



Universitatea „Al. I. Cuza”- Iași
Facultatea de Fizică

Teză de doctorat

STUDIUL UNOR SISTEME COMPLEXE UTILIZÂND
ELEMENTE DE DINAMICĂ NELINIARĂ

Conducător științific,

Prof. univ. dr. Maricel Agop

Doctorand,

Valentin Stelian Dragan

Iași, 2022

CUPRINS

Introducere	1
Cap. 1 ANALIZA PROCESELOR DE ELIBERARE DE MEDICAMENTE UTILIZÂND PROCEDURI MATEMATICE DIN DINAMICA NELINIARĂ	
1.1 Introducere	3
1.2 Mecanisme de eliberare	8
1.3 Aplicarea modelelor matematice pentru studiul fenomenului de eliberare a medicamentului din forme de dozare	15
1.4 Lipozomi	26
1.5 Lipozomi încărcăți cu hidrogeliuri de chitosan, un mod promițător de reducere a efectului de spargere în eliberarea de medicamente	40
Concluzii	47
Bibliografie	48
Cap. 2. DINAMICI NELINIARE ÎN TERAPIA GENICĂ	
2.1 Introducere	51
2.2 Concepte de bază ale geneticii celulare	53
2.3 Abordări pentru terapia genică	54
2.4 Tipuri de terapie genică	56
2.5 Vectori în terapia genică	58
2.6 Metode chimice de livrare a genei	69
2.7 Perspective istorice și starea actuală a studiilor clinice	71
2.8 Comportamente neliniare în terapia genică	76
Concluzii	81
Bibliografie	82

**Cap.3. ANALIZA DINAMICILOR
STRUCTURLILOR ATMOSFERICE UTILIZÂND
TEORIA RELATIVITĂȚII DE SCALĂ**

3.1 Introducere	85
3.2 Analiza dinamicilor structurilor atmosferice prin scenariul de tip Madelung al Teoriei Relativității de Scală	86
3.3 Comportamente neliniare ale structurilor atmosferice prin invarianță SL (2R)	89
3.4 Model de turbulență în cascadă prin ruperea spontană a invarianței de scală	101
3.5 Conexiunea modelului de turbulență în cascadă cu o formă modificată a hărții logistice	103
3.6 Validări ale modelelor teoretice pe baza datelor experimentale	105
Concluzii	121
Bibliografie	123

**Cap. 4 COMPORTAMENTE DE TIP CONDUCTIV ÎN
DINAMICA SISTEMELOR COMPLEXE PRIN TEORIA
RELATIVITĂȚII SCALEI**

4.1 Introducere	126
4.2 Modelul matematic	126
4.3 Conductivitatea electrică a metalelor dintr-o perspectivă fractală/multifractală	132
Concluzii	132
Bibliografie	133
CONCLUZII FINALE	134
Lucrări proprii și publicații	136

Capitolul 1

ANALIZA PROCESELOR DE ELIBERARE DE MEDICAMENTE UTILIZÂND PROCEDURI MATEMATICE DIN DINAMICA NELINIARĂ

1.5 Lipozomi încărcăți cu hidrogeluri de chitosan, un mod promițător de reducere a efectului de spargere în eliberarea de medicamente

Datorită proprietăților sale favorabile (non-toxicitate, biodegradabilitate, lipsa de mucoadezivitate), chitosanul a fost studiat ca biomaterial și ca excipient farmaceutic în formularea de medicamente. Aceste formulări pot fi produse într-o mare varietate de forme, inclusiv hidrogeluri sau particule pe bază de hidrogel. În aceste formulări, hidrogelurile de chitosan sunt capabile să furnizeze local agenți terapeutici încărcăți, dar livrarea lor poate fi rapidă și nu poate fi ușor controlată în timp, datorită, în special, efectului de spargere. Aceasta duce la o pierdere a eficienței medicamentului și a duratei de viață. Pentru a depăși consecințele efectului de spargere, sistemele care implică lipozomi încorporați în hidrogelurile de chitosan pot apărea ca un material promițător în ingineria tisulară, medicina regenerativă și sistemele de încărcare a medicamentelor. Lipozomii sunt structuri sferice auto-închise, compuse din straturi bilaterale lipidice curbate, care cuprind o parte a solventului înconjurător în interiorul lor. Simplitatea producerii, biocompatibilitatea, absența toxicității [21, 22], mărimea și compoziția similară celulei le fac un instrument revoluționar în domeniile nanomedicină și biomedical.

