{pc}$$

اسقاط على الفور *، لدينا:

$$\frac{dp}{dt} = \lambda_p p (1 - p - c) - p$$

$$\frac{dc}{dt} = p - \lambda_a c \quad (12)$$

بحيث يتم إعطاء الحالة المستقرة غير التافهة من خلال:

$$p_e = \frac{1 - \frac{1}{\lambda_p}}{1 + \frac{1}{\lambda_a}}$$

$$c_e = \frac{p}{\lambda_a} \quad (13)$$

$$s_e = p_e + c_e = 1 - \frac{1}{\lambda_p} \quad (14)$$

مما أدى إلى الشرط $\lambda_p > 1$.

يمكننا الآن حساب قيمة λ_{pa} الضرورية لحدوث فارق يبلغ ٤ أضعاف في الكتلة ASM بين الأصحاء والأشخاص المصابين بالربو في حالة الاستقرار ، بالاتفاق مع البيانات التجريبية من الشكل ٣ ، من العلاقة:

$$1 - \frac{1}{\lambda_{pa}} = 4 \left(1 - \frac{1}{\lambda_{ph}} \right).$$

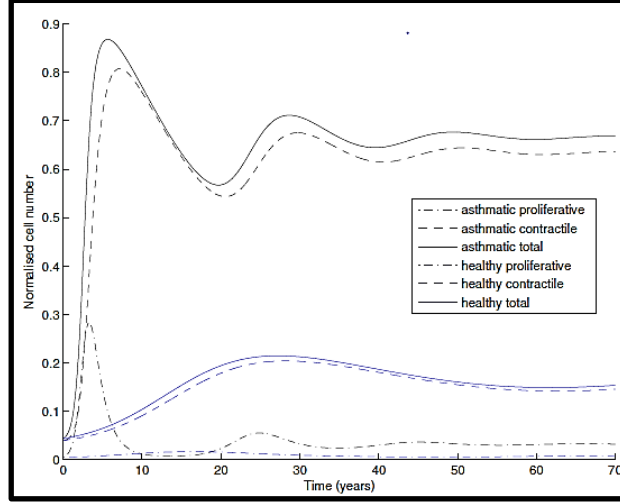
هذا يعطي:

$$\lambda_{pa} = \frac{\lambda_{ph}}{4 - 3\lambda_{ph}} \quad (15)$$

جنباً إلى جنب مع الشرط $\lambda_{ph} < 4/3$.

إذا قمنا الآن بمحاكاة النموذج مع $\lambda_p = \lambda_{pa}$ المعطاة بـ (١٥) ، بدءاً من حالة أولية بحيث تكون s نصف قيمة الحالة الثابتة لـ $\lambda_p = \lambda_{ph}$ ، مع بعض $\lambda_{ph} \in (1, 4/3)$ ، و $\lambda_a \ll 1$ ، نلاحظ أن إجمالي تجمعات الخلايا يُظهر تذبذبات لانخفاض السعة قبل أن تصبح ثابتة (الشكل ١١). وهذا يعني أن كتلة ASM من الأشخاص المصابين بالربو ستتناقص في بعض فترات حياتهم ، وهو أمر غير بديهي ولم يتم الإبلاغ عنه. يمكننا أن نثبت في الواقع أن هذه التذبذبات العابرة لا يمكن تجنبها في هذا النموذج لـ $\lambda_a \ll 1$ ، حيث أن الحالة الثابتة هي التركيز إذا

$$\tau^2 - 4\Delta = \lambda_a^2 \left(\frac{\lambda_p + \lambda_a}{1 + \lambda_a} \right) - 4\lambda_a(\lambda_p - 1) < 0, \quad (16)$$



(شكل 11) الحل العددي لـ (12) مع $\lambda_a = 0.05$, $(\Rightarrow \lambda_{pa} = 3)$, $\lambda_{ph} = 1.2$.

حيث τ (التركيب Δ) هو التتبع (التركيب. المحدد) من مصفوفه جاكوبي تقييمها في حالة من الثبات. هذا الشرط هو راض دائما إذا $\lambda_a \ll 1$ ، بما ان

$$\tau^2 - 4\Delta \simeq -4\lambda_a(\lambda_p - 1) + Q(\lambda_a^2) \quad (17)$$

هذه الملاحظة تقودنا إلى إعادة دمج النموذج في إمكانية تحول السكان غير التكاثرين إلى التكاثر:

$$\frac{dp}{dt} = \lambda_p p(1 - p - c) - p + \lambda_{cp} p$$

$$\frac{dc}{dt} = p - \lambda_a c - \lambda_{cp} c \quad (18)$$

التي تعطى الدولة المستقرة غير نافهة من خلال:

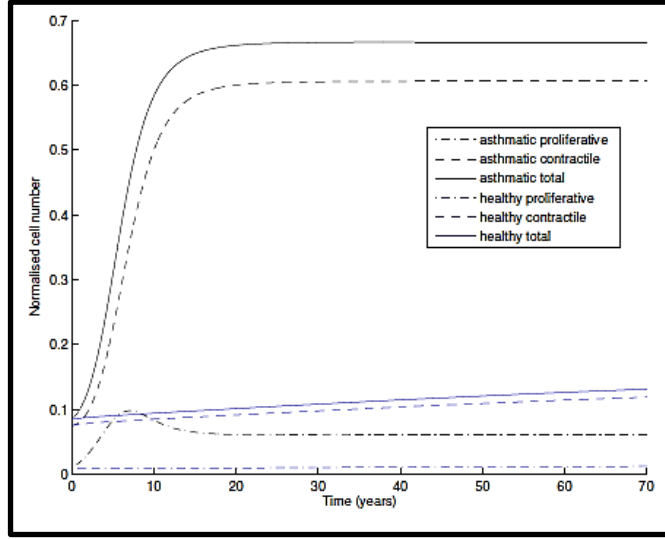
$$s_e = \frac{\lambda_{cp} + \left(1 - \frac{1}{\lambda_p}\right) \lambda_a}{\lambda_{cp} + \lambda_{cp}} \quad (19)$$

انها ايجابية اذا

$$\lambda_p > \frac{\lambda_a}{\lambda_a + \lambda_{cp}}$$

كما سبق ذكره ، يمكننا عمل شرط لزيادة عدد خلايا توازن ASM بنسبة ٤ أضعاف عند تغيير λ_p من λ_{ph} إلى λ_{pa} :

$$-3\lambda_{ph} = \left(1 + \frac{\lambda_{cp}}{\lambda_a}\right) + 4 > 0 \quad (20)$$



شكل (12) الحل العددي ل(١٨) مع $\lambda_{ph} = 0.6$, $\lambda_{pa} = 1.5$, $\lambda_a = 0.05$, $\lambda_{cp} = 0.05$

في أي حالة $\lambda_{pa} = \frac{1}{1-\alpha}$ عندما

$$\alpha = 3 \frac{\lambda_{cp}}{\lambda_a} + 4 \left(\frac{\lambda_{ph} - 1}{\lambda_{ph}} \right) \quad (21)$$

مع هذا النموذج الموسع ، تمكنا من الحصول على سلوك رتيب لمجموع الخلايا (الشكل ١٢). لا يزال تطور الحالة الصحية نحو الحالة المستقرة أبطأ من حالة الأشخاص المصابين بالربو ، ولكنه متوتر أيضاً. مزيد من التحليل لهذا النموذج متروك للعمل في المستقبل.

في القسم التالي ، نحن نعتبر آلية بديلة لزيادة كتلة ASM في الربو: أي أن معدل الانتقال λ_{cp} سيزيد ارتفاعاً أثناء نوبات الربو ، في حين أن معدل النمو λ_p يبقى بدون تغيير ($\lambda_{pa} = \lambda_{ph}$).

