



Semnan University

# Journal of Modeling in Engineering

Journal homepage: <https://modelling.semnan.ac.ir/>

ISSN: 2783-2538



## Research Article

# Agent-Based Modeling of Herbal Compound Treatment for Allergic Inflammation in Asthma

Solmaz Neisari Tabrizi<sup>a</sup>, Abazar Arabameri<sup>a,\*</sup>, Sajad Haghzad Klidbary<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, University of Zanjan, Zanjan, Iran

## PAPER INFO

### Paper history:

Received: 2024-06-29

Revised: 2025-07-04

Accepted: 2025-08-26

### Keywords:

Inflammation;  
Asthma;  
Mathematical modeling;  
Differential equations;  
Agent-based model;  
Herbal medicine.

## ABSTRACT

Asthma is a complex disease characterized by chronic airway inflammation and immune system disorders. Over the years, researchers have explored the potential of plants with anti-allergic and anti-asthmatic properties. In our study, we have developed an agent-based model to simulate the interactions between immune cells and lung tissue during asthma inflammation. This model incorporates the use of herbal medicines as a treatment for asthma, based on both experimental data and previous modeling studies. By estimating the parameters of the model with data from experimental studies on herbal compounds for asthma treatment, we have successfully replicated and simulated outcomes seen in experiments. Our study allows us to delve into various aspects of asthma treatment, including identifying the optimal timing for treatment initiation, assessing the impact of different inflammatory pathways on lung health, and examining the effects of anti-inflammatory pathways. Additionally, we conducted a global sensitivity analysis to pinpoint crucial parameters in the model and explored how removing drug effects on certain pathways affects the model's outputs. Our results not only validate previous experimental studies but also offer valuable insights into asthma pathogenesis and the potential use of herbal medicines as a therapeutic approach.

DOI: <https://doi.org/10.22075/jme.2025.34614.2693>

© 2026 Published by Semnan University Press.

This is an open access article under the CC-BY 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

\* Corresponding author.

E-mail address: [arabameri@znu.ac.ir](mailto:arabameri@znu.ac.ir)

## How to cite this article:

A. Arabameri, S. Neisari Tabrizi and S. Haghzad Klidbary, "Agent-Based Modeling of Herbal Compound Treatment for Allergic Inflammation in Asthma," Journal of Modeling in Engineering, 24 85 (2026): 33-52, doi: 10.22075/jme.2025.34614.2693

# مدل سازی مبتنی بر عامل درمان التهاب آلرژیک در آسم توسط ترکیبات گیاهی

سولماز نیساری تبریزی<sup>۱</sup>، اباذر عرب عامری<sup>۱\*</sup>، سجاد حق زاد کلیدبری<sup>۱</sup>

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۰۹ بازنگری مقاله: ۱۴۰۴/۰۴/۱۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۶/۰۴	آسم یک بیماری پیچیده است که با التهاب مزمن راه هوایی و اختلال در سیستم ایمنی شناخته می‌شود. محققان در دهه‌های اخیر مطالعات زیادی بر روی گیاهان دارای اثرات ضد حساسیت و ضد آسم انجام داده‌اند. در این مطالعه، ما یک مدل مبتنی بر عامل را برای شبیه‌سازی تعاملات بین سلول‌های ایمنی و بافت ریه در طول التهاب آسم ارائه کرده‌ایم. برای اولین بار، درمان آسم با داروهای گیاهی در مدل بر اساس داده‌های تجربی و مطالعات مدل‌سازی قبلی وارد شده است. پارامترهای مدل با استفاده از داده‌های تجربی از مطالعات آزمایشگاهی در مورد درمان آسم با ترکیبات گیاهی تعیین شده است. خروجی‌های مدل ارائه شده با داده‌های تجربی مطابقت داشته و به خوبی آن‌ها را تقلید می‌کند. با استفاده از مدل، ما چندین پدیده مرتبط با درمان آسم را بررسی کرده‌ایم: (۱) تعیین روز بهینه برای شروع درمان، (۲) ارزیابی سهم هر مسیر التهابی در سلامت ریه، (۳) ارزیابی اثر مسیرهای ضد التهابی بر سلامت بافت ریه، (۴) تجزیه و تحلیل حساسیت سراسری و شناسایی پارامترهای مهم در مدل و (۵) بررسی اینکه چگونه حذف اثرات دارو بر مسیرهای پیش التهابی و ضد التهابی بر خروجی مدل تأثیر می‌گذارد. یافته‌های ما مطالعات تجربی موجود را تایید می‌کند و بینش‌های ارزشمندی را در مورد درک بیماری‌زایی آسم و رویکردهای درمانی بالقوه با استفاده از داروهای گیاهی ارائه می‌کند.

## واژگان کلیدی:

التهاب ریه،  
آسم،  
مدلسازی ریاضی،  
معادلات دیفرانسیل،  
مدل مبتنی بر عامل،  
داروی گیاهی.

DOI: <https://doi.org/10.22075/jme.2025.34614.2693>

© 2026 Published by Semnan University Press.

This is an open access article under the CC-BY 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

## ۱- مقدمه

ویژگی اصلی آسم التهاب در مجاری تنفسی است. التهاب راه هوایی شامل پاسخ سلول‌های ایمنی مختلف و عوامل مختلف (دوتا مختلف) می‌شود [۴]. پاسخ التهابی یک مکانیسم دفاعی زیستی عمومی برای مبارزه با میکروب‌های مهاجم یا رسیدگی به آسیب است. تظاهرات علامت‌دار التهاب، یعنی تورم، سرخ شدن و نازک شدن بافت، نتیجه رویدادهای مولکولی بی‌شماری است که انواع سلول‌های ساکن و استخدام‌شده را برای فعالیت به شیوه‌ای خاص در بافت آسیب‌دیده هماهنگ می‌کنند. ذرات خارجی (مثل گرده گیاهان، شوره حیوانات خانگی، دود سیگار و آلاینده‌های هوا)، که در این مقاله ذرات مهاجم

آسم یک بیماری مجاری تنفسی با ویژگی‌های بالینی و تظاهرات مختلف مانند افزایش ترشح مخاط، انسداد برگشت‌پذیر نایژه، حساسیت و باریک شدن بیش از حد راه‌های هوایی، افزایش ترشحات سلول‌های جامی<sup>۲</sup> و التهاب است [۱]. حدود ۳۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان و ۱۲٪ تا ۱۴٪ ایرانی‌ها آسم دارند. این میزان هر دهه ۵۰٪ افزایش می‌یابد و بر سلامت عمومی تأثیر منفی می‌گذارد. بسیاری از بیماران برای درمان از کورتیکواستروئیدها استفاده می‌کنند [۲]. با این حال، ۵٪ تا ۱۰٪ از بیماران به این درمان پاسخ نمی‌دهند [۳].

<sup>2</sup> Goblet cell

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: arabameri@znu.ac.ir

۱. گروه برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

استناد به این مقاله:

ماکروفاژهای مقیم در بافت، خط دفاعی اولیه در برابر عوامل بیماری‌زا را تشکیل می‌دهند. ماکروفاژها در دو زیرگروه اصلی M1 و M2 طبقه‌بندی می‌شوند. ماکروفاژهای M1 سایتوکاین‌های پیش التهابی را آزاد می‌کنند و ریزسازواره‌ها، سلول‌های آسیب دیده و سلول‌های مرده را می‌بلعند. ماکروفاژهای M2 ضد التهاب بوده و ترمیم زخم را تنظیم می‌کنند و نقش مهمی در رفع التهاب آلرژیک دارند [۱۱]. همانند ماکروفاژها، انواع مختلفی از سلول‌های دندریتیک نیز وجود دارد. APCها آنتی‌ژن‌ها را دریافت می‌کنند و آن‌ها را بر روی سطوح خود ارائه می‌دهند و سلول‌های T را برای ایجاد یک پاسخ تطبیقی خاص به آن عامل بیماری‌زا فعال می‌کنند [۱۲].

سلول‌های جامی با ترشح بیش از حد مخاط و انسداد راه هوایی، نقش کلیدی در بیماری‌زایی آسم دارند. در آسم، سلول‌های جامی دچار افزایش ترشحات می‌شوند که منجر به افزایش تعداد سلول‌های تولیدکننده مخاط در بافت پوششی راه هوایی می‌شود [۱۳]. سایتوکاین‌های تولید شده توسط Th2 واسطه‌های اصلی هستند که باعث افزایش ترشحات سلول‌های جامی در آسم می‌شوند. افزایش ترشحات سلول‌های جامی و ترشح بیش از حد مخاط ناشی از آن نشانه‌های بارز تغییر شکل راه هوایی<sup>۴</sup> در آسم است. ترشح مخاط توسط سلول‌های جامی نیز توسط واسطه‌های التهابی تحریک می‌شود.

اگر فاز بازسازی در فرآیند بهبود زخم ایجاد شده توسط التهاب، شدید و یا طولانی مدت باشد، فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها متمایز می‌شوند و ماتریکس خارج سلولی<sup>۵</sup> (ECM) را رسوب می‌کنند [۱۴]. خروجی نهایی این فرآیند سفت شدن بافت ریه است.

مرحله دوم پاسخ ایمنی، پاسخ ضد التهابی است. در این مرحله عوامل پیش التهابی کاهش می‌یابند و واسطه‌های ضد التهابی مانند IL-10، باعث ترمیم و بازگشت به سلامت طبیعی می‌شوند [۱۲]. یک محیط ضد التهابی باعث می‌شود که ماکروفاژهای M1 به رده M2 تغییر شکل دهند. و سلول‌های T دندریتیک همچنین می‌توانند سایتوکاین‌هایی با نقش‌های ضد التهابی تولید کنند [۱۹، ۲۵]. سلول مهم دیگر فیبروبلاست است که در ابتدای فاز ضد التهابی ظاهر می‌شود و اجزای ECM را برای

نامیده می‌شوند، از طریق تنفس می‌توانند وارد ریه شوند. دو مرحله در پاسخ التهابی به ذره مهاجم وارد شده به ریه وجود دارد: پیش التهابی و ضد التهابی. به طور معمول مرحله اول، یک پاسخ پیش التهابی است که طی آن سلول‌های آسیب دیده و عوامل بیماری‌زا از بین می‌روند [۵]. سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، سلول‌های ماست<sup>۳</sup> و سلول‌های دندریتیک به محل آسیب دیده یا در معرض خطر جذب می‌شوند [۶]. این سلول‌ها اغلب عامل بیماری‌زا را بلعیده و سیگنال‌های پیش التهابی ارسال می‌کنند تا سایر سلول‌های ایمنی را به خدمت بگیرند [۷].

در پاسخ به سیگنال‌های پیش التهابی، نوتروفیل‌ها بافت آسیب‌دیده و عوامل بیماری‌زا را از طریق سازوکارهایی از جمله بیگانه‌خواری و آزادسازی تله‌های خارج سلولی حذف می‌کنند. اگرچه نوتروفیل‌ها در از بین بردن عوامل خارجی بسیار موثر هستند، پاسخ بیش از حد نوتروفیل می‌تواند منجر به التهاب مزمن شود [۸]. ائوزینوفیل‌ها نیز تله‌های خارج سلولی آزاد می‌کنند که ریزسازواره‌ها (متوجه معنیش نشدم) را جذب کرده و پروتئین‌هایی را آزاد می‌کنند که در حذف ذره مهاجم شرکت می‌کنند [۶].

سلول‌های ماست سلول‌های ایمنی هستند که در پاسخ به بیماری‌های مختلف از جمله بهبود زخم و آسم نقش دارند. سلول‌های ماست از خون جذب می‌شوند و سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های مختلفی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و اینترلوکین ۶ (IL-6) را آزاد می‌کنند [۷]. این مواد که هم توسط سلول T یاریگر نوع ۲ (Th2) و هم سلول‌های ماست تولید می‌شوند، سایتوکاین‌های کلیدی در بیماری‌زایی آسم هستند. این سایتوکاین‌ها با فعال کردن ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک باعث التهاب راه هوایی می‌شوند [۹]. آن‌ها همچنین با فعال کردن سلول‌های B، تولید ایمونوگلوبولین‌ها و فعال کردن سلول‌های بافت پوششی راه هوایی و سلول‌های جامی، تولید مخاط را افزایش می‌دهند [۱۰].