Scopul acestui studiu este de a dezvolta sisteme de administrare a medicamentelor conținând hidrogeluri de chitosan și lipozomi capabili să controleze cu exactitate această livrare, fără nici un efect de spargere și să modeleze cinetica de eliberare a medicamentului din aceste biomateriale.[5]

Partea experimentală

Materiale

Conform definiției chimice, compusul numit Chitosan este o aminopolizaharidă naturală care conține unități de glucozamină și N-acetil glucozamină. Acest biopolimer este utilizat pe scară largă pentru dezvoltarea aplicațiilor biomedicale și prezintă diferite afinități biologice față de celulele mamiferelor, incluzând mucoadeziunea, capacitatea de a condensa și transporta oligonucleotidele și activitatea adjuvantă.

Greutatea moleculară medie a chitosanului (C) (greutate moleculară medie de $210.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ și grad de deacetilare (DD) de 75% determinată prin tehnica ^1H RMN), gelatină B (G) de origine bovină, glutaraldehidă (GA) 25% soluție apoasă, tripolifosfat de sodiu (TPP), calceină (medicament model hidrofil) au fost achiziționate de la Sigma-Aldrich (St. Luis, MO, USA). Fosfolipon-90G a fost primit ca o mostră de cadouri de la Phospholipid GmbH, Nattermannallee 1, D-50829, Köln. Sulfatul de sodiu a fost obținut de la PrimexChim (București, România).[5]

Prepararea lipozomilor

S-au utilizat capsule complexe de hidrogeluri pentru a verifica efectul lipozomilor ca o barieră suplimentară pentru eliberarea de calceină, încapsulând vezicule multilamelare bazate pe fosfatidilcolină (PC) și vezicule unilaterale mici (SUV). Pentru prepararea sistemelor complexe, în fiecare hidrogel s-a adăugat un anumit volum de suspensie de lipozomi înainte de adăugarea GA (folosit ca agent de reticulare covalentă); cantitatea totală de calceină inclusă a fost calculată prin ruperea lipozomilor cu surfactantul Triton X-100. De asemenea, pentru studiile de distribuție a lipozomilor pe toată matricea polimerică, s-au preparat lipozomi marcați cu Rhodamină B.

MLV-urile au fost preparate prin metoda hidratării peliculei subțiri [23] cu modificări minore, utilizând un amestec cloroform / metanol (2: 1 v / v). SUV-urile au fost pregătite prin metoda sonicării [24].

Prepararea sistemelor polimer-lipozom-calceină

Pentru a se obține o eliberare controlată de calceină s-au preparat sisteme complexe. Ca o primă etapă, calceina a fost încapsulată în lipozomi. Suspensia lipozomilor încărcăți cu calceină a fost apoi adăugată la soluția de polimer înainte de introducerea GA ca agent de reticulare covalent [5]. Ulterior, soluțiile apoase cu cantități specifice de GA au fost adăugate sub agitare puternică și procesul de reticulare a continuat cu introducerea agentului de reticulare ionic (tripolifosfat de sodiu, TPP sau sulfat de sodiu) [6]. Astfel s-au obținut opt sisteme complexe, în două exemplare, folosind parametrii de preparare prezentați în Tabelul 1.4

Sample code	C/G (w/w)	GA (μL)	TPP (mg)	Na_2SO_4 (mg)	Calcein loaded (μg)
CG-S1	1.9	31.5	-	60,5	579.0
CG-S2	9	40	-	64	545.6
CG-S3	4.5	37.5	-	79	562.8
CG-S4	4.5	37.5	-	59,5	585.9
CG-T1	1.9	31.5	78	-	503.7
CG-T2	9	40	83	-	496.5
CG-T3	4.5	37.5	102	-	503.0
CG-T4	4.5	37.5	77	-	508.9