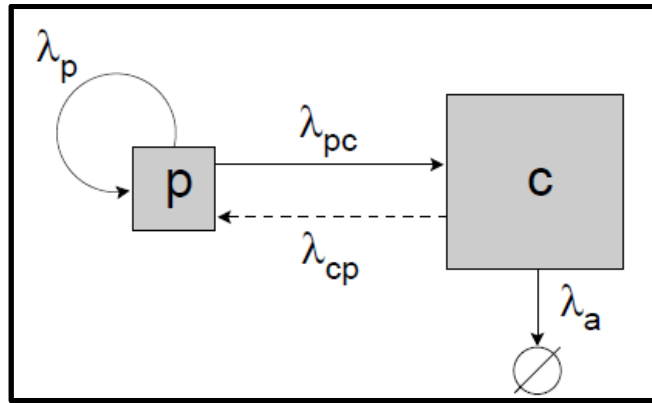
2-1-3 تحليل زمني مزدوج لديناميكيات السكان اللوجستي في الحركة ASM مع أحداث تفاقم :

في هذا القسم ، نعتبر تأثير تغيير $c \rightarrow p$ معدل التبدل (λ_{cp}) ، تقليد أحداث التفاقم ، على حد سواء في النمو السكاني على المدى القصير والطويل الأجل. النظر في النظام التالي من المواد المستنفدة للأوزون ، واصفا ديناميكيي التجمعات السكانية المتمثلتين في الشكل 13 ، وهي نسخة ذات أبعاد (18):

$$\dot{p}^* = \lambda_p p^* \left(1 - \frac{p^* + c^*}{V}\right) - \lambda_{pc} p^* + \lambda_{cp} c^*, \quad (22a)$$

$$\dot{c}^* = \lambda_{pc} p^* - (\lambda_{cp} + \lambda_a) c^*, \quad (22b)$$

عندما λ_p هو معدل الانتشار ، λ_a هو معدل موت الخلايا المبرمج λ_{cp} ، λ_{pc} هي معدلات التبدل ، و V هو الحد الأقصى لحجم السكان.



(الشكل 13) رسم بياني لديناميكيات السكان من أجل المقلصات (c) والحالات التكاثرية (p) / التجمعات + ، λ_{cp} هي معدلات التبدل.

النظام (22) يخضع للشروط الأولية $p^*|_{t^*=0} = p_0^*$ و $c^*|_{t^*=0} = c_0^*$ مجموع السكان هو ASM

$$s^* = p^* + c^* \quad (23)$$

نختار المتغيرات بلا أبعاد $t^* = t/\lambda_p$ ، $s^* = Vs$ ، $p^* = \varepsilon V p$ ، $c^* = Vc$ ،

بدلا من $t^* = t/\lambda_{pc}$ على النحو الوارد أعلاه) ونحن نفترض ما يلي:

• التعداد الأولي (الفرعي) للخلايا المتكاثرة بسرعة صغيرة: $\varepsilon = \frac{p_0^*}{c_0^*} \ll 1$

• يحدث التحول $p \rightarrow c$ في كثير من الأحيان من تكاثر الخلايا: $\frac{\lambda_{pc}}{\lambda_p} = O(\varepsilon^{-1})$
 $v_{pc}\varepsilon^{-1}$

أبعاد: $\frac{\lambda_{cp}}{\lambda_p} = v_{cp}[\varepsilon + \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)]$

• نحن نهمل موت الخلايا المبرمج ل P السكان (والذي يتم تفسيره جزئياً في القانون اللوجستي) ، ونفترض أن موت الخلايا المبرمج بالنسبة إلى التجمعات السكانية أبطأ بكثير من التبديل بين خط الأساس $c \rightarrow p$.

$$\frac{\lambda_a}{\lambda_p} = O(\varepsilon^2) = v_a \varepsilon^2$$

هنا $\tau, v_a, v_{cp}, v_{pc}$ ، بلا أبعاد $O(1)$ العوامل. النظام (22) في شكل غير الأبعاد هو

$$\dot{p} = \varepsilon p(1 - c - \varepsilon p) - v_{pc}p + v_{cp}[\varepsilon + \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)]c \quad (24a)$$

$$\dot{c} = v_{pc}p - v_{cp}[\varepsilon + \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)]c - \varepsilon^2 v_a c \quad (24b)$$

و

$$s = c + \varepsilon p \quad (25)$$

نحن نبحث عن حل ل (24) ، وذلك باستخدام وظائف ثنائية الوقت

$$p = \tilde{p}(t, T) , \quad c = \tilde{c}(t, T) , \quad (\dot{p} = \tilde{p}_t + \varepsilon \tilde{p}_T , \quad \dot{c} = \tilde{c}_t + \varepsilon \tilde{c}_T) \quad (26)$$

مع إحداثيات متغيرة بمرور الوقت $T = \varepsilon t (\varepsilon \rightarrow 0)$ ، والتوسع في سلسلة مقارب فيما يتعلق ε

$$\tilde{p}(t, T) \approx p^{(0)} + \varepsilon p^{(1)} + \dots , \quad \tilde{c}(t, T) \approx c^{(0)} + \varepsilon c^{(1)} + \dots \quad (27)$$

استبدال (26) و (27) إلى (24) وجمع المصطلحات في القوى في ε ، نحصل على $O(\varepsilon^0)$

$$-v_{pc}p^{(0)} + v_{cp} \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)c^{(0)} = 0$$

$$c_t^{(0)} = v_{pc}p^{(0)} - v_{cp} \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)c^{(0)},$$

الذي يبسط لـ :

$$p^{(0)} = \frac{v_{cp}}{v_{pc}} \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)c^{(0)}, \quad (29a)$$

$$c^{(0)} = c^{(0)}T \quad (29b)$$

بمعنى أن حجم التعداد السكاني ، في الترتيب الأول ، مستقل عن الزمن t المتغير بسرعة ،
و $p^{(0)}$ هي دالة t - دورية للفترة τ .

جمع الشروط في $O(\varepsilon^1)$ ، نحصل على

$$p_t^{(0)} = p^{(0)}(1 - c^{(0)}) - c_{pc} p^{(1)} + v_{cp}c^{(0)} + v_{cp} \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)c^{(1)}, \quad (30a)$$

$$c_t^{(1)} + c_T^{(0)} = v_{pc}p^{(1)} - v_{cp}c^{(0)} - v_{cp} \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - n\tau)c^{(1)} \quad (30b)$$

وتلخيص المعادلات في (30) ، لدينا

$$c_T^{(0)} = p^{(0)}(1 - c^{(0)}) - p_t^{(0)} - c_t^{(1)} \quad (31)$$

الدمج (29a) و (31) خلال فترة واحدة ($-\tau/2 \leq t = t - n\tau \leq \tau/2$) ،

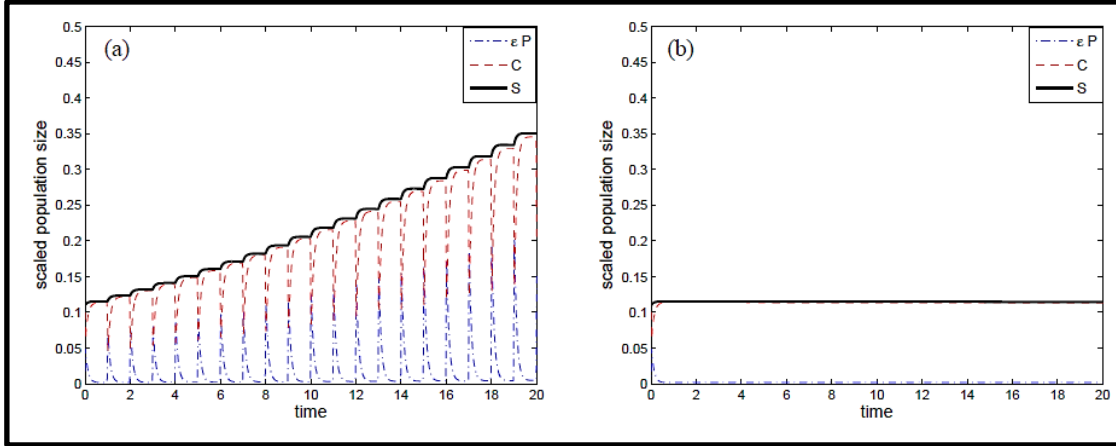
نحصل على

$$\langle p^{(0)} \rangle = \frac{v_{cp}}{v_{pc}\tau} c^{(0)} \int_{-\tau/2}^{\tau/2} \delta(t) dt = \frac{v_{cp}}{v_{pc}\tau} c^{(0)}(T) \quad (32a)$$

$$c_T^{(0)} = \langle p^{(0)} \rangle (1 - c^{(0)}) - \frac{1}{\tau} p^{(0)} \Big|_{-\tau/2}^{\tau/2} - \frac{1}{\tau} c^{(1)} \Big|_{-\tau/2}^{\tau/2} \quad (32b)$$