سلول‌هایی مانند ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APCs) نام دارند. APCها آنتی‌ژن‌هایی را به سلول‌های ایمنی ارائه می‌کنند که باعث ایجاد یک دفاع خاص در برابر عوامل مهاجم می‌شود.

<sup>5</sup> Extracellular matrix

<sup>3</sup> Mast cells

<sup>4</sup> Airway remodeling

ماهیت چند بعدی، آن‌ها اغلب به زمان محاسباتی بیشتری نیاز دارند. تجزیه و تحلیل پایداری و حساسیت را می‌توان برای PDEها نیز انجام داد.

دسته دیگری از مدل‌های مورد استفاده برای مدل‌سازی سیستم‌های زیستی شامل مدل‌های اتوماتای سلولی<sup>۸</sup> (CA) و مدل‌های مبتنی بر عامل<sup>۹</sup> (ABMs) است. این‌ها برای توصیف تعاملات فضایی بین اجزای ایمنی به شیوه‌ای گسسته و نه پیوسته استفاده می‌شوند. در هر دو مدل CA و ABM، سلول‌ها، مولکول‌ها و سایر اجزای پاسخ ایمنی به عنوان «عامل» شناسایی می‌شوند. این عوامل بر روی یک فضای دو یا سه بعدی تعامل دارند که در آن مجموعه‌ای از قوانین از رفتار سیستم زیستی تعریف شده است. تصادفی بودن نقطه قوت این نوع مدل‌ها است، زیرا سیستم‌های واقعی مانند بدن انسان دارای درجه‌ای از ماهیت تصادفی هستند. این مدل‌ها با استفاده از مجموعه‌ای از قوانین ساده، رفتارهای بسیار پیچیده را مدل می‌کنند. تفاوت اصلی بین مدل‌های CA و ABM در این است که در مدل‌های CA، عامل‌ها حرکت نمی‌کنند، بلکه بر اساس همسایگی خود و سایر فرآیندهای اطرافشان تغییر می‌کنند. ABMها شامل برخی عوامل هستند که در فضا حرکت می‌کنند، با عوامل دیگر تعامل می‌کنند و تصمیم می‌گیرند. یکی از محدودیت‌های مدل‌های ABM و CA این است که محاسبات سنگینی دارند. ABMها می‌توانند انواع مختلفی از عامل‌ها و مقیاس‌ها را ترکیب کنند، اما تخمین پارامتر یا تجزیه و تحلیل ریاضی آن‌ها دشوار است [۷].

با توجه به گستردگی مدل‌هایی که تا به حال برای سیستم تنفسی ارائه شده، ما در اینجا فقط مدل‌هایی را مرور می‌کنیم که پاسخ سیستم ایمنی را به مهاجمان غیر عفونی مدل می‌کنند. برای مرور تمامی مدل‌های ریاضی برای ریه، خواننده علاقه‌مند را به [۷] ارجاع می‌دهیم.

در سال ۲۰۱۱ در یکی از اولین مدل‌های ABM که در این حوزه ارائه شده است، نویسندگان [۲۰] مدلی برای پاسخ سیستم ایمنی به استنشاق مکرر ذرات مهاجم ارائه دادند که دارای متغیرهایی مانند ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، کلاژن و  $TNF-\alpha$  است و نتایج آن سه حالت متمایز را در شدت بیماری نشان می‌دهد و تاکید می‌کند که درجه و مدت قرار گرفتن در معرض ذرات مهاجم، تعیین کننده

حمایت از بهبود بافت آسیب دیده تولید می‌کند [۲۶]. مدل‌های ریاضیاتی و محاسباتی در بخش‌های مختلفی از حوزه سلامت بکار گرفته شده‌اند، از جمله پرتودرمانی سرطان [۱۶، ۱۵]، بررسی دینامیک‌های مولکولی داروهای ضد سرطان [۱۷، ۱۸]، و تشخیص سرطان از روی تصاویر پزشکی [۱۹]. از آنجایی که ریه‌ها بافت‌های دشواری برای مطالعه هستند، رویکردهای جایگزین برای از بین بردن پیچیدگی‌های بیماری ریوی به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته‌اند. ادغام مطالعات آزمایشگاهی با مدل‌سازی محاسباتی، با روشن کردن سازوکارهای جدید بیماری در مقیاس‌های مکانی و زمانی مختلف، و با ارائه چارچوب‌های کمی و پیش‌بینی‌کننده برای شناسایی و ارزیابی موارد جدید بالقوه، ابزاری قدرتمند برای مطالعه بیماری‌های ریه است. مدل‌های رایانه‌ای آنچه را که درباره یک سیستم شناخته شده و یا فرضیه‌سازی شده است را برای پیش‌بینی چیزی که هنوز شناخته نشده است، استفاده می‌کنند. این مدل‌ها قادر به ترکیب انواع مختلف داده‌های تجربی با قوانین و نظریه‌های فیزیکی (مانند حرکت یا انتشار) هستند. استفاده از مدل‌های محاسباتی این امکان را می‌دهد که نتیجه سناریوهای زیستی را بدون آزمایش تجربی پیش‌بینی کرد و در نتیجه فرآیند کشف حقایق سریع و غنی می‌گردد. انواع مختلفی از ابزارهای ریاضیاتی و محاسباتی برای پیش‌بینی و شبیه‌سازی سناریوهای سیستم‌های واقعی و پیشنهاد مداخلات استفاده شده است. مدل‌های معادلات دیفرانسیل معمولی<sup>۶</sup> (ODE) برای ایجاد مدل‌های دینامیکی که میانگین برهمکنش‌های بین تعداد زیادی سلول، مولکول و یا افراد را توصیف می‌کنند، استفاده می‌شوند. ODEها معمولاً دینامیک را در یک دوره زمانی پیوسته توصیف می‌کنند و فرض می‌کنند که کل فضا همگن است و بنابراین، دینامیک فضایی را در نظر نمی‌گیرند. مدل را می‌توان با برازش داده‌های سری زمانی کالیبره کرد. انواع تکنیک‌های ریاضیاتی و محاسباتی برای مدل‌های ODE ارائه شده‌اند، از جمله تجزیه و تحلیل عدم قطعیت و حساسیت، روش‌های کنترل بهینه، تجزیه و تحلیل انشعاب، تخمین پارامتر و قابلیت شناسایی.

معادلات دیفرانسیل جزئی<sup>۷</sup> (PDEs) تغییرات پیوسته متغیرها را نسبت به زمان و مکان توصیف می‌کنند. به دلیل

<sup>۸</sup> Cellular automata

<sup>۹</sup> Agent based models

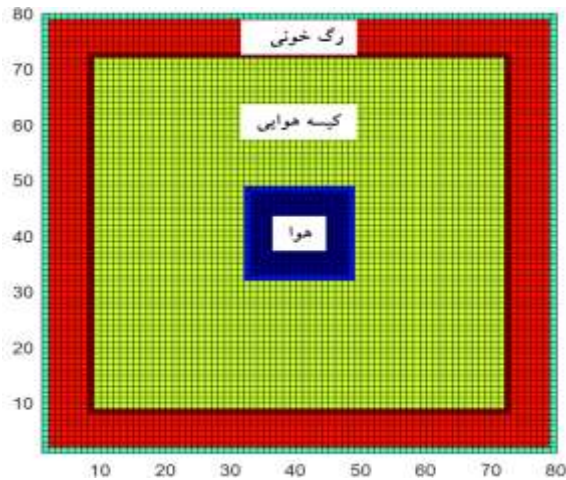
<sup>۶</sup> Ordinary differential equation

<sup>۷</sup> Partial differential equation

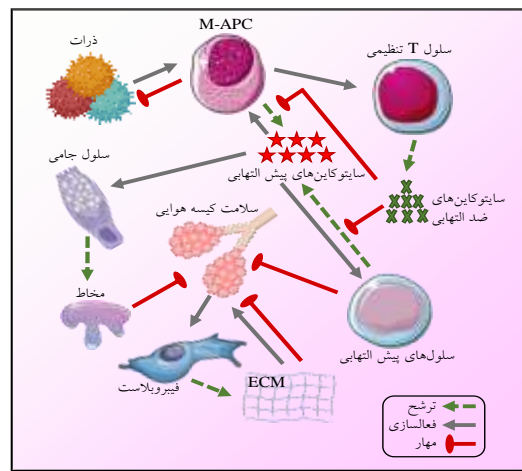
عمومی تصاویر آمفیژم ریه اعتبارسنجی شده است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مدل می‌تواند تغییرات نشانگان زیستی موجود در تصاویر را هنگام پیشرفت بیماری شبیه سازی کند.

داروهای گیاهی به دلیل پتانسیل بالا در کاهش علائم آسم در مطالعات آزمایشگاهی و بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ترکیبات سنتی و مشتق شده از گیاهان، درمان انتخابی برای اکثر (بیش از ۸۰٪) جمعیت جهان است و حدود ۲۵٪ از نسخه‌های تجویز شده در ایالات متحده حاوی حداقل یک ماده گیاهی است [۲۶، ۲۷]. از آنجایی که داروهای گیاهی عوارض جانبی کمتری دارند و نسبت به داروهای موجود ارزان‌تر هستند، تجویز داروهای گیاهی برای بیماران آسم می‌تواند به صرفه جویی در درمان کمک کند.

مکانیسم‌هایی که داروهای گیاهی توسط آن‌ها می‌توانند اثرات ضد آسم خود را اعمال کنند شامل مسیرهای مختلفی از جمله اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده ایمنی، مهار تغییر شکل راه هوایی و عادی سازی اختلالات محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال است [۲۸]. داروهای گیاهی با خواص ضد التهابی (مانند زردچوبه، جینسینگ و سیر) می‌توانند مسیرهای التهابی را با مهار مولکول‌های پیش التهابی یا تحریک پاسخ‌های ضد التهابی تعدیل کنند [۲۹]. انقباض ماهیچه صاف نایژه به باریک شدن راه هوایی در آسم کمک می‌کند. داروهای گیاهی می‌توانند با شل کردن ماهیچه‌های صاف نایژه بر این مسیر تأثیر بگذارند و به طور بالقوه انقباض نایژه را کاهش دهند.



(ب)



(الف)

شکل ۱- ساختار مدل ارائه شده. الف) بر هم کنش سلول‌های مختلف در مدل ب) محیط دو بعدی فرض شده برای مدل

نمی‌خواود). همچنین موادی مانند ذرات مهاجم، مخاط و ECM نیز در مدل حضور دارند. شکل (۱-الف) بر هم کنش عوامل مورد اشاره در مدل را نشان می‌دهد.

مدل ارائه شده در یک محیط دو بعدی با ابعاد ۸۰ در ۸۰ (۶۴۰۰ تکه) شبیه‌سازی می‌شود (شکل ۱-ب). همانطور که دیده می‌شود هر تکه در این محیط با هشت همسایه احاطه می‌شود. مشابه با [۲۲]، ما فرض می‌کنیم این محیط دو بعدی به سه زیر ناحیه تقسیم می‌شود: (۱) رگ خونی در اطراف محیط، (۲) کیسه هوایی در مجاورت رگ خونی و (۳) هوا در مرکز ناحیه. هر یک از این سه محیط توسط مرزی از محیط مجاور جدا می‌شود.

متغیرهای موجود در مدل در دو دسته عامل‌ها و غلظت‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. عامل‌ها همان سلول‌های مختلف هستند که می‌توانند در محیط دو بعدی حرکت کنند، فعال یا غیرفعال شوند، مواد مختلف ترشح کنند و در نهایت پس از مدت مشخصی بمیرند. غلظت‌ها همان مقدار مواد مختلف ترشح شده توسط عامل‌ها در هر یک از تکه‌های مدل هستند. رگ خونی محلی برای ذخیره سلول‌های مختلف است و این سلول‌ها می‌توانند از طریق دیواره رگ به کیسه هوایی نفوذ کنند. میزان نفوذ پذیری دیواره بین رگ و کیسه هوایی تابعی از میزان سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد [۲۱].