Tabel 1.4 Parametrii de preparare a hidrogelului [5]

Rezultate și discuții

Hidrogelurile raportate au fost analizate din punctul de vedere al medicamentului încărcat cu lipozomi încapsulați. Formarea rețelelor polimerice a fost demonstrată prin spectrele FT-IR, iar caracterul de hidrogeluri a fost demonstrat prin măsurarea gradului de umflare. Diametrele medii măsurate pentru veziculele utilizate în acest studiu au fost

1,266 ± 0,237 mm pentru MLV-uri și 0,112 ± 0,014 mm pentru SUV-uri. Dispersia dimensională este un mod unic și prezintă distribuții relativ înguste [26]. Din observația microscopică confocală, lipozomii sunt bine distribuiți pe întreaga suprafață a hidrogelurilor.

Eliberarea calceinei a fost studiată în primul rând în funcție de natura agentului de reticulare ionică (sulfat de sodiu sau tripolifosfat) [26]. Pentru hidrogelurile CG-S, aproximativ 80% din medicamentul încărcat a fost eliberat treptat în supernatant timp de șapte zile. Un comportament similar a fost observat pentru hidrogelurile CG-T, dar, în acest caz, a existat o eficiență mai scăzută a eliberării calceinei, care a fost de aproximativ 65%. Aceasta se explică prin faptul că TPP este un agent de reticulare ionic mai puternic, conducând la o matrice hidrogel mai densă și, în plus, la o stabilitate mai lungă și la o eficiență mai scăzută a hidrogelurilor CG-T comparativ cu cele CG-S. Din studiile cinetice și din modelarea curbelor cinetice am arătat că rețelele interpenetrante bazate pe chitosan dublu reticulat sunt capabile să elibereze medicamente hidrofiliice printr-un mecanism multi-scală, caracterizat prin patru faze distincte, fiecare caracterizat printr-un model cinetic diferit [27].

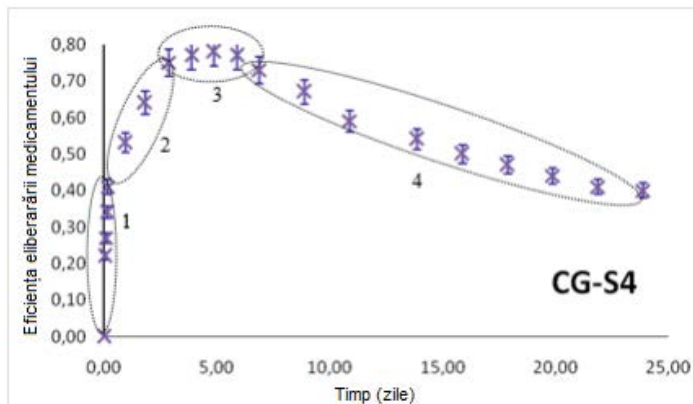


Figura 1.18 Cinetica de eliberare a calceinei din hidrogeluri bazate pe chitosan și gelatină reticulată cu sulfat de sodiu [5]

Prima fază, adică efectul de spargere, poate fi bine descrisă prin ecuația Higuchi. (Figura 1.18) A doua fază este dominată de umflarea