عندما $\langle f \rangle \equiv 1/\tau \int_{-\tau/2}^{\tau/2} f dt$ مع الأخذ بعين الاعتبار t - دورية $p^{(0)}$ من (29a) ،
على افتراض t دوري $c^{(1)}$ (تم التحقق من بعده) ، والاستعاضة عن (32a) إلى (32b) ،
نجد النمو اللوجستي للسكان c في الترتيب الرائد:

$$s_T^{(0)} \equiv c_T^{(0)} = \frac{v_{cp}}{\tau v_{pc}} c^{(0)} (1 - c^{(0)}), \quad (33)$$



شكل (14) : الحل العددي لـ (24) مع δ - function يقترب من ذبذبة غاوس

$\tau = 1$ (علم الأمراض) المتكرر $\delta(t - n\tau) \approx \exp\{-(t - n\tau)^2 / \sqrt{2\pi\sigma^2}\}$ ($\sigma = 0,01$)
(a) ولا أحداث تفاقم (مجموعة المراقبة) $\tau = 100$ (b). المرسومة في المتغيرات أبعاد ل

السكان في الفقرة (a) يشبع على المدى الطويل (لا يظهر). $\varepsilon = 0.1$ ، $v_{cp} = 1.2$ ، $v_a = 1.2$ ، $p(0) = c(0) = 0.1$. وكما كان متوقعا من قبل (33) ، وإجمالي عدد

حيث العلاقة (25) تعني

$$s^{(0)} = c^{(0)} , s^{(1)} = c^{(1)} = p^{(0)} \quad (34)$$

من أجل تقدير التصحيح الأول ، فإننا نستبدل (33) بـ (31) ، ونستخدم (32a) للحصول عليه

$$c_t^{(1)} = (p^{(0)} - \langle p^{(0)} \rangle) (1 - c^{(0)}) - p_t^{(0)} \quad (35)$$

والتي ل $n\tau < t < (n+1)\tau$ (حيث لا يوجد "طفرات" في $p^{(0)}$ بين حدثين تفاقمين متتاليين ،

أي $p^{(0)} = 0$ وباستخدام (29a) يبسط لـ :

$$c_t^{(1)} = -\langle p^{(0)} \rangle (1 - c^{(0)}) = -\frac{v_{cp}}{\tau v_{pc}} c^{(0)} (1 - c^{(0)}),$$

مع $c^{(0)}|_{t=0} = 0$ لتلبية الشرط الأولي $c|_{t=0} = c_0 = O(1)$, اعطاء التصحيح

$$c^{(1)} = -\frac{v_{cp}}{v_{pc}} c^{(0)} (1 - c^{(0)}) \frac{t}{\tau}, \quad n\tau < t < (n+1)\tau, n = 0, 1, \dots, \quad (36)$$

وهي وظيفة "سن المنشار" الدورية للفترة τ . التصحيح إلى إجمالي حجم السكان $s^{(1)} = c^{(1)} + p^{(0)}$ ومن ثم يعطى من قبل (29a) و (36). ولذلك نستنتج أن "الارتقاعات" الدورية في معدل $c \rightarrow p$ تؤدي إلى فصل المقياس $s \approx s^{(0)}(T) + \varepsilon s^{(1)}(T/\varepsilon, T)$ حيث توفر التذبذبات السريعة في حجم تعداد الخلايا ASM $p^{(0)}$ نموًا صافيًا في حجم التعداد السكاني ومجموع حجم السكان $s^{(0)} = c^{(0)}$ على المدى الطويل، وهو ما تؤكد المحاكاة الرقمية المباشرة في Matlab مع `solder ode23t` (انظر الشكل 14a).

معدل النمو بطيء (33) يتناسب مع نسبة معدلات التحويل $\bar{\lambda}_{cp}/\lambda_{pc}$ (عندما $\bar{\lambda}_{cp} = \varepsilon v_{cp}$) وتتناسب عكسياً مع الفترة بين تفاقم $1/\tau^*$ (في المتغيرات الأصلية الأبعاد).

أخيراً، نحن نعتبر حالة التفاقم النادرة جداً ($\tau \gg 1$). في هذا الحد، يأخذ النظام ثنائي السكان (24) النموذج التالي:

$$\varepsilon \dot{p} = \varepsilon p(1 - c - \varepsilon p) - v_{pc}p + \varepsilon v_{cp}c, \quad (37a)$$

$$\dot{c} = v_{pc}p - \varepsilon v_{cp}c - \varepsilon^2 v_a c, \quad (37b)$$

تخضع للشروط الأولية $c|_{t=0} = c_0, p|_{t=0} = p_0$ ، نظراً لعدم وجود مقاييس زمنية ثنائية مميزة، فإننا نعتبر الديناميكيات فقط في تنسيق الوقت البطيء $T = \varepsilon t$ واستخدام التوسع (27) للحصول على من (37)،

في $O(\varepsilon^0)$

$$p^{(0)} \equiv 0, c^{(0)} \equiv c^{(0)}(T), \quad (38)$$

في $O(\varepsilon^1)$

$$0 = -v_{pc}p^{(1)} + v_{cp}c^{(0)}, \quad (39a)$$

$$c_T^{(0)} = v_{pc}p^{(1)} - v_{cp}c^{(0)}, \quad (39b)$$

والتي (عن طريق تلخيص (39a) و (39b) يقل إلى

$$c^{(0)} = const, \quad p^{(1)} = \frac{v_{cp}}{v_{pc}} c^{(0)} = const, \quad (40)$$

وفي $O(\varepsilon^2)$ ، (37) تعطينا:

$$0 = p^{(1)}(1 - c^{(0)}) - v_{pc}p^{(2)} - v_{cp}p^{(1)} \quad (41a)$$

$$c_T^{(1)} = v_{pc}p^{(2)} - v_{cp}c^{(1)} - v_a c^{(0)} \quad (41b)$$

تلخيص المعادلات في (41) ، تطبيق (40) واستخدام الشرط الأولي $c^{(0)}|_{t=0} \approx c_0$ ، نجد ان

$$c_T^{(1)} = \frac{v_{cp}}{v_{pc}} c_0(1 - c_0) - v_a c_0. \quad (42)$$

لذلك ، نحن بحاجة $1 - c_0 = \frac{v_{cp}}{v_a v_{pc}}$ من أجل ضمان وجود حالة ثابتة $c_T^{(1)} = 0$ واستبعاد النمو *ASM* على المدى الطويل في مجموعة (السيطرة) صحية. بالنسبة إلى c_0 الصغيرة ، تكون حالة التثقيفية :

$$\frac{v_{cp}}{v_a v_{pc}} \sim 1 , \quad (43)$$

أو ، في بارامترات الأبعاد ،

$$\frac{\bar{\lambda}_{cp}}{\lambda_{pc}} \sim \frac{\lambda_a}{\lambda_p} \quad (44)$$

2.2 كتلة *ASM* ووظائف الرئة :

كما تمت مناقشته في القسم 2 ، المصدر الأساسي للبيانات الطولية فيما يتعلق بالانخفاض التدريجي في وظائف الرئة يأتي من قياس *FEV1* (أقصى حجم للغاز يمكن طرده من الرئتين خلال الثانية الأولى بعد إلهام قصوى). يظهر الانخفاض في *FEV1* مع تقدم العمر ، كما هو مذكور في [25] ، في الشكل 4 . استخدمت الورقة مجموعة كبيرة من البيانات وأظهرت فرقاً كبيراً بين انخفاض وظيفة الرئة في الأفراد الأصحاء والأشخاص الذين يعانون من الربو. انخفاض وظيفة الرئة نتيجة طبيعية للشيخوخة ، ولكن هذه العملية يتم تسريعها في الأشخاص الذين يعانون من الربو. وتوضح الورقة أن الأفراد الذين يعانون من الربو أظهروا ، عبر الأشخاص الذين تم قياسهم ، انخفاضاً قدره 22 مل / سنة ، بينما أظهر الأشخاص الذين يعانون من الربو انخفاضاً بمقدار 38 مل / سنة في قياسات *FEV1* [25].

ويعزى هذا الانخفاض المتسارع في وظائف الرئة بشكل عام إلى إعادة تشكيل مجرى الهواء ، ويعتقد أن العامل الرئيسي في إعادة التصميم هو انتشار *ASM*. كان أحد الأسئلة الرئيسية التي طُرحت عن مجموعة الدراسة هو ما إذا كان من الممكن إرجاع هذا الانخفاض في وظائف الرئة إلى زيادة في الكتلة *ASM* [26].