قبل از ورود ذرات مهاجم به کیسه هوایی، در هر یک از زیر ناحیه‌های رگ خونی و کیسه هوایی تعدادی مشخص از سلول‌های مختلف قرار داده می‌شود. درمان گیاهی معمولاً به صورت تزریق یا ورود از طریق ریه به بدن وارد می‌شود و همانطور که گفته شد از مسیرهایی مانند مسیرهای مربوط به کاهش التهاب و افزایش عوامل ضد التهاب اثرگذار است. در ادامه مدل ارائه شده به صورت دقیق توصیف می‌شود.

## ۲-۱- گامهای کلی شبیه‌سازی مدل

مراحل کلی برای ساخت و شبیه‌سازی مدل در شکل (۲) قابل مشاهده است. در این مدل ابتدا برخی پارامترها و مقادیر اولیه تعریف شده و سپس در یک حلقه تکرار، وضعیت تک تک متغیرهای مدل (عامل‌ها و غلظت‌ها) در تمامی تکه‌های محیط دو بعدی بروزرسانی می‌شود. با توجه به پیچیدگی قوانین مربوط به بروزرسانی این متغیرها، هر کدام از مراحل شکل ۲ با حروف (الف) تا (ر) برچسب گذاری شده و در ادامه با جزئیات شرح داده می‌شوند. همچنین برای راحتی بیشتر،

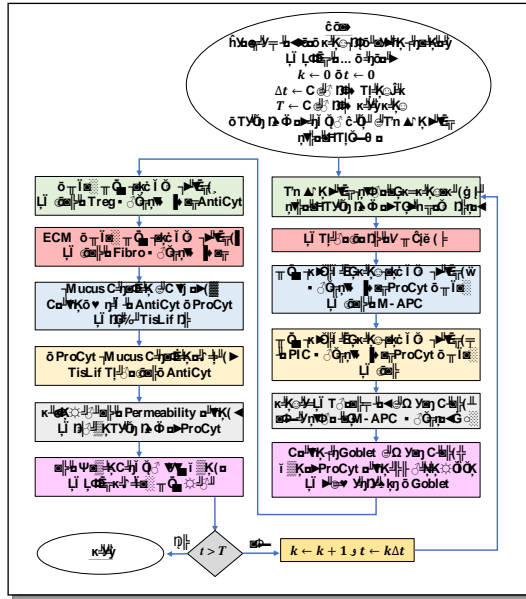
تنش اکسایشی<sup>۱</sup> به دلیل عدم تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و دفاع پاداکسندرها رخ می‌دهد و به التهاب راه هوایی و انقباض نایژه کمک می‌کند. ترکیبات گیاهی با خواص ضد اکسایشی (مانند کورکومین موجود در زردچوبه) می‌توانند با تنش اکسایشی مقابله کرده و از تشدید آسم محافظت کنند.

با توجه به مرور مدل‌های قبلی، هیچ مطالعه‌ای که به بررسی تاثیر داروهای گیاهی بر شدت علائم آسم بپردازد مشاهده نمی‌شود. همچنین با توجه به سلول‌ها و عوامل درگیر در فرآیند بهبود آسم توسط ترکیبات گیاهی، هیچ مدلی که متغیرهای مورد نیاز برای توصیف چنین فرآیندی را دارا باشد یافت نشد. همچنین با توجه به تعامل بین رگ خونی و فضای کیسه‌های هوایی و رفت و آمد سلول‌ها بین این فضاها، استفاده از یک مدل مکانی برای توصیف این سیستم ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین در این مقاله یک مدل ABM جدید ارائه می‌شود که متغیرهای اصلی موجود در سیستم اصلی را دارا بوده و می‌تواند به خوبی داده‌های اندازه‌گیری شده در مطالعات آزمایشگاهی را بازتولید کند. مدل مورد نظر می‌تواند برای درک دینامیک‌های دخیل در سیستم و همچنین بررسی شرایط اثر بخشی بهتر دارو مورد استفاده قرار گیرد.

## ۲- روش مدل‌سازی و شبیه‌سازی

چارچوب مدل ارائه شده در این مقاله بر اساس مدل‌های ارائه شده در [۲۰] و [۲۲] می‌باشد. بر اساس تعاملات سلولی و مولکولی ارائه شده در بخش مقدمه، چند نوع سلول و مولکول برای مدل‌سازی سیستم مورد نظر انتخاب شدند. مشابه با رویکردی که در [۲۰] اتخاذ شده، ما گروهی از سلول‌ها و یا مولکول‌ها را که نقشی نزدیک به هم دارند در یک دسته قرار داده و برای آن‌ها یک نام در نظر می‌گیریم. بر این اساس، ما سلول‌های ماست و سلول‌های عرضه کننده آنتیژن را در یک دسته قرار داده و همه را سلول M-APC می‌نامیم (سلول‌های آغازگر پاسخ ایمنی). همچنین ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها، سلول‌های Th2 و ماکروفاژها را در دسته سلول‌های پیش التهابی قرار می‌دهیم. تمامی سایتوکاین‌های پیش التهابی را در یک دسته و همه سایتوکاین‌های ضد التهابی را در یک گروه قرار می‌دهیم. دیگر سلول‌های موجود در مدل عبارت‌اند از سلول‌های T تنظیمی، سلول‌های جامی و فیبروبلاست‌ها (آخرش فعل

<sup>1</sup> Oxidative stress



شکل ۲- گام‌های کلی برای شبیه‌سازی مدل ارائه شده

جدول ۱- توصیف و نماد متغیرهای استفاده شده در مدل

نام متغیر	نماد	واحد
مجموعه سلول‌های ماست و عرضه‌کننده آنتیژن	M-APC	سلول
سلول‌های پیش‌تهابی	PIC	سلول
تنظیمی T سلول‌های	Treg	سلول
سایتوکاین پیش‌تهابی	ProCyt	بدون واحد
سایتوکاین ضد‌تهابی	AntiCyt	بدون واحد
ذرات مهاجم	Part	تعداد
فیبروبلاست‌ها	Fibro	سلول
ماتریس خارج سلولی	ECM	بدون واحد
سلول جامی	Goblet	سلول
مخاط	Mucus	بدون واحد
غلظت داروی تزریقی	$V(t)$	بدون واحد
گذردهی مرز بین رگ خونی و کیسه هوایی	Permeability	بدون واحد
سلامت بافت کیسه هوایی	TisLif	%

ت) **بروزرسانی PIC**: ابتدا تابع عمر، طول فعالیت و حداقل تعداد برای این سلول‌ها اجرا می‌شود. جهت حرکت بر اساس تابع حرکت با ورودی ماتریس ProCyt تعیین می‌شود. سلول فعال شده با رابطه (۳) ProCyt تکه خود و هشت تکه همسایه را افزایش می‌دهد. در این رابطه پارامتر  $ProCytActive$  میزان ترشح ProCyt توسط PIC فعال

متغیرهای مدل نامگذاری شده‌اند (جدول ۱). روابط (۱) تا (۱۴) در جدول ۲ معادلات مربوط به بروزرسانی متغیرها را نشان می‌دهند که به مرور توضیح داده خواهند شد. لازم به ذکر است هر ۳۰ گام زمانی از شبیه‌سازی مدل معادل با یک روز می‌باشد [۲۲].

**الف) ورود ذرات مهاجم به ریه**: در این مرحله اگر متغیر زمان ( $t$ ) به لحظه مشخص شده برای ورود ذرات مهاجم به ریه رسیده باشد، تعداد ۸۵ تکه (با توجه به [۲۲]) از ناحیه کیسه هوایی به شکل تصادفی انتخاب شده و در هر کدام، یک ذره مهاجم قرار داده می‌شود.

**ب) بروزرسانی غلظت  $V$** : ما فقط دینامیک زمانی برای غلظت دارو در نظر می‌گیریم و غلظت دارو را در همه مکان‌ها  $V(k)$  به شکل رابطه (۱) است، که در آن پارامتر  $\gamma$  نرخ حذف دارو از محیط است و  $\delta(k - k_{17})$  تابع نمونه واحد است که در لحظات تزریق دارو ( $k = k_{17}$ ) مقدار ۱ داشته و در سایر زمان‌ها صفر است.

**پ) بروزرسانی M-APC**: ابتدا تابع عمر، طول فعالیت و حداقل تعداد برای این سلول‌ها اجرا می‌شود (این تابع در ادامه توضیح داده شده است). جهت حرکت بر اساس تابع حرکت با ورودی ماتریس ذرات تعیین می‌شود (تابع حرکت در ادامه توضیح داده خواهد شد). اگر این سلول در تکه‌ای باشد که ذره مهاجم در آن نیست، در صورتی که غلظت ProCyt آن از مقداری بیشتر باشد، فعال می‌شود. همچنین اگر در تکه‌ای باشد که ذره مهاجم در آن هست، فعال می‌شود، همانجا می‌ماند و حرکت نمی‌کند تا ذره مهاجم از بین برود [۲۲]. از بین رفتن ذره مهاجم نیاز به ماندن سلول M-APC برای ۱۰ دوره زمانی را دارد [۲۲]. سلول فعال شده با رابطه (۲) ProCyt تکه خود و هشت تکه همسایه را افزایش می‌دهد. در این رابطه،  $AgeEffPro$  پارامتری است که میزان تحریک ProCyt توسط ذرات مهاجم وارد شده به ریه را مدل می‌کند. این مقدار برای یک ریه آسمی و یک ریه سالم متفاوت است. پارامتر  $AntiInhibitPro$  در این رابطه میزان مهار ProCyt توسط AntiCyt را مدل می‌کند. همچنین پارامتر  $VacOnPro$  میزان تاثیر دارو بر ProCyt را تعیین می‌کند. از آنجا که APCها حتی از رگ خونی نیز می‌توانند از طریق زوائد خود محیط کیسه هوایی را پایش کنند، رفت و آمد این گروه از رگ خونی به کیسه هوایی آزادانه در نظر گرفته شده است.

حداقل تعداد برای این سلول‌ها اجرا می‌شود. جهت حرکت بر اساس تابع حرکت با ورودی ماتریس ( $TisLif - 100$ ) \* 20 تعیین می‌شود. اگر این سلول‌ها در ناحیه فعال باشند، با رابطه (۱۰) در محل خودشان و هشت همسایه خود ECM را اضافه می‌کنند. در این رابطه پارامتر  $ECMRel$  مقدار ECM آزاد شده در هر گام توسط این سلول‌ها است. همچنین پارامتر  $VacOnECM$  میزان تاثیر دارو بر تولید ECM توسط Fibro را مدل می‌کند.

**(خ) حذف تدریجی غلظت‌ها از محیط:** در این مرحله چهار غلظت  $Mucus$ ،  $ProCyt$  و  $AntiCyt$  و  $TisLif$  را در عددی ضرب می‌کنیم (رابطه (۱۱)) که این عدد برای  $TisLif$  مقداری بیشتر از یک و برای سه متغیر دیگر مقداری کمتر از یک است که منجر به افزایش کوچکی در  $TisLif$  (بهبود صدمه به بافت) و کاهش در سه متغیر دیگر می‌شود (حذف تدریجی مواد) [۲۲].

**(د) انتشار غلظت‌ها:** برای منتشر کردن متغیرهای  $Mucus$ ،  $ProCyt$  و  $AntiCyt$ ، درصدی از غلظت هر تکه آن‌ها را حذف کرده و مقدار حذف شده را به طور مساوی میان هشت همسایه آن تکه پخش می‌کنیم [۲۲]. همچنین تاثیر متغیرهای  $Mucus$  و  $ECM$  بر متغیر  $TisLif$  را با رابطه (۱۲) اعمال می‌کنیم. تابع  $tansig()$  در این رابطه نقش دوگانه فیروبلاست‌ها را در آسم مدل می‌کند. آن‌ها از طرفی در ترمیم و نگهداری بافت نقش دارند، و از طرف دیگر می‌توانند با ترشح سایتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی که سلول‌های ایمنی را جذب می‌کنند و التهاب را تقویت می‌کنند، به تغییرات ساختاری در بافت ریه مثل ضخیم شدن دیواره‌های راه هوایی، افزایش تولید مخاط و هیپرتروفی عضلات صاف نیز منجر شوند [۳۱]. پارامتر  $MucOnTisLif$  در این رابطه تاثیر  $Mucus$  بر  $TisLif$  را توصیف می‌کند. پارامتر  $ECMonTisLif$  مدل کننده قدرت تاثیر  $ECM$  بر  $TisLif$  است. همچنین پارامتر  $ECMThresh$  نشان دهنده مقدار آستانه  $ECM$  است که مقادیر کمتر از آن برای سلامت ریه مفید و مقادیر بزرگتر از آن تاثیر منفی بر سلامت ریه دارد.