matricei de polimeri, iar modelul cel mai potrivit pentru aceasta este cel al lui Korsmeyer și Peppas. Lungimea sa temporală este proporțională cu densitatea de reticulare a matricei polimerice. Analiza parametrilor Korsmeyer-Peppas arată că mecanismul de eliberare a medicamentului este difuzia Fickiană complexă, constând în difuzia medicamentului prin hidrogelul umflat și / sau porii umpluți cu apă și că viteza de eliberare depinde și de tipul de agent de reticulare. A treia fază este faza de echilibru este caracterizată printr-o concentrație constantă și durată mare de timp ce depinde de densitatea de reticulare. Faza de echilibru poate fi analizată prin două ecuații, Peppas-Sahlin și Weibull. Analiza cantitativă a parametrilor ecuației arată preponderența mecanismului Fickian comparativ cu relaxarea matricei polimerice. Cea de-a patra fază, observată la scale mari de timp (de ordinul zilelor), relevă o scădere a cantității de medicament, care poate fi atribuită interacțiunilor care apar între fragmentele de calceină și hidrogel, care rezultă din degradarea hidrogelului, care se leagă reciproc. Deoarece teoria clasică a fenomenelor care apar la scale mari de timp este foarte complexă datorită numărului mare de variabile și parametri (care sunt greu de determinat), abordarea matematică neliniară s-a dovedit cea mai potrivită [27-29].

Prima și a patra fază sunt nedorite în eliberarea agentului activ și includerea lipozomilor permite scăderea acestuia. S-a studiat rolul tipului de lipozomi. Sistemele care conțin MLV eliberează cantități mai mari de calceină comparativ cu sistemele care conțin SUV-uri, deși acești lipozomi sunt mai stabili în matrice (fiind în principal multilamelari) și difuzează cu dificultate. Explicația probabilă este că, deși MLV-urile sunt mai stabile decât SUV-urile, ele transportă o cantitate mult mai ridicată de calceină (în raport cu volumul lor). Mai mult, ele prezintă o eficiență mai bună în controlul efectului de spargere și al cineticii de eliberare. În figura 1.19 este prezentată cinetica de eliberare a calceinei din sistemele administrate pe bază de chitosan, cu și fără lipozomi SUV.

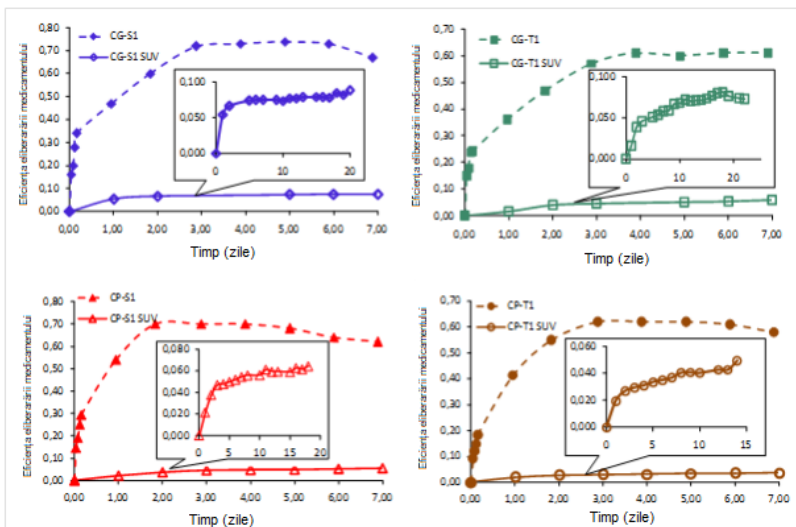


Figura 1.19 Cinetica de eliberarea a calceinei din chitosan pe bază de hidrogel cu și fără lipozomi [5]

S-a observat o scădere evidentă a efectului de spargere și creșterea uniformă a eliberării calceinei care continuă chiar și la scale mari, de ordinul zilelor, prima și a patra fază fiind eliminate. Evoluțiile eliberării de medicamente din sistemele de hidrogel, cu și fără SUV, au fost comparate prin modelarea matematică a datelor experimentale, valorile constantei Higuchi (k_H) și a coeficienților Korsmeier-Peppas (k_{KP} și n) fiind prezentate în Tabelul 1.5.