هذا سؤال معقد حيث أن هناك عدداً من الآليات التي من خلالها زيادة *ASM* يمكن أن تقلل من قياس *FEV1*. في جوهر المشكلة هي مسألة الحد من التدفق ، سيحاول هذا القسم مناقشة بعض الاعتبارات والحسابات الأساسية.

2.2.1 ميكانيكا الرئة عامة:

يمكن تصميم نموذج الرئة على شكل شجرة متفرعة من الخطوط الجوية ، وغالبًا ما يُفترض أن تكون هذه المتفرعة متناظرة ولكن من الأكثر دقة أن تسمح بعدم التماثل.

في البشر قد يكون هناك ما يصل إلى 28 أجيال من المجرى الهوائي ، ويمكن تقسيم هذه إلى فئتين - الممرات الهوائية والممرات الهوائية التنفسية - كما فعل فيبل عام 1963 [33]. تنتقل الممرات الهوائية الموصلة الهواء إلى الرئتين والخروج منه ، في حين تحمل كل من الهواء التنفسي الهواء وتشارك في التنفس. في قناة معينة ، سوف تمتد المجاري الهوائية الموصلة إلى ما بين الجيل الحادي عشر إلى السابع عشر ، والمعروفة باسم القصبات الهوائية الطرفية قبل بدء الخطوط الهوائية التنفسية.

انخفاض وظيفة الرئة نتيجة لإعادة تشكيل مجرى الهواء في الربو يمكن أن يكون نتيجة لعدد من العوامل. الأول هو زيادة مقاومة المجرى الهوائي بسبب انخفاض في المقطع العرضي التجويف ، والثاني هو زيادة مقاومة أنسجة الرئة للتشوه بحيث يتم تغيير الارتداد المرنة أثناء انتهاء الصلاحية ، وأخيراً هناك مفهوم استبعاد مجرى الهواء الذي يحدث عندما يصبح الهواء محاصرين وراء بعض الانسداد ، مما يقلل بشكل فعال من حجم الرئة (وهذا من غير المرجح أن يكون له تأثير كبير في مدة اختبار $FEV1$ ، فإنه سيظهر أكثر من تأثير على FVC).

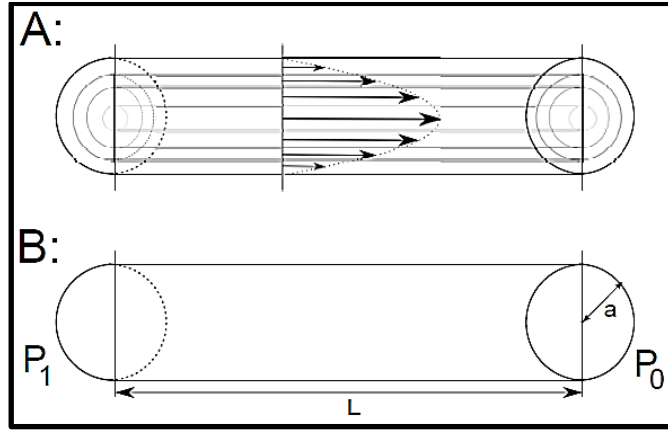
من الناحية الواقعية ، من المرجح أن كل من هذه العوامل يساهم إلى حد ما في الحد من $FEV1$ التي طلب منا النظر فيها. في الوقت الذي تم تخصيصه لنا قررنا التركيز على زيادة مقاومة مجرى الهواء عبر تضيق مجرى الهواء ، حيث بدأ هذا الآلية الأكثر تأثيراً بالزيادات في ASM .

2.2.2 تدفق بويزويل (Poiseuille Flow):

بدأنا تحت الافتراض بأن التدفق في معظم أجزاء الرئة يمكن أن يعامل على أنه تدفق رقائق ثابت عبر أنبوب من منطقة المقطع العرضي الثابت (لجيل معين من المجاري الهوائية) ، وهذا ما يُعرف عادة باسم تدفق بويزويل. كما سنناقش في وقت لاحق العديد من هذه الافتراضات معيبة لكنها تقدم نقطة انطلاق معقولة. يتم تمثيل تدفق Poiseuille بيانياً في الشكل 15 (A):

وكما هو موضح في الرسم البياني ، فإن التدفق صفحي ، بحيث تكون السرعة ثابتة على طول أي مسار أسطواني وهمي عند نصف قطر معين من مركز الأنبوب. التدفق له سرعة صفرية على جدران الأنبوب

عند $r = a$ ويصل إلى أقصى تدفق له عند $r = 0$. وتدفق التدفق بواسطة تدرج الضغط من P_0 إلى P_1 . تجاهل تأثيرات الجاذبية وتحت افتراضات الثبات.



الشكل 15 تدفق بويسويل

السرعة المحورية وغير الصفيرية في الاتجاه على طول الأنبوب (u_z) تقلل معادلات Navier-Stokes إلى ما يلي :

$$\frac{\partial P}{\partial z} = \frac{\mu}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u_z}{\partial r} \right) \quad (45)$$

حيث P هو الضغط في الأنبوب و μ هي اللزوجة الديناميكية للسائل (في هذه الحالة الهواء). هذه المعادلة لها الحل:

$$u_z = \frac{r^2}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial z} + c_1 \ln r + c_2 \quad (46)$$

مثل أن u_z محدود في $r = 0$ نحن نفرض أن $c_1 = 0$. علاوة على ذلك ، لإرضاء حالة عدم الانزلاق التي $u_z = 0$ عند $r = a$ نقوم بتعيين c_2 مثل ذلك :

$$c_2 = -\frac{a^2}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial z}. \quad (47)$$

ثم ، في النهاية لدينا

$$u_z = \frac{r^2 - a^2}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial z} \quad (48)$$

أبعاد FEV1 هي الحجم بمرور الوقت ، لذلك هو تدفق. FEV1 مكافئ لتدفق Q ، من خلال أنبوب أسطواني ذي نصف قطر a ، والذي يمكن حسابه بدمج السرعة u_z على المنطقة المستعرضة للأنبوب. في إحداثيات أسطوانية هذا يعطي :

$$Q = \int_0^a \int_0^{2\pi} u_z r \, d\theta dr \quad (49)$$

$$Q = -\frac{\pi a^4 \partial P}{8\mu \partial z} \quad (50)$$

من الملاحظة المهمة من المعادلة أعلاه هو أن تدفق Q يتناسب مع نصف قطر المسلك الهوائي إلى القدرة ٤ ، وبالتالي ، بالنسبة لتدرج ضغط معين ، حتى يمكن أن يؤدي تغيير بسيط في قطر الأنبوب (في هذه الحالة تضيق التجويف عبر الانتشار ASM) إلى لتغيير كبير في تدفق الهواء.

2.2.3 الاضطراب :

يعتمد تقريب تدفق بويروي على افتراض التدفق الصفحي الثابت. إن التدفق السريع بالسرعة الكافية عبر الأنبوب من الممكن أن يصبح مضطرباً (كما أثبتته أوسبورن رينولدز في القرن التاسع عشر) ، وبالتالي ينتهك افتراضنا السابق بالتدفق الثابت.

تحديد ما إذا كان التدفق بسرعة معينة مضطرباً أم لا ، يتم التحكم فيه إلى حد كبير بواسطة رقم Reynolds Re الخاص بالتتيار والذي يتم حسابه هنا على أنه :

$$Re = \frac{2\rho Q}{\pi\mu a} \quad (51)$$

حيث تمثل ρ كثافة السائل و μ تمثل لزوجته الديناميكية. في حالة الهواء $\rho = 1.2 \times 10^{-3} \text{ g. ml}^{-1}$

و $\mu = 2 \times 10^{-4} \text{ g. cm}^{-1} . \text{s}^{-1}$.

بالنسبة إلى FEV1 ، نتوقع أن يكون التدفق أو التدفق سالباً بحيث يتراوح Q بين 1.5 و 5.5 l. s^{-1} وهذا يتوقف على عمر الفرد وارتفاعه وجنسه. وبالنظر إلى أن له نصف قطره حوالي 1 سم ، يمكننا بالتالي حساب عدد رينولدز في القصبة الهوائية بين $Re = 6000$ و $Re = 21000$ اعتماداً على قياس FEV1 المحقق. في كلتا الحالتين هذا هو بقوة داخل النظام المضطرب ، وبالتالي ينتهك افتراضات تدفق Poiseuille .