**(ذ) بروزرسانی Permeability:** احتمال عبور سلول‌ها از مرز بین رگ خونی و کیسه هوایی توسط رابطه (۱۳) محاسبه می‌شود. در این رابطه پارامتر  $PermBase$  مقدار پایه‌ای احتمال گذر ذرات مهاجم از مرز را نشان می‌دهد.

در هر گام زمانی است. پارامتر  $AntiInhibitPro$  میزان مهار ترشح  $ProCyt$  توسط  $AntiCyt$  را مدل می‌کند که در مقداری تصادفی ضرب می‌شود. همچنین پارامتر  $VacOnPro$  میزان تاثیر دارو بر  $ProCyt$  را تعیین می‌کند. سلول  $PIC$  فعال شده، با رابطه (۴) مقدار  $TisLif$  را کاهش می‌دهد. پارامتر  $PICTisLifAct$  در این رابطه میزان کاهش  $TisLif$  توسط  $ProCyt$  در هر گام زمانی را مدل می‌کند. تابع  $logsig()$  که در این رابطه استفاده شده افزایش ناگهانی تاثیر  $ProCyt$  بر  $TisLif$  را که در داده‌های تجربی دیده می‌شود مدل می‌کند. بر این اساس، اگر میزان متوسط  $ProCyt$  در محیط از یک مقدار آستانه ( $ProCytThresh$ ) بیشتر شود، کاهش چشمگیری در  $TisLif$  رخ می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که آستانه‌ای وجود دارد که فراتر از آن التهاب می‌تواند آسیب قابل توجهی به بافت ریه وارد کند [۳۰].

هر  $PIC$  تنها برای یک دوره می‌تواند فعال باشد و در انتهای این دوره خواهد مرد [۲۲]. همچنین  $PIC$  غیرفعال یک مقدار پایه از  $ProCyt$  ترشح کرده و به مقدار پایه‌ای  $TisLif$  را کاهش می‌دهد (روابط (۵) و (۶)).

**(ث) ذرات مهاجم:** هر یک از  $Part$ ‌ها زمانی حذف می‌شوند که برای دوره مشخصی (۱۰ گام زمانی [۲۲]) یک  $M-APC$  را در تکه مربوط به خود داشته باشند.

**(ج) بروزرسانی Goblet‌ها:** برای هر یک از  $Goblet$ ‌ها، مطابق با رابطه (۷)، مقداری مخاط متناسب با مقدار  $ProCyt$  در محل  $Goblet$  و هشت همسایه‌اش آزاد می‌شود. پارامتر  $MucRel$  در این رابطه مقدار مخاط آزاد شده بر اثر  $ProCyt$  در هر گام زمانی را مدل می‌کند. این سلول‌ها حرکت نمی‌کنند، نمی‌میرند و اضافه نمی‌شوند.

**(چ) بروزرسانی Treg:** ابتدا تابع عمر، طول فعالیت و حداقل تعداد برای این سلول‌ها اجرا می‌شود. جهت حرکت بر اساس تابع حرکت با ورودی ماتریس  $ProCyt$  تعیین می‌شود. سلول فعال شده با رابطه (۸)  $AntiCyt$  تکه خود را افزایش می‌دهد. پارامتر  $AgeEffAnti$  در این رابطه میزان تحریک  $AntiCyt$  توسط ذرات مهاجم وارد شده به ریه را مدل می‌کند. همچنین پارامتر  $VacOnAnti$  میزان تاثیر دارو بر  $AntiCyt$  را نشان می‌دهد. سلول  $Treg$  غیرفعال طبق رابطه (۹) یک مقدار پایه از  $AntiCyt$  ترشح می‌کند.

**(ح) بروزرسانی Fibro:** ابتدا تابع عمر، طول فعالیت و

جهت مستقیم، چپ یا راست توسط رابطه‌های (۱۴) تعیین می‌شود (چپ و راست و مستقیم در این رابطه، نسبت به جهت حرکت گام قبلی است). اگر مجموع این ارزش‌ها از یک بزرگتر باشد سلول فعالسازی می‌شود و در جهتی حرکت می‌کند که بیشترین ارزش را داشته (مستقیم، ۴۵ درجه به چپ یا ۴۵ درجه به راست). در غیر اینصورت حالت آن تغییر نمی‌کند و یک جهت تصادفی برای آن تعیین می‌شود.

**تابع بروزرسانی مکان:** این تابع، مکان فعلی سلول، جهت حرکت آن، محل مرزها و میزان Permeability را گرفته و مکان جدید سلول را تعیین می‌کند. تعیین مکان جدید از روی جهت حرکت به راحتی انجام می‌شود، فقط باید بررسی شود که مکان جدید روی مرزها قرار نگیرد. در صورتی که مکان جدید روی مرز میان خون و کیسه هوایی باشد، یک عدد تصادفی بین صفر تا یک تولید شده و در صورتی که از مقدار Permeability در آن گام زمانی کمتر باشد، اجازه عبور از مرز داده می‌شود. در غیر این صورت، یک جهت تصادفی جدید برای سلول در نظر گرفته می‌شود.

پارامتر *PermCoeff* که در متوسط ProCyt در کل ریه ضرب شده، تعیین کننده تاثیر التهاب بر گذردهی بافت اپیتلیال مرزی است.

**ر) تعیین محل جدید هر سلول:** محل جدید سلول‌های متحرک بر اساس جهت حرکتی که برای هر کدام تعیین شده و توسط تابع بروزرسانی مکان (بعدا توضیح داده می‌شود) انجام می‌شود.

**تابع عمر، طول فعالیت و حداقل تعداد:** در این تابع ابتدا یک واحد از طول عمر و دوره فعال بودن سلول‌ها کم می‌شود. سلول‌هایی که عمرشان تمام شده حذف می‌شوند. سپس در صورتی که تعداد سلول‌های موجود در خون از یک مقدار پایه کمتر باشد، سلول‌های جدید تا رسیدن به مقدار پایه به آن‌ها اضافه می‌شود.

**تابع حرکت:** این تابع جهت حرکت گام قبلی سلول و همچنین یک ماتریس ۳ در ۳ (با نام فرضی *Mat*) را که در واقع سلول مورد نظر در مرکز آن قرار دارد به عنوان ورودی می‌گیرد و قرار است جهت حرکت سلول به سمت یکی از هشت همسایه‌اش را مشخص کند. ابتدا ارزش حرکت در

جدول ۲- روابط مربوط به بروزرسانی متغیرهای مختلف مدل در گام  $k$  ام شبیه‌سازی و در هر مکان دلخواه از فضای دو بعدی مدل. برای پرهیز از پیچیدگی، متغیر مکان در روابط مشخص نشده است. برای تشخیص بهتر، پارامترهای مدل برجسته نمایش داده شده‌اند

شماره	متغیر/بخش	رابطه
(۱)	دارو	$V(k+1) = V(k) - \gamma V(k) + \delta(k - k_p)$
(۲)	M-APC	$ProCyt(k+1) = ProCyt(k) + AgEffPro * MProCyt - AntiInhibitPro * rand(AntiCyt(k)) - VacOnPro * V(k)$
(۳)	PIC	$ProCyt(k+1) = ProCyt(k) + ProCytActive - AntiInhibitPro * rand(AntiCyt(k)) - VacOnPro * V(k)$
(۴)	PIC	$TisLif(k+1) = TisLif(k) - PICTisLifAct * logsig(ProCyt - ProCytThresh)$
(۵)	PIC	$ProCyt(k+1) = ProCyt(k) + rand * ProCytBase$
(۶)	PIC	$TisLif(k+1) = TisLif(k) - PICTisLifBase$
(۷)	Goblet	$Mucus(k+1) = Mucus(k) + MucRel * ProCyt(k)$
(۸)	Treg	$AntiCyt(k+1) = AntiCyt(k) + AgEffAnti * AntiCytActive + VacOnAnti * V(k)$
(۹)	Treg	$AntiCyt(k+1) = AntiCyt(k) + AntiCytBase + VacOnAnti * V(k)$
(۱۰)	Fibro	$ECM(k+1) = ECM(k) + ECMRel - VacOnECM * V(k)$
(۱۱)	غلظت‌ها	$X(k+1) = \lambda_X X(k), X \in \{ProCyt, AntiCyt, Mucus, TisLif\}$
(۱۲)	TisLif	$TisLif(k+1) = TisLif(k) - MucOnTisLif * Mucus(k) + ECMOnTisLif * tansig(ECMThresh - ECM(k))$
(۱۳)	Permeability	$Permeability(k) = PermBase + PermCoeff * ProCyt$
(۱۴)	تابع حرکت	$W_{Left} = rand * Mat(Left)$ $W_{Right} = rand * Mat(Right)$ $W_{Straight} = rand * Mat(Straight)$

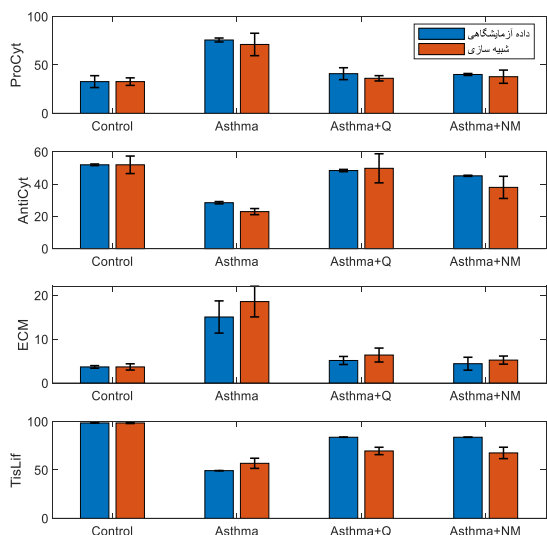
## ۲-۲- داده‌های تجربی

داده‌های تجربی این مقاله از دو مطالعه [۳۲] و [۳۳] گرفته شده است. در این مطالعات که به بررسی تاثیرات درمانی ترکیبات گیاهی بر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (با سن هشت هفته) مبتلا به آسم پرداخته‌اند، موش‌های گروه آسم در روزهای ۱ و ۷ مقداری ovalbumin دریافت می‌کنند که آن‌ها را نسبت به این ماده حساس می‌کند. از روز ۱۴ به بعد برای چهار هفته (تا روز ۴۲) این موش‌ها به همراه موش‌های گروه کنترل (قبلا ovalbumin دریافت نکرده‌اند) یک روز در میان برای ۳۰ دقیقه به صورت تنفسی و توسط نبولایزر ovalbumin دریافت می‌کنند. این روش مدلی برای آسم آلرژیک است، زیرا ovalbumin به عنوان یک حساسیت‌زا عمل می‌کند. از روز ۴۲ تا ۵۰ موش‌های دارای آسم می‌توانند با ترکیبات گیاهی مختلف مورد درمان قرار گیرند. در روز ۵۰ ریه موش‌ها خارج می‌شود و میزان ترکیبات مختلفی که در شدت آسم اهمیت دارد، مثل سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی در ریه و همچنین درصد سلامت بافت ریه در آن‌ها اندازه‌گیری می‌شود.

ماده گیاهی مورد استفاده در [۳۲] برای درمان آسم کوئرستین<sup>۱</sup> است که یک رنگدانه‌ی طبیعی است که در میوه‌ها و سبزیجات مختلف یافت می‌شود. همچنین ترکیب گیاهی استفاده شده در [۳۳] میرتنول<sup>۲</sup> است که از گیاه مورد<sup>۳</sup> مشتق می‌شود. بنابراین در این مطالعه چهار گروه موش در نظر گرفته می‌شود: (۱) گروه کنترل (Control)، که هیچ مداخله‌ای در آن‌ها صورت نمی‌گیرد، (۲) گروه آسم (Asthma) که موش‌های دارای آسم بدون هیچ درمانی هستند، (۳) گروه Asthma+Q که موش‌های دارای آسم درمان شده با کوئرستین هستند و (۴) گروه Asthma+NM که موش‌های دارای آسم درمان شده با میرتنول هستند.