	CS/GEL (w/w)	CS/PAV (w/w)	Na ₂ SO ₄ (g)	TPP (g)	k_H	k_{KP}	n
CG-S1	1.9	-	0.0605	-	0.72	0.50	0.32
CG-S1 SUV					0.11	0.06	0.16
CG-T1	1.9	-	-	0.078	0.66	0.40	0.30
CG-T1 SUV					0.08	0.05	0.18
CP-S1	-	9	0.0605	-	0.68	0.55	0.40
CP-S1 SUV					0.08	0.04	0.18
CP-T1	-	9	-	0.078	0.42	0.40	0.44
CP-T1 SUV					0.04	0.03	0.25

Tabel 1.5 Parametrii cineticii pentru modelele Higuchi și Korsmeier-Peppas [5]

Constantele, ca indicatori ai vitezei de eliberare în timpul efectului de spargere și etapele de eliberare uniformă au valori mult mai mici (de patru până la opt ori mai mici) comparativ cu cele fără lipozomi. Valorile exponentului de difuzie n sunt, încă, sub 0,5, de două ori mai mici decât pentru sistemele fără lipozomi, demonstrând că mecanismul de eliberare a medicamentului este o difuzie Fickiană complexă, constând în difuzia medicamentului prin hidrogelul umflat și / sau cu porii umpluți cu apă, fiind alimentat în mod continuu de calceină încărcată în lipozomi [27].

1.6 Modelul fractal

În continuare, construim un model teoretic fractal care să descrie cinetica de eliberare prezentată mai sus, model ce va fi validat pe baza datelor noastre experimentale. Descrierea dinamicilor de eliberare ale calceinei din chitosan pe bază de hidrogel cu și fără lipozomi implică, în conformitate cu metoda matematică Teoriei Relativității de Scală (Nottale 2011, Agop și Păun 2019) funcționalități simultane, atât pe o varietate a coordonatelor spațiale și ale timpului, cât și pe o varietate a scalelor de rezoluție. Astfel, pe varietatea coordonatelor și timpului, dacă descriem dinamicile de eliberare în scenariul Madelung este necesar să utilizăm sistemul de ecuații al hidrodinamicii fractale:

$$\partial_t v^i + v^l \partial_l v^i = -\partial^i Q \quad (1.10)$$

$$\partial_t \rho + \partial_l (\rho v^l) = 0 \quad (1.11)$$

$$Q = 2\lambda^2 (dt)^{(4/D_F)-1} \left(\frac{\partial_l \partial^l \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \right) = \frac{u^l u_l}{2} + \lambda (dt)^{(2/D_F)-1} \partial_l u^l \quad (1.12)$$

$$\partial_t = \frac{\partial}{\partial t}, \partial_l = \frac{\partial}{\partial x^l}, \partial_l \partial^l = \frac{\partial^2}{\partial x_l^2} \quad (1.13)$$

$$\psi = \sqrt{\rho} e^{is}, v^i = \lambda (dt)^{(2/D_F)-1} \partial^i s, u^i = \lambda (dt)^{(2/D_F)-1} \partial^i \ln \rho$$

În relațiile (1.10)-(1.13) v^i este viteza diferentiabilă, independentă de rezoluția de scală dt , u^i este viteza nediferentiabilă, dependentă de rezoluția de scală, ψ este funcția de stare fractală de amplitudine $\sqrt{\rho}$ și fază s , ρ este densitatea de stări fractale, x^l este coordonata spațială fractală, t este timpul nefractal cu rol de parametru afin al curbilor de mișcare a unităților

structurale ale sistemului polimer-medicament, λ este un coeficient asociat tranziției fractal-nefractal și D_F este dimensiunea fractală a curbilor de mișcare (Mandelbrot 1982).[6]

Ecuția diferențială (1.10) corespunde legii de conservare a impulsului specific fractal, în timp ce ecuația diferențială (1.11) corespunde legii de conservare a densității de stări fractale.