إذا أخذنا على افتراض أن الرئة هي شجرة متناظرة ومتفرعة من الشعب الهوائية بحيث يكون عدد المجاري الهوائية مساوياً لـ n^2 عند الجيل n مع $n = 0$ الذي يمثل القصبة الهوائية ، فإن تدفق Poiseuille سيظل ثابتاً في المسالك الهوائية السفلى.

على سبيل المثال في الجيل العاشر ، $n = 9$ ، سيكون لدينا 512 مجرى هوائي متوازي نصف قطرها 0.08 cm ، إذا قمنا بتقسيم التدفق بينهما سيكون رقم رينولدز حول $Re = 140$ إلى $Re = 500$ والذي عادة ما يقع ضمن النظام الصفحي. وكقاعدة عامة ، من المرجح أن يكون العزم الأكبر من عام 2000 مضطرباً وأن يكون أقل بكثير من 2000 مرجحاً.

2.2.4 نموذج عام :

كما في [5] سنفترض أنه بالنسبة لهيكل رئة معين ، بحيث يتم إصلاح كل من نصف قطر الشعب الهوائية وعمر الفرد ،

التدفق عبر النظام ($FEV1$) يتناسب فقط مع التدرج الضغط الذي يمارس بين الشعب الهوائية البعيدة ونهاية مجرى الهواء (ΔP) بحيث

$$\Delta P = R_{aw}(r)Q \quad (52)$$

لاحظ أنه من أجل السهولة ، سنفترض أن هذا الضغط لا يزال ثابتًا طوال مدة قياس $FEV1$ ، ولكن من غير المحتمل أن يستمر هذا في الواقع .

$R_{aw}(r)$ هي مقاومة مجرى الهواء التي ترتبط بمجموعة من مقاييس الإشعاع لكل من أجيال مجرى الهواء. نهدف الآن بشكل عام إلى جمع مقاومة كل من المسالك الهوائية للحصول على مقاومة مجرى الهواء الكلي عبر الرئة. في المجاري الهوائية السفلى حيث يمكن التعامل مع التدفق على أنه $Poiseuille$ أظهرنا من قبل (50) ذلك أنه عندما يتم الدمج على طول L للقناة ، فإن مقاومة مجرى الهواء تساوي

$$R_p = \frac{4\mu L}{\pi a^4} \quad (53)$$

في حالة التدفق المضطرب ، يجب أن نتبنى التصحيح المستخلص تجريبيًا الذي نوقش في [31] هكذا لدينا

$$R_n = \begin{cases} R_p(0.556 + 0.067\sqrt{R_e}) & \text{if } R_e \geq 55 \\ R_p & \text{if } R_e \leq 55 \end{cases} \quad (54)$$

حيث R_n هي مقاومة المسالك الهوائية الفردية في الجيل n .

نحن الآن أيضا اعتماد المعلمة ξ كما هو الحال في ورقة [11] ، هذا هو مقياس المعلمة تصف جيل أو طول "أسفل" الرئة تتراوح من $\xi = 0$ تمثل تقريبا منتصف جيل من الممرات الهوائية حتى $\xi = 1$ منتصف القصبة الهوائية.

الطول الكامل الذي يمتد على ξ هو بالتالي تقريبا 18.357 cm في الورقة ، استمدوا أيضًا معادلات ومعلمات لعدد المسالك الهوائية في ξ معين ونصف قطر مجرى الهواء المفرد (الصحي) في نفس الموضع

$$N(\xi) = 1.038(\xi + 0.01)^{-1.36} \quad (55)$$

$$r(\xi) = 0.8315(\xi + 0.01)^{0.53} \quad (56)$$

إذا حددنا الآن ξ_c أن تكون النقطة الحرجة التي عندها $Re = 55$ ، ثم باستخدام (51) يمكننا حساب ذلك

$$\xi_c = 20.832Q^{-1.2048} - 0.01 \quad (57)$$

وبالتالي ، حتى بالنسبة للتدفق البطيء نسبياً ، سيتم تطبيق تصحيح الاضطراب في جميع أنحاء الجيل العاشر. بغض النظر عن أننا يمكن أن يكتب إجمالي المقاومة الرئوية (R_{Tot})

$$R_{Tot} = 18.357 \left(\int_0^{\xi_c} \frac{R_p}{N(\xi)} d\xi + \int_{\xi_c}^1 \frac{R_p(0.556 + 0.067\sqrt{Re})}{N(\xi)} d\xi \right) \quad (58)$$

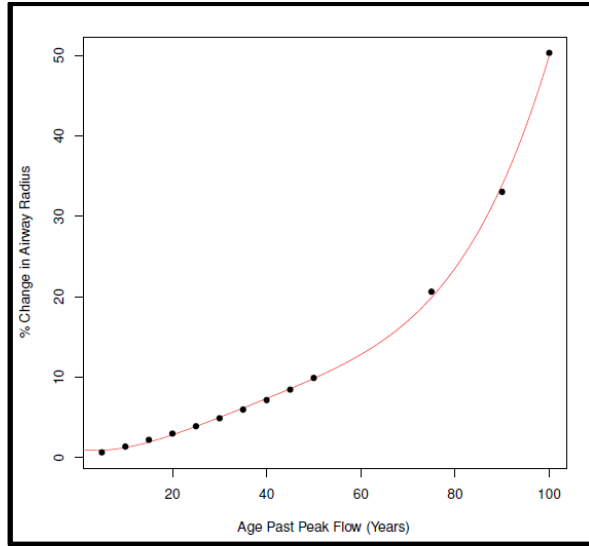
جنباً إلى جنب مع (52) يمكننا استخدام هذا لإيجاد ضغط لتدفق معين أو $FEV1$. على سبيل المثال ، يمكننا حساب أن توليد تدفق $2L \cdot s^{-2}$ يتطلب ضغطاً يبلغ حوالي $410g \cdot cm^{-2}$ أو $40.2KPa$.

2.2.5 مثال على تطبيق النموذج العام لإعادة تشكيل مجرى الهواء :

يمكن تمثيل تضيق مجرى الهواء بوضوح عن طريق تعديل الدالة $r(\xi)$ ، ولسوء الحظ لدينا القليل من القواعد لتحديد كيفية تغيير هذه الوظيفة. لتقديم مثال بسيط هنا ، فإننا سنعمل بإيجاز من خلال الحالة التي يكون فيها كل من نصف قطرها قد تم تخفيضه بنسبة معينة α ، مثل ذلك :

$$r(\xi, \alpha) = (1 - \alpha)0.8315(\xi + 0.01)^{0.53} \quad (59)$$

نحن بحاجة إلى تدفقات محددة لأداء الحساب ؛ نحن نعلم أن التأثيرات المرتبطة بالعمر تقل بشكل طبيعي $FEV1$ بمقدار 22 مل / سنة من الورق [25] ، بالإضافة إلى ذلك فإن الورق ينص على أن الأشخاص المصابين بالربو يظهرون انخفاضاً بنسبة 38 مل / سنة. إذا قبلنا هذا الانخفاض الخطي ، فيمكننا المضي قدماً عن طريق تعيين موضوع مثالنا ليكون فرداً يبدأ تدفق الذروة عند $4 L \cdot s^{-1}$ ثم ينسحب تماثلياً مع نتائج الصحيفة. يؤدي حساب التخفيض المطلوب لنصف القطر لإنتاج هذا التأثير إلى الشكل ١٦. يوضح هذا الرسم البياني أنه على مدار فترات زمنية طويلة ، فإن الانخفاض في نصف القطر سيتبع انخفاضاً في النتيجة. هذا يعني أن تغيير أكبر في نصف القطر مطلوب لإحداث نفس التغيير في التدفق عند انخفاض تدفقات البدء.



الشكل 16 التغيير في دائرة نصف قطرها الهوائية

ومع ذلك ، وبالنظر إلى أن الأعمار تقاس بالسنوات من تدفق الذروة (عادة عندما يكون الأفراد في العشرينات من العمر) ، يمكننا أن نتوقع أن تمتد دورة زمنية معقولة على مدى ما لا يزيد عن 50 عامًا ، وفي حالة ما إذا كان الانخفاض في نصف القطر تقريبًا خطيًا - انخفاض بنسبة 0.2% من نصف قطر أصلي سنويًا.