## ۲-۳- شرایط اولیه و پارامترهای مدل

بسیاری از شرایط اولیه و پارامترهای مدل ارائه شده از مطالعه [۲۲] گرفته شده است؛ برای مثال تعداد سلول‌های مختلف در خون و کیسه هوایی و برخی پارامترهای مربوط به تاثیر عوامل سیستم ایمنی بر روی یکدیگر (فعل نمی‌خواود؟). سایر پارامترهای مدل به نحوی انتخاب شده‌اند که خروجی‌های مدل با مقادیر تجربی همخوانی داشته باشند. گام زمانی در



شکل ۳- مقایسه داده‌های آزمایشگاهی و خروجی‌های مدل در چهار گروه مورد مطالعه. داده‌ها میانگین  $\pm$  انحراف معیار را نشان می‌دهند

این مدل به نحوی است که هر ۳۰ گام زمانی معادل با یک روز می‌گردد. همچنین برای داشتن وضوح مکانی بیشتر نسبت به مدل [۲۲]، ابعاد فضای دو بعدی مورد نظر از ۵۰ در ۵۰ به ۸۰ در ۸۰ افزایش داده شده است. جدول ۳ در انتهای مقاله مقدار عددی پارامترها را فهرست کرده است. القای آسم در شبیه‌سازی‌ها با تغییر در دو پارامتر *AgEffPro* و *AgEffAnti* انجام می‌شود. این دو پارامتر میزان تحریک سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی توسط ذرات مهاجم ورودی را تعیین می‌کنند. از آنجا که القای آسم در موش‌های آزمایشگاهی ۱۴ روز زمان برده است، ما روز صفر شبیه‌سازی‌ها را روز ۱۴ در نظر می‌گیریم. همچنین از آنجا که مدل ارائه شده ماهیتی تصادفی دارد، تمامی نتایج (مگر خلاف آن گفته شود) حاصل متوسط‌گیری بر روی ۱۰ شبیه‌سازی مجزا است.

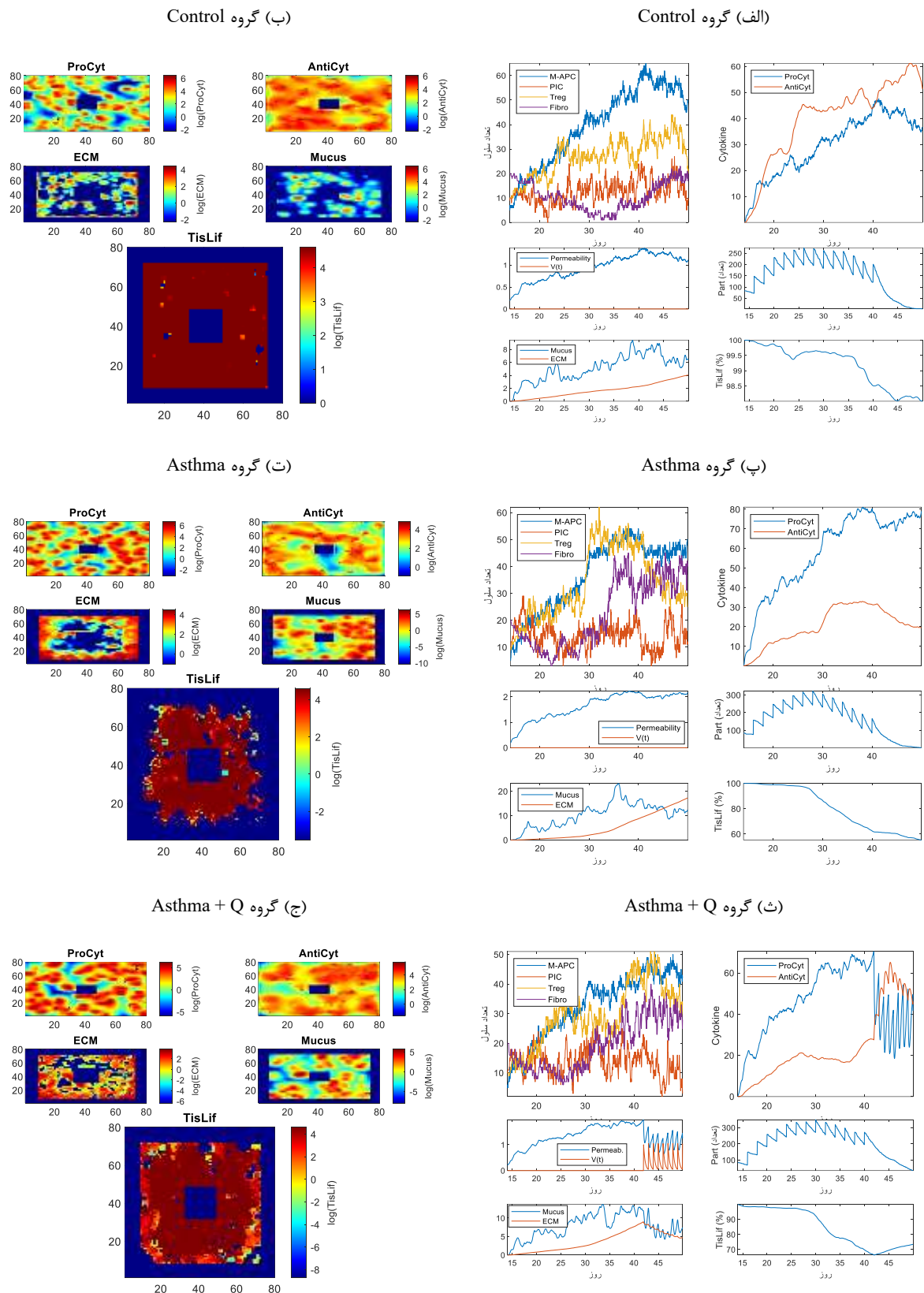
## ۳- نتایج و بحث

شکل (۳) نتایج حاصل از شبیه‌سازی مدل در گروه‌های مختلف را با داده‌های آزمایشگاهی [۳۲] و [۳۳] مقایسه می‌کند. در این شکل داده‌های آزمایشگاهی مربوط به هر متغیر توسط خروجی مدل در گروه کنترل نرمال‌سازی شده است. همانطور که مشاهده می‌شود انطباق قابل قبولی بین خروجی‌های مدل و داده‌های آزمایشگاهی وجود دارد.

<sup>3</sup> Myrtus communis

<sup>1</sup> Quercetin

<sup>2</sup> Myrtenol

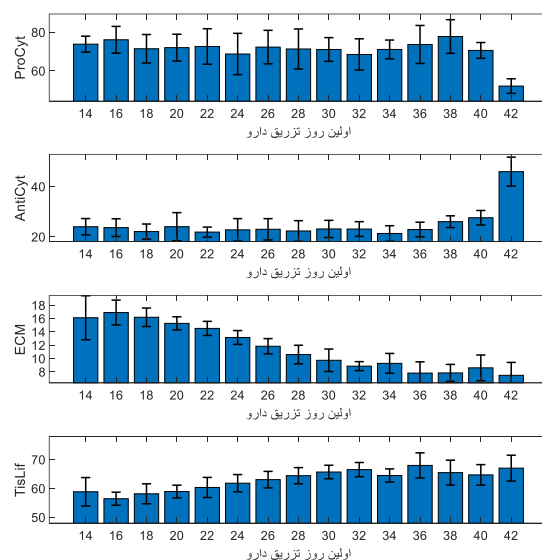


شکل ۴- نتایج یک بار شبیه‌سازی گروه‌های مختلف. تغییرات متغیرهای گروه‌های الف (Control، ب) Asthma، و ث (Asthma + Q) در طول زمان (متوسط یا مجموع). مقدار متغیرهای غلظتی گروه‌های ب (Control، ت) Asthma و ج (Asthma + Q) در پایان شبیه‌سازی

درمانی است که قبلاً آزمایش نشده‌اند. برای مثال در استراتژی درمانی که در داده‌های آزمایشگاهی مورد استفاده در این مطالعه اعمال شده است، تزریق دارو در هشت روز آخر آزمایش و بعد از عرضه ذرات مهاجم به ریه صورت گرفته است. حال این سوال ایجاد می‌شود که آیا اگر درمان در حین عرضه ذرات مهاجم صورت می‌گرفت نتیجه بهتری حاصل نمی‌شد؟ برای بررسی این موضوع، شکل (۵) اثر تغییر در اولین روز تزریق دارو بر متغیرهای مدل را بررسی می‌کند (طول دوره درمان همواره ثابت و برابر با هشت روز است). همانطور که در شکل (۵) دیده می‌شود، شروع تزریق دارو از روز ۳۶ به بعد تاثیر تقریباً مشابهی بر سلامت بافت و میزان ECM داشته، هر چند که این تاثیر بر متغیرهای ProCyt و AntiCyt متفاوت بوده و شروع تزریق در روز ۴۲ نتیجه بهتری برای این دو متغیر داشته (کمترین ProCyt و بیشترین AntiCyt). تاثیر کم دارو در روزهای ابتدایی می‌تواند به دلیل کوتاه مدت بودن اثر داروی تزریقی در مدل باشد. با توجه به نمودار متغیر  $V(t)$  در شکل (۴-ث)، مدل نشان می‌دهد که غلظت دارو در بدن حدوداً یک روز بعد از تزریق به صفر می‌رسد. در مطالعات آزمایشگاهی نیمه عمر کوئرستین در بدن انسان به طور معمول بین ۱۱ تا ۲۸ ساعت گزارش شده است و برخی از مطالعات نیمه عمر حذف نهایی آن را حدود ۱۱ ساعت گزارش کرده‌اند [۳۶-۳۴]. شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهند که بعد از اتمام تزریق دارو در روزهای ابتدایی، ورود ذرات مهاجم به ریه دوباره واکنش سیستم ایمنی را در پی داشته و باعث بروز التهاب و صدمه به بافت شده است.

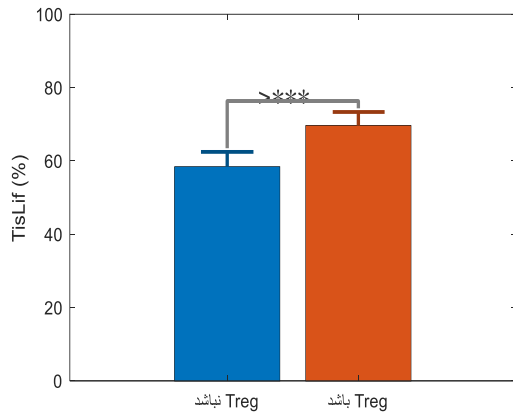
سه رویکرد کلیدی در کنترل شدت آسم عبارتند از: (۱) کاهش التهاب راه هوایی، (۲) کاهش تولید و ترشح مخاط، و (۳) کاهش فرآیندهای بازسازی راه هوایی مانند رسوب بیش از حد ECM [۳۷-۳۹]. برای بررسی اهمیت این سه مسیر در مدل، شکل (۶) سهم مسیرهای مربوط به PICهای فعال، PICهای غیرفعال، Mucus و ECM در کاهش سلامت بافت را نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود سهم PICهای فعال شده در کاهش سلامت بافت از دیگر مسیرها بیشتر است. این نتیجه با این حقیقت که در مراحل اولیه آسم، فعال شدن سلول‌های ایمنی و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی ممکن است برجسته تر از ECM باشد مطابقت دارد [۴۰]. در مراحل بعدی، احتمالاً نقش فیبروبلاست‌ها در تولید ECM و تغییر شکل راه هوایی مهم‌تر است [۳۱]. در

در شکل (۴) قسمت‌های الف و ب نتیجه یکبار شبیه‌سازی مدل برای گروه Control و قسمت‌های پ و ت نتیجه را برای گروه Asthma نشان می‌دهد. با مقایسه قسمت‌های الف و پ دیده می‌شود، در گروه کنترل ورود ذرات مهاجم به محیط ریه باعث تحریک قابل توجه ProCyt نشده و برعکس AntiCyt را به شدت تحریک کرده است که این در گروه Asthma برعکس بوده است. التهاب زیاد در گروه Asthma باعث بزرگ شدن متغیر Permeability شده و سلول‌های زیادی به محیط کیسه هوایی وارد شده‌اند. میزان متغیرهای ECM و Mucus نیز در گروه آسم بیشتر است و در نتیجه در نهایت صدمه زیادی به بافت ریه وارد شده است. مقایسه قسمت‌های ب و ت این شکل نیز نشان می‌دهد در گروه Asthma وجود التهاب زیاد و در نتیجه ترشح ECM و Mucus زیاد باعث صدمه زیادی به بافت شده است. برای بررسی اینکه دارو چطور می‌تواند علائم آسم را کاهش دهد، شکل (۴) قسمت‌های ث و ج مقادیر متغیرهای مختلف را در شبیه‌سازی گروه Asthma+Q نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود تزریق دارو از روز ۴۲ الی ۵۰ باعث شده ProCyt کاهش و AntiCyt افزایش یابد که این صدمه به بافت را نسبت به گروه Asthma به شدت کاهش داده است. در این گروه در روزهای پایانی کاهش چشمگیری در متغیرهای ECM و Mucus رخ داده و در نتیجه بهبود نسبی در پارامتر TisLif در این زمان‌ها اتفاق افتاده است.