Într-o asemenea conjunctură, “coerența” dinamicilor de eliberare la cele două rezoluții de scală implică restricția:

$$v^i = -u^i, i = 1,2,3 \quad (1.14)$$

Situație în care amplitudinea $\sqrt{\rho}$ și faza s a funcției de stare fractale operează relația

$$\rho = \rho_0 e^{-2s}$$

unde ρ_0 este o constantă de integrare. Atunci sistemul de ecuații al hidrodinamicii fractale se dovedește reductibil la ecuația de difuzie fractală:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \lambda (dt)^{(2/D_F)-1} \partial_t \partial^l \rho \quad (1.15)$$

Acest rezultat specifică faptul că mecanismul dominant de eliberare a medicamentului este difuzia Fickiană fractală. [6]

În opinia noastră, acest mecanism de eliberare complex, manifestat la rezoluție de scală diferențiabilă (adică al varietății coordonatelor spațiale și a timpului) în funcție de dimensiunea fractală a curbilor de mișcare a unităților structurale ale sistemului polimer-medicament (și deci de rezoluția de scală corespunzătoare), poate acoperi cele patru faze (spargerea, umflarea matricei, saturația și degradarea matricii) ale procesului de eliberare. [6]

Acum la rezoluție de scală nediferențiabilă (adică în spațiul scalelor) mecanismul de eliberare este dictat de ecuația diferențială de scală:

$$\frac{\partial X(s,\varepsilon)}{\partial \ln \varepsilon} = P(X) \quad (1.16)$$

unde $P(X)$ este o funcțională de X , $P = P(x)$.

În relația (1.16) X este o variabilă fractală dependentă de parametrii s și de rezoluția de scală ε prin intermediul căreia putem descrie diversele faze ale mecanismului de eliberare. Dintr-o astfel de perspectivă, fazele mecanismului de eliberare pot fi mimate doar ca „ruperi spontane de simetrie” ale invarianței de scală (altfel spus, tranziții în spațiul scalelor).

Prezentăm în Tabelul 1.6 fazele de eliberare (ecuația matematică) și corespondența cu legea semiempirică de eliberare. Să notăm că în tabelul 1.6, atât variabilele cât și parametrii prezenți în ecuațiile matematice ce descriu legile de eliberare se exprimă în mărimi adimensionale. [6]

Faza	Tipul tranziției de scală	Legea de eliberare (ecuația matematică)	Corespondențe cu legea semiempirică de eliberare
Faza de spargere	<p>Cu alegerile</p> $P(X) = \frac{1}{2x}$ $\ln \varepsilon$ $= A_1 \tau^2 - B_1 \tau$ A_1, B_1 $= \text{const.}$	X $= (A_1 \tau^2 - B_1 \tau)^{1/2}$	<p>Modelul Higuchi cu identificările</p> $X = \frac{C}{C_0}, \tau = \frac{t}{t_0}$ $A_1 = \frac{2qDC_s \tau_0^2}{C_0^2}$ $B_1 = \frac{DC_s^2 \tau_0}{C_0^2}$
	$C = [D(2qt - C_s)C_s t]^{1/2}$		
Faza de umflare a matricei polimerice	<p>Cu alegerile</p> $P(X) = \ln X$ $\varepsilon = A_2 \tau^n$	$X = A_2 \tau^n$	<p>Modelul Korsmeyer-Peppas cu identificările</p> $X = \frac{C_t}{C_\infty}, \tau = \frac{t}{t_0}$ $A_2 = k \tau_0^n$
	$\frac{C_t}{C_\infty} = k t^n$		
Faza de echilibru	<p>Cu alegerile</p> $P(X) = \ln X$ ε $= A_3 \tau^m + B_3 \tau^{2m}$	X $= A_3 \tau^m + B_3 \tau^{2m}$	<p>Modelul Peppas-Sahlin cu identificările</p> $X = \frac{C_t}{C_\infty}, \tau = \frac{t}{t_0}$ $A_3 = k_1 \tau_0^m$ $B_3 = k_2 \tau_0^m$
	$\frac{C_t}{C_\infty} = k_1 \tau^m + k_2 \tau^{2m}$		

Faza de degradare	Cu alegerile $P(X) = \ln X$ $\varepsilon = 1 - (1 - A_4 \tau)^n$	$X = 1 - (1 - A_4 \tau)^n$	Modelul Hopfenberg $X = \frac{C_t}{C_\infty}$ $A_4 = \frac{k_0}{C_l a} \tau_0$
	$\frac{C_t}{C_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{C_l a}\right)^n$		