الفصل الثالث

((المناقشة ووجهات النظر))

3.1 نموذج النمو السكاني لخلايا ASM

أوضح القسم 3.1 أن نموذج ثنائي السكان مع القدرة على تكاثر الخلايا لتصبح غير التكاثري أمر ضروري لحساب الزيادة الجماعية في ASM في الربو. بتعبير أدق ، ظهر في القسم 1-1-3 أنه من الممكن أن يكون مجموع السكان المشبعين على المدى الطويل حتى إذا تكاثرت الخلايا التكاثرية بشكل كبير ، شريطة أن يكون معدل التحويل أكبر من متوسط معدل التكاثر. ومع ذلك ، فإن هذا يعني حدوث تدهور هائل في تكاثر الخلايا التكاثرية ، والتي لم يتم الإبلاغ عنها تجريبياً. أيضاً ، من غير الواضح ما إذا كان من الممكن تفسير الفرق بين الأفراد الأصحاء والأفراد المصابين بالربو عن طريق تغيير معلمة واحدة في هذا النموذج .

إذا لم تموت الخلايا التكاثرية ، فإن النمو المحصور (على سبيل المثال ، النمو اللوجستي) ضروري أيضاً. في القسم 3.1.2 ، درسنا ما إذا كانت الزيادة الدائمة في معدل النمو اللوجستي للخلايا التكاثرية λ_p يمكن أن تفسر الزيادة في الكتلة ASM الملاحظة في الأشخاص الذين يعانون من الربو (الشكل 3 ، مستنسخة من [3]).

لقد أوضحنا أنه في حالة عدم قدرة الخلايا غير التكاثرية على التكاثر (منع الانتقال $p \rightarrow c$) ، لا يمكن للنموذج الذي يحتوي على معدلات ثابتة الوقت أن يفسر زيادة ملحوظة في إجمالي عدد الخلايا ، على الأقل إذا كان معدل موت الخلايا المبرمج صغيراً.

بدلاً من ذلك ، تعرض خلية ASM التذبذبات المبللة نحو حالة مستقرة (الشكل 11) ، مما يعني أن كتلة ASM من الأشخاص المصابين بالربو تقل في فترات معينة من حياتهم ، على النقيض مما هو متوقع.

السماح للانتقال $c \rightarrow p$ في النموذج باستعادة سلوك رتيب للزيادة الكلية في كتلة الخلية ، ولكن يبدو أن هذا السلوك يقتصر على نطاقات صغيرة جداً من قيم المعلمات (يجب تأكيد النتائج الأولية).

في القسم 3.1.3 ، تم النظر في فرضية مختلفة: قمنا بالتحقق من تأثير الزيادات المتكررة في معدل التحويل λ_{cp} (الانتقال $c \rightarrow p$) على تطور تجمعات الخلايا ASM ، مع بقاء معدل النمو اللوجستي λ_p ثابتاً. هذه نماذج احتمال أن كمية كبيرة من الخلايا غير التكاثري يمكن أن يتغير النمط الظاهري ويصبح التكاثري خلال نوبات الربو، في حين أن هذا الحدث سيكون خارج نادر من فترات تفاقم. تحليل ثنائي الوقت ، على افتراض أن

(1) المجموعة الفرعية الأولية للخلايا المتكاثرة صغيرة .

(2) معدل التحول λ_{pc} كبير مقارنة بمعدل الانتشار λ_p .

(3) القاعدية $c \rightarrow p$ معدل التحول $\bar{\lambda}_{cp}$ صغير مقارنة ب λ_p .

(4) معدل موت الخلايا المبرمج λ_a هو نفسه أصغر من $\bar{\lambda}_{cp}$.

يدل على أن الزيادات الدورية في معدل التحويل $c \rightarrow p$ يمكن أن تمثل زيادة في إجمالي عدد الخلايا التي تكون بطيئة مقارنةً بفترة أحداث التفاقم، والذي هو ترتيب (وعلى نحو أدق، لوجستية) في قيادة النظام على الجدول الزمني الطويل، بالاتفاق مع الملاحظات التجريبية.

من المتوقع أن يكون معدل الزيادة اللوجستية متناسبًا مع النسبة $\frac{\bar{\lambda}_{cp}}{\lambda_{pc}}$ ويتناسب عكسيًا مع فترة أحداث التفاقم. بالإضافة إلى ذلك، يظهر التحليل أنه إذا كان تواتر أحداث التفاقم صغيرة للغاية (والتي يمكن اعتبارها الحالة الصحية)،

التطور ثابت عند الدرجة الأولى إذا $(\frac{\bar{\lambda}_{cp}}{\lambda_{pc}} \sim \frac{\lambda_a}{\lambda_p})$. لذلك، يقدم هذا التحليل إجابة محتملة لمسألة

التحدي "إلى أي مدى يشارك الانتشار وموت الخلايا المبرمج في معدلات دوران خلايا *ASM* البشرية في الأنسجة الطبيعية والمريضة؟". في الواقع، فإنه يعطي الأوامر النسبية من الحجم التي يجب أن تميز المعلمات معدل نموذج من أجل حساب ما هو معروف عن زيادة الكتلة *ASM* في الصحة والمرض في الوقت الحاضر (الشكل 3)، في إطار فرضية أن الربو يتميز بزيادة مؤقتة في معدل التحويل ($c \rightarrow p$) أثناء أحداث التفاقم.

سيكون الامتداد الواضح للتحليل أعلاه هو دراسة ما إذا كان يتم تعديل الاستنتاجات وكيف يتم ذلك، إذا ما افترض أن معلمة معدل أخرى تخضع لزيادات كبيرة أثناء نوبات الربو.

في مرحلة لاحقة، بشرط توفر بيانات تجريبية كافية، سيكون من الإنجازات القيمة للغاية أن نتمكن من دمج "وحدة *ASM* للانتشار" في شبكة أوسع من مسارات الإشارة؛ على وجه الخصوص، لربط التباين الزمني لمعلمات المعدل بديناميكيات الوسطاء الالتهبيين وعوامل النمو، حيث أنهم مسؤولون في النهاية عن هذه الاختلافات (انظر، على سبيل المثال، [20]).

كما يحدث الانتشار، هناك أيضًا بالطبع إعادة ترتيب الخلايا العضلية، والهجرة تحدث، ولا سيما نحو التجويف [32]. يجب أيضًا تضمين هذه الجوانب المكانية في النموذج في مرحلة ما، على سبيل المثال عن طريق توسيع *ODE* إلى *PDE* رد فعل - نشر.

لاحظ أنه قد يكون من المفيد أيضًا النظر في بدائل منفصلة لمناهج النمذجة المستمرة، مثل وصف الخلوية التلقائي، حيث أنه مناسب بشكل خاص لمشاكل تطور السكان، ومن الواضح أن هناك حاجة أيضًا المزيد من البيانات التجريبية إلى أبعد من ذلك. كما ذكر خلال عرض المشكلة، ما هو معروف عن زيادة الكتلة *ASM* في الربو هو نوعي إلى حد كبير وما هو غير معروف إلى حد كبير الكمية. ومع انتشار الانتشار، تم تزويدنا في البداية برقم واحد، الزيادة في عدد خلايا *ASM* في المختبر على مدار ٤٨ ساعة بعد تحفيز عامل النمو (C. Billington، العمل غير المنشور)، دون معرفة بالضبط متى يتم تطبيق هذا المعدل (أي

بعيداً عن أو على مقربة من *confluency*). والواقع أن الدراسة المناظرة لم تصمم لتقدير معدلات الانتشار ، ولكن قيل لنا أنه سيكون من السهل للغاية توليد بيانات إضافية أكثر اكتمالاً.

أصبحنا ندرك لاحقاً وجود مرجعين يعطيان 3-4 نقاط زمنية [8،23] ، لكن هذا لا يزال قليلاً جداً من البيانات الطولية ، ويتعلق بالنمو في المختبر. في الجسم الحي ، من الصعب للغاية الحصول على بيانات طولية جيدة ، لأنها تتطلب إجراء خزعات متكررة على المرضى طوال العمر. دراسة *Bai* وآخرون. [3] يوفر بيانات عن التطور الجماعي لـ *ASM* ، ولكن ليس على معدلات الانتشار. نحن ندرك دراسة واحدة تقدم النسبة المئوية للخلايا المتكاثرة في المرضى في لحظة واحدة من حياتهم (أي ، عندما يكون لديهم الربو لمدة 24 سنة) ، وهو حوالي 30٪ للربو الشديد ، مقابل 12٪ للربو المعتدل ، و 6 ٪ لصحة [18].