شکل ۵- اثر تغییر در اولین روز تزریق دارو بر میزان نهایی متغیرهای ProCyt, AntiCyt, ECM و TisLif

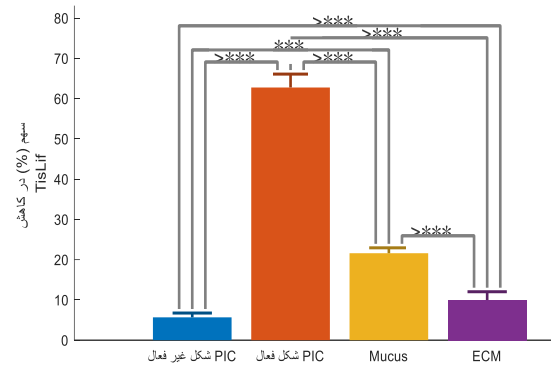
یکی از کاربردهای مدل‌های زیستی، آزمودن نتایج الگوهایی



شکل ۷- شبیه‌سازی تاثیر حضور مسیره‌های ضد التهاب بر سلامت بافت ریه. نماد \*\*\* نشان دهنده معنی‌دار بودن تفاوت دو گروه است ( $p < 0.001$ )

تحلیل حساسیت سراسری<sup>۱۴</sup> روشی است که برای تجزیه و تحلیل تأثیر پارامترها در مدل‌ها و شبیه‌سازی‌های ریاضی استفاده می‌شود. این تحلیل در درک اینکه چگونه تغییرات در پارامترهای مدل بر خروجی‌های مدل تأثیر می‌گذارد مفید است. شکل (۸- الف) نتیجه تحلیل حساسیت سراسری مدل را نشان می‌دهد. برای مشاهده جزئیات مربوط به این تحلیل به [۴۴] مراجعه کنید. به طور خلاصه، به  $N = 500$  بردار پارامتر (برداری که مولفه‌های آن پارامترهای مدل هستند) به صورت تصادفی تولید شده و برای هر یک از این  $N$  بردار، یک بار شبیه‌سازی انجام شده و خروجی محاسبه می‌شود. سپس ارتباط (وابستگی) کمی بین هر  $N$  مقدار تصادفی تولید شده برای هر پارامتر و خروجی این شبیه‌سازی محاسبه شده ( $PRCC^{15}$ ) و به عنوان حساسیت مدل به آن پارامتر در نظر گرفته می‌شود. در این تحلیل خروجی مورد نظر برای تحلیل حساسیت مقدار پارامتر TisLif در انتهای شبیه‌سازی مربوط به گروه Asthma+Q است. همچنین در قسمت‌های ب و ج شکل (۸)، نمودار پراکندگی ۵۰۰ خروجی رتبه بندی شده بر حسب ۵۰۰ مقدار تولید شده برای دو پارامتر حساس‌تر مدل، به عنوان نمونه رسم شده است. رتبه بندی هر متغیر به این صورت است که به هر یک از ۵۰۰ مقدار آن متغیر، عددی بین ۱ تا ۵۰۰، بر اساس بزرگی آن مقدار نسبت می‌دهیم.

[۴۱] اشاره شده که مکانیسم اصلی اثر در ترکیبات گیاهی مورد استفاده برای آسم، فعالیت ضد عفونی آن‌ها است. با این وجود، سایر مکانیسم‌های مهم ضد آسم شامل فعالیت‌های آنتی اکسیدانی، آنتی هیستامینی و ضد حساسیت، مهار تغییر شکل راه هوایی و شل شدن عضلات صاف نای است.



شکل ۶- سهم چهار مسیر مربوط به PICهای فعال، PICهای غیرفعال، Mucus و ECM در کاهش سلامت بافت در مدل. نماد \*\*\* نشان دهنده معنی‌دار بودن تفاوت دو گروه است ( $p < 0.001$ )

همانطور که قبلاً اشاره شد، مکانیسم‌های ضد التهاب در سیستم ایمنی اهمیت زیادی در سلامت بافت و فروکش پاسخ ایمنی بعد از حذف عامل مهاجم را دارند. برای مثال اینترلوکین ۱۰ (IL-10) یک سایتوکین با مکانیسم‌های ضد التهابی قوی است که نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی و کاهش التهاب در آسم دارد [۴۲]. این سایتوکین با مهار فعال شدن مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، تولید بسیاری از سایتوکاین‌های پیش التهابی را سرکوب می‌کند. همچنین باعث کاهش توانایی سلول‌های T برای پاسخ به آنتی‌ژن‌ها می‌شود [۴۳]. برای بررسی اثر این عوامل ضد التهابی در مدل، شکل (۷) نتیجه شبیه‌سازی تاثیر حضور یا عدم حضور این عوامل بر سلامت بافت را نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود، با حذف عملکرد Treg (که نماینده سلول‌های ضد التهابی در مدل است) سلامت بافت ریه به میزان قابل توجهی افت پیدا کرده است. بنابراین مدل ارائه شده نیز به درستی نقش مهم عوامل ضد التهابی در حفظ سلامت بافت را نشان می‌دهد.

<sup>15</sup> Partial rank correlation coefficients

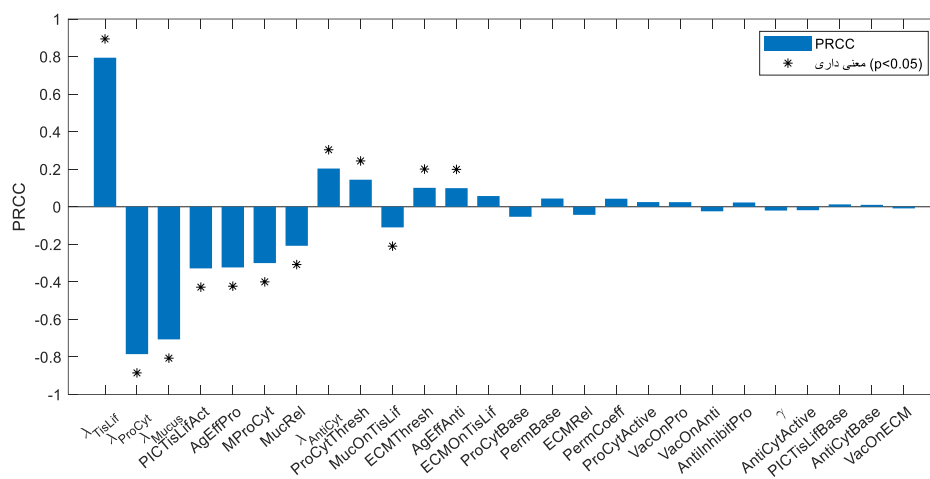
<sup>14</sup> Global sensitivity analysis

و در نتیجه عوامل التهابی در محیط افزایش یافته و باعث صدمه بیشتر به بافت می‌شود. در مورد پارامتر مهم بعدی یعنی  $\lambda_{Mucus}$  که مربوط به حذف Mucus از محیط است نیز می‌توان استدلال مشابهی را بیان کرد. پارامتر مهم بعدی  $PicTisLifAct$  است که میزان کاهش TisLif توسط PIC فعال را مدل می‌کند و هرچه مقدار آن بزرگتر باشد نشان دهنده تاثیر منفی بزرگتر سلول پیش التهابی بر سلامت بافت ریه است. همچنین این تحلیل نشان می‌دهد پارامتر  $AgEffPro$  که تاثیر ذرات مهاجم بر فعالسازی التهاب را مدل می‌کنند، بسیار مهم و تاثیرگذار است. در واقع این همان پارامتری است (به همراه پارامتر  $AgEffAnti$ ) که یک فرد سالم را از فرد دارای آسم متمایز می‌کند و تحلیل حساسیت به درستی تشخیص داده که تاثیر مهمی بر سلامت ریه دارد.

همانطور که در این دو شکل دیده می‌شود، ارتباط خطی شدیدی بین تغییرات دو پارامتر حساس‌تر و خروجی مدل وجود دارد.

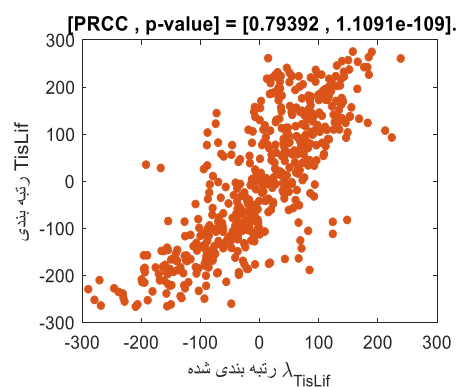
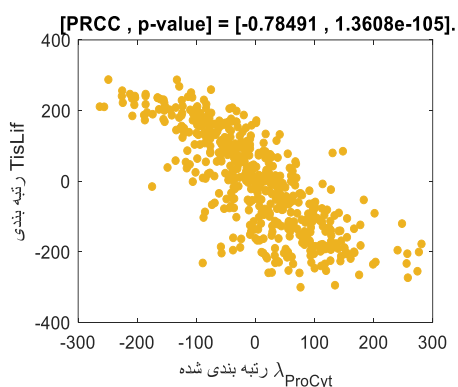
همانطور که در شکل (۸-الف) دیده می‌شود مهمترین پارامترها در این تحلیل پارامترهای مربوط به حذف متغیرهای غلظت از محیط هستند. مطابق انتظار، پارامتر  $\lambda_{TisLif}$  که نرخ بهبود ریه در هر گام می‌باشد، مهمترین پارامتر در مدل است. بزرگ شدن این پارامتر باعث می‌شود ریه در هر گام شبیه‌سازی به مقدار زیادی بهبود یابد و در نتیجه در انتها متغیر TisLif مقدار بزرگی خواهد داشت. پارامتر مهم بعدی  $\lambda_{ProCyt}$  است که مربوط به حذف ProCyt از محیط است. مطابق انتظار، با زیاد شدن مقدار این پارامتر، حذف ProCyt از محیط دیرتر صورت می‌گیرد

(الف)

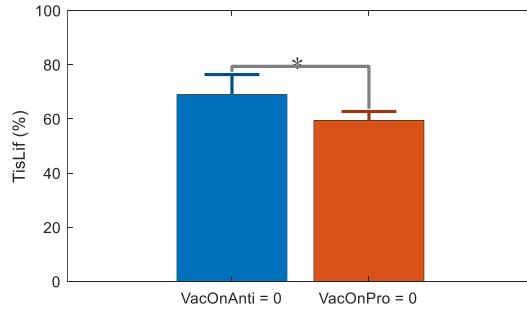


(ج)

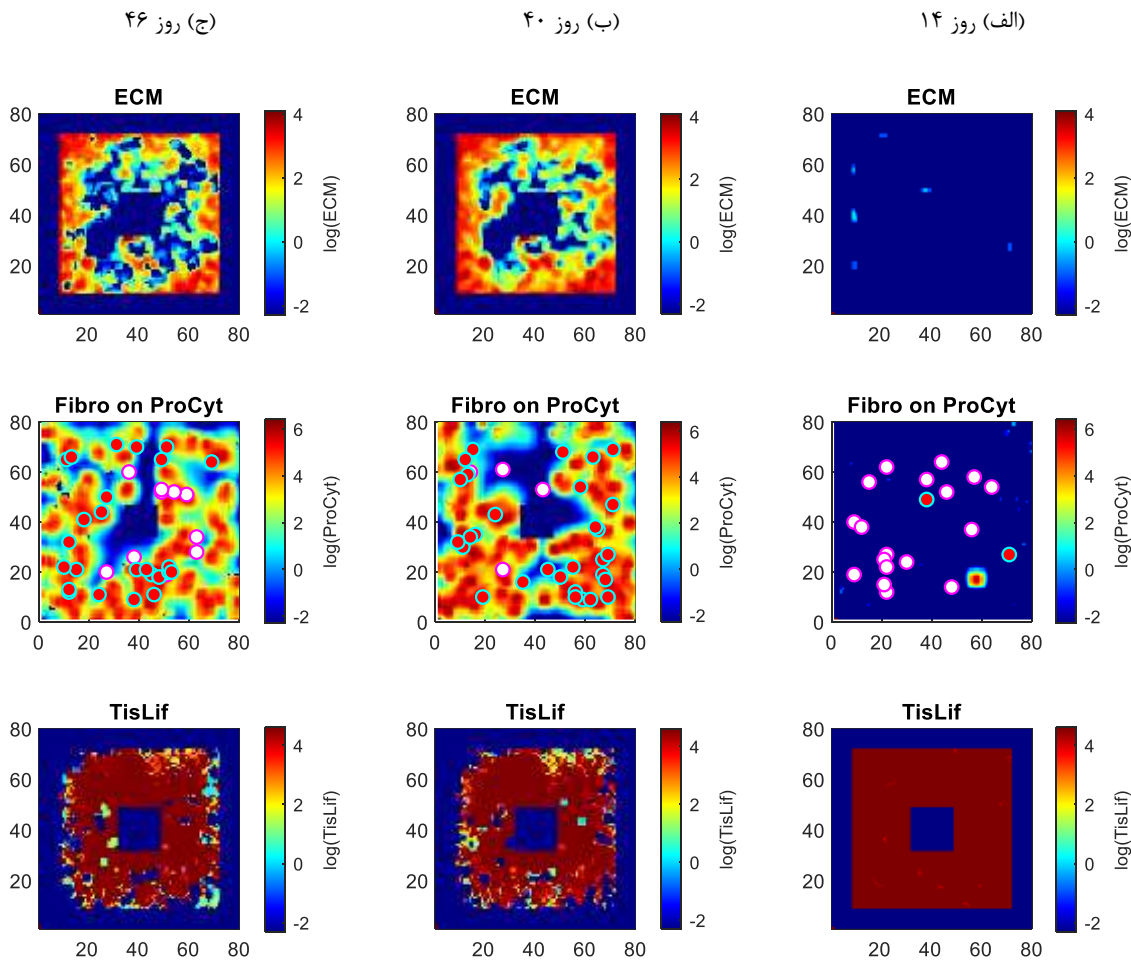
(ب)



شکل ۸- نتایج تحلیل حساسیت سراسری مدل الف) میزان حساسیت مدل به هر یک از پارامترها. نماد \* نشان دهنده معنی‌داری مقدار محاسبه شده است ( $p < 0.01$ ) ب) نمودار پراکندگی ۵۰۰ خروجی رتبه بندی شده بر حسب ۵۰۰ مقدار تولید شده برای پارامتر  $\lambda_{TisLif}$  ج) نمودار پراکندگی ۵۰۰ خروجی رتبه بندی شده بر حسب ۵۰۰ مقدار تولید شده برای پارامتر  $\lambda_{ProCyt}$



شکل ۹- الف- نتیجه حذف اثر دارو بر مسیرهای پیش التهابی و ضد التهابی. نماد \* نشان دهنده معنی دار بودن تفاوت دو گروه است ( $p < 0.05$ )



شکل ۱۰- بررسی تغییر شکل راه هوایی توسط تغییرات متغیرهای گروه Asthma+NM در الف) روز ۱۴، ب) روز ۴۰ و ج) روز ۴۶. در ردیف وسط، دایره‌های سفید Fibroهای غیرفعال و دایره‌های قرمز Fibroهای فعال هستند

تاثیر تقریباً مشابهی دارند. برای بررسی بیشتر، در شکل (۹) تاثیر هر کدام از این دو پارامتر حذف شده و نتیجه بر TisLif بررسی شده است. همانطور که دیده می‌شود با حذف اثر دارو

شکل (۸-الف) همچنین نشان می‌دهد که دو پارامتر *VacOnAnti* و *VacOnPro* که تاثیر دارو بر عوامل پیش التهابی و ضد التهابی را مدل می‌کنند، در کنار هم بوده و

است و مقدار ProCyt نیز بسیار کوچک است. در نتیجه تعداد بسیار کمی فیبروبلاست فعال در کیسه هوایی حضور دارد و سلامت بافت تقریباً کامل است. در روز ۴۰ که هنوز دارو تزریق نشده است، غلظت ProCyt در نواحی مختلف بسیار زیاد است و در نتیجه فیبروبلاست‌های فعال زیادی در کیسه هوایی حضور دارند و این موجب رسوب ECM نسبتاً زیادی در بافت شده است. در روز ۴۶ که چند دوز دارو تزریق شده است، غلظت ProCyt به میزان زیادی کاهش یافته است و این موجب کاهش فیبروبلاست‌های فعال و همچنین کاهش میزان ECM در بافت شده است. سلامت بافت نیز در این حالت نسبت به روز ۴۰ اندکی بهبود داشته است. این شبیه‌سازی نشان می‌دهد که مدل ارائه شده به خوبی فرآیند تغییر شکل در راه هوایی فرد مبتلا به آسم را تقلید می‌کند.

بر عوامل پیش التهابی، سلامت بافت با شدت بیشتری افت می‌کند. این نشان می‌دهد تاثیر دارو در مهار عوامل پیش التهابی بیشتر از فعالسازی عوامل ضد التهابی است. البته نتایج جستجوی ما شواهد مستقیمی از مطالعات آزمایشگاهی برای اثبات این ادعا که اثر داروهای گیاهی آسم در مهار عوامل پیش التهابی بیشتر از فعال کردن عوامل ضد التهابی است پیدا نکرد. یکی از اثرات مهمی که آسم بر ریه بیماران می‌گذارد، تغییر شکل در راه هوایی می‌باشد. عوامل دخیل در این پدیده عبارتند از فیبروبلاست‌های فعال شده و ECM. برای بررسی بیشتر این پدیده در مدل، شکل (۱۰) مقدار متغیرهای ECM، Fibro فعال و غیرفعال، ProCyt و TisLif را در سه زمان مختلف (روزهای ۱۴، ۴۰ و ۴۶) برای شبیه‌سازی گروه Asthma+NM نشان می‌دهد. همانطور که دیده می‌شود، در روز ۱۴ هنوز ECM زیادی ترشح نشده

جدول ۳- مقدار عددی پارامترهای مورد استفاده در مدل و مرجع استخراج آن‌ها

مرجع	مقدار	پارامتر	مرجع	مقدار	پارامتر
[۳۲]	Control ۱ : ----- Asthma ۱/۵ :	AGEffPro	[۳۶-۳۴]	۰/۱	$\gamma$
[۳۲]	Control ۱ : ----- Asthma ۰/۴ :	AGEffAnti	تخمین با داده‌های [۳۲]	۸۱	MProCyt
[۲۲]	۱	AntiInhibitPro	تخمین با داده‌های [۳۳, ۳۲]	۰/۳۵	ECMRel
[۳۳, ۳۲]	تخمین با داده‌های	PermBase	[۲۲]	۱۰۰	ProCytActive
[۳۳, ۳۲]	تخمین با داده‌های	PermCoeff	[۲۲]	۲	ProCytBase
[۳۳, ۳۲]	تخمین با داده‌های	MucRel	[۲۲]	۱۴۰	AntiCytActive
[۳۳, ۳۲]	تخمین با داده‌های	MucOnTisLif	[۲۲]	۲۵	AntiCytBase
[۳۳, ۳۲]	تخمین با داده‌های	ECMOnTisLif	[۲۲]	۳۵	PICTisLifAct
[۳۳, ۳۲]	تخمین با داده‌های	ECMThresh	تخمین با داده‌های [۳۳, ۳۲]	۶۰	ProCytThresh
[۲۲]	۰/۸۳۶۷	$\lambda_{ProCyt}$	[۲۲]	۱۵	PICTisLifBase
[۲۲]	۰/۸۳۶۷	$\lambda_{Mucus}$	تخمین با داده‌های [۳۳, ۳۲]	Q۱۲۰ : NM۱۰۰ :	VacOnPro
[۲۲]	۰/۹۴۸۷	$\lambda_{AntiCyt}$	تخمین با داده‌های [۳۳, ۳۲]	Q۱۲۰ : NM۲۰۰ :	VacOnAnti
[۲۲]	۱/۰۰۳۵	$\lambda_{TisLif}$	تخمین با داده‌های [۳۳, ۳۲]	Q۲ : NM۲/۵ :	VacOnECM

#### ۴- نتیجه گیری

التهاب آسم فرآیند پیچیده‌ای است که با واکنش بیش از حد راه هوایی، التهاب مزمن راه هوایی و تغییرات ساختاری در بافت ریه مشخص می‌شود. مدل‌سازی التهاب آسم نقش مهمی در درک مکانیسم‌های زمینه‌ای بیماری و ارزیابی مداخلات درمانی بالقوه دارد و به محققان اجازه می‌دهد تا تعاملات بین سلول‌های ایمنی، مسیرهای التهابی و بافت ریه را شبیه سازی و تجزیه و تحلیل کنند.

در این مقاله یک مدل مبتنی بر عامل از کیسه‌های هوایی ریه و فرآیند ایجاد التهاب در اثر ورود ذرات مهاجم به آن‌ها ارائه شد. مدل مبتنی بر عامل توسعه‌یافته در این مطالعه، بینش‌های ارزشمندی را در مورد تعامل پیچیده بین سلول‌های ایمنی، مسیرهای التهابی و بافت ریه در طول التهاب آسم ارائه می‌کند. این مدل شامل درمان آسم با ترکیبات گیاهی، به ویژه کوئرستین و میرتنول است. با استفاده از مطالعات مدل‌سازی قبلی و داده‌های آزمایشگاهی، پارامترهای مدل برای انعکاس دقیق نتایج تجربی تعیین شدند. یافته‌های مدل چندین پدیده مهم را نشان می‌دهند. ابتدا، زمان‌بندی بهینه برای شروع درمان بر اساس نتایج شبیه‌سازی شده شناسایی شد. این اطلاعات می‌تواند پزشکان را در تعیین زمان شروع درمان برای حداکثر اثربخشی راهنمایی کند. علاوه بر این، مدل ارائه شده امکان تجزیه و تحلیل جامع نقش هر مسیر التهابی در سلامت ریه در کاهش التهاب مرتبط با آسم را فراهم می‌کند. این اطلاعات پیامدهای مهمی برای درک مکانیسم‌های بیماری و توسعه رویکردهای درمانی هدفمند دارد.

علاوه بر این، با گنجاندن مسیرهای ضد التهابی در مدل، امکان ارزیابی تأثیر آن‌ها بر سلامت ریه ایجاد شده است. نتایج نشان می‌دهند که چگونه این مسیرها می‌توانند التهاب را کاهش دهند و سلامت کلی ریه را ارتقا بخشند.

تجزیه و تحلیل حساسیت، پارامترهای کلیدی که به طور قابل توجهی بر خروجی‌های مدل تأثیر می‌گذارند را

#### مراجع

- [1] Huang, Wen-Chung, Li-Wen Fang, and Chian-Jiun Liou. "Corrigendum: Phloretin Attenuates Allergic Airway Inflammation and Oxidative Stress in Asthmatic Mice." *Frontiers in Immunology* 11 (2020): 582838.
- [2] Varmaghani, Mehdi, Farshad Farzadfar, Farshad Sharifi, Arash Rashidian, Mostafa Moin, Maziar Moradi-Lakeh, *et al.* "Prevalence of asthma, COPD, and chronic bronchitis in Iran: a systematic review and meta-analysis." *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* (2016): 93-104.
- [3] Qu, Jingjing, Yuanyuan Li, Wen Zhong, Peisong Gao, and Chengping Hu. "Recent developments in the role of reactive oxygen species in allergic asthma." *Journal of Thoracic Disease* 9, no. 1 (2017): E32.