في نموذج التحويل المتقطع $c \rightarrow p$ أعلاه ، يكون عدد الخلايا المتكاثرة هاماً فقط خلال أحداث التقايم (الشكل 14). في غياب البيانات الطولية ، من المستحيل ، للأسف ، القول ما إذا كان هذا واقعياً أم لا.

كما نشعر بالقلق من الاستموات ، فإننا نعرف من عرض المشكلة أن *ASM* مقاومة إلى حد ما لموت الخلايا المبرمج في المختبر [17 ، 15] ، أن بعض الحيوانات (الفئران) تظهر موت الخلايا المبرمج *ASM* في الجسم الحي (حتى في عينة التحكم ، مما يشير إلى سرعة و ديناميكية دوران الأنسجة ، حيث لوحظ أن كتلة *ASM* ثابتة في السيطرة) [20] ، وأن عرض الإنسان "الحد الأدنى" من موت الخلايا المبرمج *ASM* في الجسم الحي (S. جونسون ، عمل غير منشور). ومع ذلك ، بالنسبة للبيانات المتعلقة بالنسبة المئوية للخلايا التي "تم وضع علامة عليها لموت الخلايا المبرمج" لتوفير معلومات مفيدة حول معدل موت الخلايا المبرمج ، فإننا نحتاج إلى معرفة ما يعنيه من حيث الوقت المتبقي للخلايا للعيش ، وما إذا كانت هذه البيانات تعاني من أهمية كمية من التقلب أم لا.

بما أن التبديل بين المجموعتين معنيين ، لا نعرف إذا كانت البيانات حول معدلات التغيير المظهرية موجودة ، ولكن سيكون من المفيد بالفعل معرفة إلى أي مدى تكون معدلات الانتشار (غير) موروثية في المختبر. أيضاً ، سيكون من المفيد الحصول على فهم أفضل للكيفية التي ترتبط بها أنواع الخلايا التكاثرية وغير التكاثرية بالظواهر الفيزيائية الاصطناعية والتقليدية ، حيث أن هناك شك في أن هناك تقابل بين شخصين "مقلصين" و "غير التكاثرين" وبين الأحرف "الاصطناعية" و "التكاثرية" (وهذا هو السبب في أننا نتجنب الإشارة إلى نوع الخلايا "المقلدة" في هذا العمل).

أخيراً ، دعنا نلاحظ أن عمل مجموعة الدراسة هذا قد ركز على زيادة الكتلة *ASM* في الربو بسبب تضخم الخلايا ، في حين أن تضخم الخلايا يمكن أن يلعب دوراً في هذه الزيادة الجماعية أيضاً ، وبالتالي يمكن أيضاً أن يكون موضوعاً للعمل المستقبلي.

3.2 كتلة ASM وظائف الرئة :

لا يقصد نموذج تخفيض $FEV1$ في القسم 3.2 إلا كإشارة تقريبية لكيف يمكننا التنبؤ بحدوث انخفاض في نصف قطر مجرى الهواء. من شأن التنبؤ الأكثر دقة أن يكون مفيداً للغاية في دراسة إعادة تشكيل الرئة ، حيث إنه سيعطينا معلومات طولية في الجسم الحي يمكننا ربطها بانتشار ال-ASM. من الواضح أننا نحتاج إلى استنتاجات فعلية ونحتاج إلى نموذج آخر يشرح كيف يرتبط انتشار ASM بالحد من عيار مجرى الهواء الذي قد لا يكون واضحاً تماماً.

النموذج الذي وضعناه يجعل عدداً من الافتراضات المعيبة ؛ بحيث يكون تشعب الرئتين البشري متماثلاً ، بحيث يكون الضغط ثابتاً على الثانية التي يتم فيها قياس $FEV1$ ، بحيث يمكن معالجة المسالك الهوائية على أنها أنابيب أسطوانية وجامدة تماماً ، وأن الجانب الوحيد لإعادة التصميم هو الذي يساهم في انخفاض وظيفة الرئة الربو هي تضيق مجرى الهواء. بالإضافة إلى ذلك ، فقد تمكنا فقط من الوصول إلى الجيل العاشر من الممرات الهوائية بسبب محدودية المعلومات الموجودة في الأدب. وأخيراً ، يتم تبسيط المثال الذي قدمناه بشكل كبير نظراً لأنه ينظر إلى تضيق مجرى الهواء فقط كنسبة مئوية للتخفيض بنسبة مئوية شاملة لنصف قطر مجرى الهواء ، وينظر فقط إلى تدفق "بداية العمر" الأولى.

وهناك أيضاً عدد من العوامل المحتملة الأخرى هنا ، مثل زيادة مخاطر المجرى الهوائي في الرئة الرئوية ، وكسر المجاري الهوائية (وبالتالي تقليل فعالية نصف القطر الفعالة) التي قد تحدث نتيجة لانتشار ال-ASM ، احتمالية نزول المجرى الهوائي نتيجة لهذا النوع من الالتواء والتأثيرات على أنسجة / احتكاك الأنسجة الرئوية قد يكون من المتوقع بشكل معقول أن تلعب دوراً في خفض $FEV1$.

يمكن تحسين هذا العمل بشكل كبير من خلال عدد من الوسائل. أولاً ، توجد بالفعل مجموعة كبيرة من المؤلفات في هذا المجال ، بما في ذلك عدد من النماذج المحددة ، والتي سيكون لها تطبيق على هذا العمل. كانت مراجعة الأدبيات المتعمقة خارج نطاق مجموعة الدراسة ، ولكن من المحتمل أن توفر عدداً من الرؤى حول المشكلة. ومن المحتمل أيضاً أن يكون من الممكن إنشاء نموذج لمحاكاة أو تجنب العديد من القيود التي ذكرناها أعلاه.

على سبيل المثال ، هناك حالات في أدبيات النماذج التي تحل عددياً معادلات نافير ستوكس على تمثيل ثلاثي الأبعاد دقيق للرئتين - في حين أن هذا أبعد بكثير مما هو مطلوب ، أو عملياً بالفعل ، لهذا العمل ، فإنه يظهر أن النماذج الدقيقة جداً يمكن إنشاء تدفق السوائل من خلال الرئتين. بشكل عام ، هذا ليس مشروعاً صغيراً ، وهناك العديد من الجوانب الفردية لهذا العمل التي يمكن أن تسفر عن نتائج ذات مغزى - وهي الخطوة التي نفتقدها حالياً ، والرابط أو استيعاب البيانات من هذه التنبؤات الفسيولوجية إلى نماذج العمليات الخلوية يمكن أن يقدم أكبر

قدر من الجائزة - فهو سيوفر أداة بسيطة وفعالة للحصول على مستعصية في الوقت الحالي ، المعلومات داخل الجسم عبر وسائل غير الغازية.

3.3 القدرة على الحد من استخدام الحيوانات :

كان أحد أهداف تحديد هذا التحدي هو استكشاف ما إذا كانت النمذجة الرياضية تقلل من استخدام الحيوانات في فهم إعادة تشكيل *ASM* في الربو. من خلال دمج البيانات الموجودة في المختبر والحيوان والبشر ، كان من الممكن تطوير نموذجين يمكنهما توفير معلومات لم يتم الحصول عليها من قبل في النماذج الحيوانية.

بتعبير أدق ، استخدم التحدي الموصوف بيانات مسبقة موجودة في المختبر ولدت من الخلايا البشرية (معدلات الانتشار وموت الخلايا المبرمج) بالإضافة إلى بيانات بشرية سابقة في الجسم الحي (دراسات وظائف الرئة الطولية) ومجموعات بيانات الإنسان خارج الجسم الحي (نشرت سابقاً) قياس عبر المناعية من المقاطع الهوائية والبيانات الأولية بشأن وجود / غياب التكاثر خلايا / أفكارك في أقسام الهوائية) لتطوير (1) نموذج خلية السكان الذي يمثل النمو *ASM* في الصحة والمرض، و (2) نموذج من تدفق الهواء في شجرة الممرات الهوائية التي تعتبر المحاولة الأولى لقياس تأثير انخفاض عيار مجرى الهواء (بسبب إعادة التصميم) على وظيفة الرئة (*FEV1*).