شناسایی نمود. اهمیت این اطلاعات از آن جهت است که به اولویت‌بندی تحقیقات آینده برای بهینه‌سازی استراتژی‌های درمانی، با تمرکز بر عوامل قابل تغییر که تأثیر قابل توجهی بر پیامدهای بیماری دارند، کمک می‌کند.

در نهایت، بررسی اثر حذف پاسخ‌های ایمنی ناشی از دارو، اطلاعاتی را در مورد مسیرهای پیش و ضد التهابی در التهاب آسمی ارائه کرد. این یافته‌ها به درک این کمک می‌کنند که چگونه داروها بر پیشرفت بیماری در افراد مبتلا به آسم تأثیر می‌گذارند.

گرچه مدل ارائه شده در این مقاله برای بررسی درمان با گیاهان دارویی ایجاد شده است، می‌توان از آن برای بررسی مکانیسم‌های درمان با روش‌های دیگر مانند درمان با ترکیبات شیمیایی یا توسط سلول‌های بنادین استفاده نمود. در نهایت، رویکرد مدل‌سازی مبتنی بر عامل توانایی خود را در شبیه‌سازی جنبه‌های مختلف مرتبط با التهاب آسم نشان داده است. این ابزار، روشی قدرتمند برای محققانی است که در حال مطالعه بیماری‌زایی آسم و ارزیابی مداخلات درمانی بالقوه با استفاده از داروهای گیاهی یا سایر درمان‌ها هستند.

#### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در مورد انتشار این مقاله تعارض منافع وجود ندارد.

#### تاییدیه اخلاقی

نویسندگان متعهد می‌شوند که مطالب این مقاله را در هیچ مجله دیگری به چاپ نرسانده‌اند.

#### مشارکت‌های نویسندگان

تمامی مراحل این پژوهش توسط تمامی نویسندگان به شکل مساوی انجام شده است.

#### منابع مالی

ندارد.

- [4] Zhang, Ning, Changwen Deng, Xingxing Zhang, Jingxi Zhang, and Chong Bai. "Inhalation of hydrogen gas attenuates airway inflammation and oxidative stress in allergic asthmatic mice." *Asthma Research and Practice* 4 (2018): 1-9.
- [5] Miao, Hongyu, Joseph A Hollenbaugh, Martin S Zand, Jeanne Holden-Wiltse, Tim R Mosmann, Alan S Perelson, *et al.* "Quantifying the early immune response and adaptive immune response kinetics in mice infected with influenza A virus." *Journal of Virology* 84, no. 13 (2010): 6687-6698.
- [6] Robb, CT, KH Regan, DA Dorward, and AG Rossi. "Key mechanisms governing resolution of lung inflammation." Paper Presented at the Seminars in Immunopathology, 2016.
- [7] Minucci, Sarah B, Rebecca L Heise, and Angela M Reynolds. "Review of mathematical modeling of the inflammatory response in lung infections and injuries." *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics* 6 (2020): 36.
- [8] Kolaczkowska, Elzbieta and Paul Kubes. "Neutrophil recruitment and function in health and inflammation." *Nature Reviews Immunology* 13, no. 3 (2013): 159-175.
- [9] Bagnasco, Diego, Matteo Ferrando, Gilda Varricchi, Giovanni Passalacqua, and Giorgio Walter Canonica. "A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma." *International Archives of Allergy and Immunology* 170, no. 2 (2016): 122-131.
- [10] Lambrecht, BN, H Hammad, and JV Fahy. "The Cytokines of Asthma. Immunity [Internet]. 2019; 50 (4): 975-91."
- [11] Herold, Susanne, Konstantin Mayer, and Juergen Lohmeyer. "Acute lung injury: how macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair." *Frontiers in Immunology* 2 (2011): 14194.
- [12] Mosser, David M and Justin P Edwards. "Exploring the full spectrum of macrophage activation." *Nature Reviews Immunology* 8, no. 12 (2008): 958-969.
- [13] ORDÓÑEZ, CLAUDIA L, Ramin Khashayar, Hofer H Wong, RON Ferrando, REEN Wu, Dallas M Hyde, *et al.* "Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163, no. 2 (2001): 517-523.
- [14] Haak, Andrew J, Qi Tan, and Daniel J Tschumperlin. "Matrix biomechanics and dynamics in pulmonary fibrosis." *Matrix Biology* 73 (2018): 64-76.
- [15] Esmaili Torshabi, Ahmad. "Investigation the motion data clustering of lung tumor on its position estimation at external surrogates' radiotherapy." *Journal of Modeling in Engineering* 20.68 (2022): 73-83. (in Persian)
- [16] Keshavarz, Taha. "A bi-objective optimization model for planning the treatment of cancer cells by volumetric modulated arc therapy." *Journal of Modeling in Engineering* 19.64 (2021): 95-107. (in Persian)
- [17] Arabameri, Abazar and Arash Pourgholamnejad. "Modeling codelivery of CD73 inhibitor and dendritic cell-based vaccines in cancer immunotherapy." *Computational Biology and Chemistry* 95 (2021): 107585.
- [18] Rahimnejad, Maedeh, Bahman Vahidi, Bahman Ebrahimi Hoseinzadeh, and Fatemeh Yazdian. "Molecular dynamics simulation of interaction of the anti-cancer drug paclitaxel with the cell membrane: investigation of changes in van der Waals energy and center of mass." *Journal of Modeling in Engineering*, 17, 57, (2019): 15-25. (in Persian)
- [19] Asadzadeh, Samira, and Bahman Ravaei. "diagnosis of breast cancer at the molecular-cellular level with an artificial intelligence approach." *Journal of Modeling in Engineering*, 21, 72, (2023): 19-30. (in Persian)
- [20] Brown, Bryan N, Ian M Price, Franklin R Toapanta, Dilhari R DeAlmeida, Clayton A Wiley, Ted M Ross, *et al.* "An agent-based model of inflammation and fibrosis following particulate exposure in the lung." *Mathematical Biosciences* 231, no. 2 (2011): 186-196.
- [21] Pothen, J. J., M. E. Poynter, and J. H. Bates. "The inflammatory twitch as a general strategy for controlling the host response." [In eng]. *J Immunol* 190, no. 7 (Apr 1 2013): 3510-6. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202595>.
- [22] Pothen, Joshua J, Matthew E Poynter, and Jason HT Bates. "A computational model of unresolved allergic inflammation in chronic asthma." *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 308, no. 4 (2015): L384-L390.

- [23] Aghasafari, Parya, Israr Bin M. Ibrahim, and Ramana Pidaparti. "Strain-induced inflammation in pulmonary alveolar tissue due to mechanical ventilation." *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 16 (2017): 1103-1118.
- [24] Ibrahim, Israr BM and Ramana Pidaparti. "Influence of pathogens and mechanical stimuli in inflammation." *Bioengineering* 6, no. 2 (2019): 55.
- [25] Ceresa, Mario, Andy L Olivares, Jérôme Noailly, and Miguel A González Ballester. "Coupled immunological and biomechanical model of emphysema progression." *Frontiers in Physiology* 9 (2018): 341916.
- [26] Amirazodi, M., A. Mehrabi, M. A. Rajizadeh, M. A. Bejeshk, K. Esmaeilpour, F. Daryanoosh, *et al.* "The effects of combined resveratrol and high intensity interval training on the hippocampus in aged male rats: An investigation into some signaling pathways related to mitochondria." [In eng]. *Iran J Basic Med Sci* 25, no. 2 (Feb 2022): 254-262. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.57780.12853>.
- [27] Bejeshk, M. A., A. H. Aminizadeh, M. A. Rajizadeh, M. Khaksari, M. Lashkarizadeh, N. Shahrokhi, *et al.* "The effect of combining basil seeds and gum Arabic on the healing process of experimental acetic acid-induced ulcerative colitis in rats." [In eng]. *J Tradit Complement Med* 12, no. 6 (Nov 2022): 599-607. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.08.001>.
- [28] Hong, Min-li, Ying Song, and Xiu-min Li. "Effects and mechanisms of actions of Chinese herbal medicines for asthma." *Chinese Journal of Integrative Medicine* 17 (2011): 483-491.
- [29] Yattoo, M, A Gopalakrishnan, A Saxena, OR Parrray, NA Tufani, S Chakraborty, *et al.* "Anti-Inflammatory Drugs and Herbs with Special Emphasis on Herbal Medicines for Countering Inflammatory Diseases and Disorders—A Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018; 12 (1): 39–58."
- [30] Oudijk, EJ D, JW J Lammers, and L Koenderman. "Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease." *European Respiratory Journal* 22, no. 46 suppl (2003): 5s-13s.
- [31] Drake, Li Y, Maunick Lefin Koloko Ngassie, Benjamin B Roos, Jacob J Teske, and YS Prakash. "Asthmatic lung fibroblasts promote type 2 immune responses via endoplasmic reticulum stress response dependent thymic stromal lymphopoietin secretion." *Frontiers in Physiology* 14 (2023): 1064822.
- [32] Rajizadeh, Mohammad Amin, Mohammad Abbas Bejeshk, Amir Hossein Doustimotlagh, Hamid Najafipour, Maryam Eftekhari, Merat Mahmoodi, *et al.* "The alleviating impacts of quercetin on inflammation and oxidant-antioxidant imbalance in rats with allergic asthma." *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* (2023): 1-12.
- [33] Rajizadeh, Mohammad Amin, Mohammad Hadi Nematollahi, Elham Jafari, Mohammad Abbas Bejeshk, Mehrnaz Mehrabani, Farzaneh Rostamzadeh, *et al.* "Formulation and evaluation of the anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-remodelling effects of the niosomal myrtenol on the lungs of asthmatic rats." *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* (2023).
- [34] Jin, F, DC Nieman, RA Shanely, AM Knab, MD Austin, and W Sha. "The variable plasma quercetin response to 12-week quercetin supplementation in humans." *European Journal of Clinical Nutrition* 64, no. 7 (2010): 692-697.
- [35] Jihwaprani, Muhammad Candragupta, Wahyu Choirur Rizky, and Mazhar Mushtaq. "Pharmacokinetics of Quercetin." (2023).
- [36] Graefe, E. U., J. Wittig, S. Mueller, A. K. Riethling, B. Uehleke, B. Drewelow, *et al.* "Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans." [In eng]. *J Clin Pharmacol* 41, no. 5 (May 2001): 492-9. <https://doi.org/10.1177/00912700122010366>.
- [37] Flood-Page, Patrick, Andrew Menzies-Gow, Simon Phipps, Sun Ying, Arun Wangoo, Mara S Ludwig, *et al.* "Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics." *The Journal of Clinical Investigation* 112, no. 7 (2003): 1029-1036.
- [38] Huang, Yanmei and Chen Qiu. "Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review." *Annals of Translational Medicine* 10, no. 18 (2022).
- [39] Moraes-Ferreira, Renilson, Maysa Alves Rodrigues Brandao-Rangel, Thiago Gonçalves Gibson-Alves, Anamei Silva-Reis, Victor Hugo Souza-Palmeira, Helida Cristina Aquino-Santos, *et al.* "Physical training reduces chronic airway inflammation and mediators of remodeling in asthma." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2022, no. 1 (2022): 5037553.
- [40] Kips, JC. "Cytokines in asthma." *European Respiratory Journal* 18, no. 34 suppl (2001): 24s-33s.

- [41] Rajizadeh, Mohammad Amin, Hamid Najafipour, and Mohammad Abbas Bejeshk. "An Updated Comprehensive Review of Plants and Herbal Compounds with Antiasthmatic Effect." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2024, no. 1 (2024): 5373117.
- [42] Coomes, SM, Y Kannan, VS Pelly, LJ Entwistle, R Guidi, J Perez-Lloret, *et al.* "CD4+ Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation." *Mucosal Immunology* 10, no. 1 (2017): 150-161.
- [43] Chung, F. "Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma." [In eng]. *Mediators Inflamm* 10, no. 2 (Apr 2001): 51-9. <https://doi.org/10.1080/09629350120054518>.
- [44] Marino, Simeone, Ian B Hogue, Christian J Ray, and Denise E Kirschner. "A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology." *Journal of Theoretical Biology* 254, no. 1 (2008): 178-196.