إن مقارنة معلومات النمذجة المتولدة مع البيانات الموجودة مسبقاً حول إعادة تشكيل مجرى الهواء وتغير وظيفة الرئة الملاحظة في النماذج الحيوانية للربو المزمن ومحاكاة البروتوكولات التجريبية قد تساعد التجريبيين على تحديد (*A*) ما سيكون مفيداً في تجارب الجسم الحي لمعالجة أسئلة محددة والتنبؤ بالنتائج المحتملة و (*B*) للتنبؤ بما إذا كانت التجربة قادرة على الإجابة عن السؤال قيد الدراسة أم لا.

ومع استمرار زيادة المعرفة المتكاملة الممثلة في النماذج ، سينخفض عدد التجارب ، وبالتالي عدد الحيوانات المستخدمة. هناك بالفعل دليل على حدوث ذلك في مناطق أخرى من أبحاث الربو واكتشاف الأدوية [27]. ومع ذلك ، تعتمد نُهج النمذجة الرياضية على دقة ومدى قاعدة المعرفة الحالية لتعبئتها. هناك الكثير من المعلومات الموجودة في الأدبيات لزيادة تطوير تعقيد النماذج الحالية الموصوفة هنا ، ولكن هناك ثغرات واضحة في المعرفة لا تزال موجودة. على المدى القصير ، سوف تكون هناك حاجة إلى المزيد من البيانات التجريبية من النماذج في المختبر وفي الجسم الحي (الإنسان والحيواني) للتحقق من صحة هذه الأساليب والحصول على مزيد من المعلومات لزيادة موثوقيتها وقدرتها على التنبؤ بالحالة في الجسم الحي.

المصادر

- [1] J. Lowe A. Stevens. Human Histology third edition. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.
- [2] AsthmaUK. For journalists: key facts & statistics, 2010.
- [3] Tony R. Bai, Jamie Cooper, Tim Koelmeyer, Peter D. Pare, and Tracey D. Weir. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162(2):663–669, 2000.
- [4] Peter J. Barnes. New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov*, 3:831–844, 2004.
- [5] J. H. T. Bates. Lung mechanics: an inverse modeling approach. Cambridge University Press, 2009.
- [6] Celine Bergeron, Wisam Al-Ramli, and Qutayba Hamid. Remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc*, 6(3):301–305, 2009.
- [7] B. S. Brook, S. E. Peel, I. P. Hall, A. Z. Politi, J. Sneyd, Y. Bai, M. J. Sanderson, and O. E. Jensen. A biomechanical model of agonist-initiated contraction in the asthmatic airway. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 170(1):44–58, 2010.
- [8] Michelle L. D’Antoni, Chiara Torregiani, Pasquale Ferraro, Marie-Claire Michoud, Bruce Mazer, James G. Martin, and Mara S. Ludwig. Effects of decorin and biglycan on human airway smooth muscle cell proliferation and apoptosis. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 294(4):L764–L771, 2008.
- [9] Graham M. Donovan and Merryn H. Tawhai. A simplified model of airway narrowing due to bronchial mucosal folding. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 171(2):144–150, 2010.
- [10] M. Ebina, H. Yaegashi, R. Chiba, T. Takahashi, M. Motomiya, and M. Tanemura. Hyperreactive site in the airway tree of asthmatic patients revealed by thickening of bronchial muscles. a morphometric study. *Am Rev Respir Dis*, 141(5 Pt 1):1327–32, 1990.

- [11] David Elad, Roger D. Kamm, and Ascher H. Shapiro. Choking phenomena in a lung-like model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 109(1):1–9, 1987.
- [12] Duncan F and Rogers. The airway goblet cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(1):1 – 6, 2003.
- [13] C.D. Richards G. Pocock. *Human Physiology-The Basis of Medicine* third edition. Oxford University Press, Oxford, 2006.
- [14] Pierre-Olivier Girodet, Annaig Ozier, Imane Bara, Jose-Manuel Tunon de Lara, Roger Marthan, and Patrick Berger. Airway remodeling in asthma: New mechanisms and potential for pharmacological intervention. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(3):325–337, 2011.
- [15] Andrew J. Halayko and Julian Solway. Invited review: Molecular mechanisms of phenotypic plasticity in smooth muscle cells. *Journal of Applied Physiology*, 90(1):358–368, 2001.
- [16] Rabih Halwani, Jehan Al-Abri, Marianne Beland, Hamdan Al-Jahdali, Andrew J. Halayko, Tak H. Lee, Saleh Al-Muhsen, and Qutayba Hamid. Cc and cxc chemokines induce airway smooth muscle proliferation and survival. *The Journal of Immunology*, 186(7):4156–4163, 2011.
- [17] Kimm J. Hamann, Joaquim E. Vieira, Andrew J. Halayko, Delbert Dorscheid, Steven R. White, Sean M. Forsythe, Blanca Camoretti-Mercado, Klaus F. Rabe, and Julian Solway. Fas cross-linking induces apoptosis in human airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 278(3):L618–L624, 2000.
- [18] Muhannad Hassan, Taisuke Jo, Paul-André Risse, Barbara Tolloczko, Catherine Lemièrre, Ronald Olivenstein, Qutayba Hamid, and James G. Martin. Airway smooth muscle remodeling is a dynamic process in severe long-standing asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5):1037–1045, 2010.
- [19] Brian E. Heard and Suraiya Hossain. Hyperplasia of bronchial muscle in asthma. *The Journal of Pathology*, 110(4):319–331, 1973.

[20] Stuart J. Hirst, James G. Martin, John V. Bonacci, Vivien Chan, Elizabeth D. Fixman, Qutayba A. Hamid, Berenice Herszberg, Jean-Pierre Lavoie, Clare G. McVicker, Lyn M. Moir, Trang T. B. Nguyen, Qi Peng, David Ramos-Barbón, and Alastair G. Stewart. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2, Supplement):S2–S17, 2004.

[21] Anthony M. Holmes, Roberto Solari, and Stephen T. Holgate. Animal models of asthma: value, limitations and opportunities for alternative approaches. *Drug Discovery Today*, 16(15-16):659–670, 2011.

[22] A. L. James, T. R. Bai, T. Mauad, M. J. Abramson, M. Dolhnikoff, K. O. McKay, P. S. Maxwell, J. G. Elliot, and F. H. Green. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *European Respiratory Journal*, 34(5):1040–1045, 2009.

[23] Peter R. A. Johnson, Michael Roth, Michael Tamm, Margaret Hughes, Qi Ge, Greg King, Janette K. Burgess, and Judith L. Black. Airway smooth muscle cell proliferation is increased in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164(3):474–477, 2001.

[24] K.-H. Kuo, A.M. Herrera, and C.Y. Seow. Ultrastructure of airway smooth muscle. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 137(2-3):197 – 208, 2003.

[25] Peter Lange, Jan Parner, Jorgen Vestbo, Peter Schnohr, and Gorm Jensen. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*, 339(17):1194–1200, 1998.

[26] T. Mauad, E.H. Bel, and P.J. Sterk. Asthma therapy and airway remodeling. *Journal of allergy and clinical immunology*, 120(5):997–1009, 2007.

[27] C. J. Musante, Annette K. Lewis, and Kevin Hall. Small- and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 7(20):s192–s196, 2002.

[28] D C Savage. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Review of Microbiology*, 31(1):107–133, 1977.

[29] Malcolm R. Sears, Justina M. Greene, Andrew R. Willan, Elizabeth M. Wiecek, D. Robin Taylor, Erin M. Flannery, Jan O. Cowan, G. Peter Herbison, Phil A. Silva, and Richie Poulton. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *New England Journal of Medicine*, 349(15):1414–1422, 2003.

[30] Gulshan Sharma and James Goodwin. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clinical Interventions in Aging*, 1(3):253–260, 2006.

[31] J. J. Shin, D. Elad, and R. D. Kamm. Biological flows, chapter Simulation of forced breathing maneuvers, pages 287–313. Springer, 1995.

[32] N. Takeda, Y. Sumi, D. PrÃfontaine, J. Al Abri, N. Al Heialy, W. Al-Ramli, M. C. Michoud, J. G. Martin, and Q. Hamid. Epithelium-derived chemokines induce airway smooth muscle cell migration. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(7):1018–1026, 2009.

[33] E. Weibel. *Morphometry of the human lung*. Springer-Verlag, Berlin, 1963.

[34] Barry R. Wiggs, Constantine A. Hrousis, Jeffrey M. Drazen, and Roger D. Kamm. On the mechanism of mucosal folding in normal and asthmatic airways. *Journal of Applied Physiology*, 83(6):1814–1821, 1997.