Tabelul 1.6 Legi de eliberare pe bază de hidrogel cu și fără lipozomi ca tranziție de scală și corespondența acestora cu legi de eliberare semiempirice [6]

1.6 Concluzii

Acest capitol este structurat în două secțiuni, prima secțiune cu rol de sinteză a problematicilor actuale și de perspectivă în domeniul dinamicilor de eliberare ale medicamentelor, iar cea de-a doua cu rol de explicitare a rezultatelor originale (experimentale și teoretice) ale autorului. Referindu-ne aici, doar la rezultatele originale ale autorului, putem specifica următoarele:

a) rezultate experimentale:

a₁) s-au dezvoltat sisteme de administrare a medicamentelor conținând hidrogeluri de chitosan și lipozomi capabili să controleze cu exactitate această livrare, fără nici un efect de spargere sau cu astfel de efect, dar mult diminuat. În acest scop s-au preparat atât lipozomii cât și sistemele polimer-lipozom-calceină;

a₂) s-au obținut cineticile de eliberare a calceinei din hidrogeluri bazate pe chitosan și gelatină reticulată cu sulfat de sodiu;

a₃) s-au obținut cineticile de eliberare a calceinei din chitosan pe bază de hidrogel cu și fără lipozomi;

b) rezultate teoretice:

b₁) au fost comparate evoluțiile eliberării de medicamente din sistemele de hidrogel cu și fără SUV, prin modelarea matematică a datelor experimentale pe baza modelelor semiempirice Higuchi și Korsemeyer-Peppas (mai precis

s-au stabilit valorile constantei Higuchi - k_H și a coeficienților Korsemeyer-Peppas- k_{KP} și n);

b₂) s-a constituit un model fractal, bazat pe analiză de dinamici de eliberare de medicamente ce operează la diverse scale de rezoluție (model multiscală). Astfel, la rezoluție de scală diferențiabilă analiza dinamicilor de eliberare operează pe o varietate a coordonatelor spațiale și timp și are ca rol explicitarea curbelor de eliberare (adică cantitatea de medicament eliberată în timp). La rezoluții de scală nediferențiabilă, analiza dinamicilor de eliberare a medicamentelor operează pe o varietate a scalelor și are ca rol explicitarea diverselor faze de eliberare;

b₃) dinamicile de eliberare a medicamentelor la cele două rezoluții de scală se condiționează reciproc. Astfel prin dinamicile de eliberare din spațiul scalelor se dictează dimensiunea fractală a curbelor de mișcare a entităților sistemului polimer-medicament și deci faza eliberării, în timp ce prin dinamicile de eliberare în spațiul uzual (cel al coordonatelor spațiale și timp) se dictează „aliura” curbei de eliberare pe baza fazelor de eliberare (masa de medicament eliberată în timp);

b₄) pentru sistemul polimer-medicament dezvoltat de noi în [5] s-au stabilit următoarele faze de eliberare: i) faza de spargere asimilată printr-o tranziție de scală cu lege de tip Higuchi; ii) faza de umflare a matricei polimerice asimilată printr-o tranziție de scală cu lege de tip Korsemeyer-Peppas; iii) faza de echilibru asimilată printr-o tranziție de scală cu lege de tip Peppas-Sahlin; iv) faza de degradare asimilată printr-o tranziție de scală cu o lege de tip Hopfenberg;

b₅) pentru sistemul polimer-medicament dezvoltat de noi în [6] cinetica de eliberare globală poate fi mimată printr-o ecuație de difuzie fractală.

Capitolul 2

DINAMICI NELINIARE ÎN TERAPIA GENICĂ

2.7. Comportamente neliniare în terapia genică

Determinismul nu implică neapărat un comportament regulat (mișcări periodice, autostructuri, etc.) sau predictibil în comportamentul sistemelor polimerice. [2, 16] În analiza liniară, pe care fizica polimerilor se bazează aproape exclusiv, predictibilitatea nelimitată a fost o calitate automată a dinamicii sistemului polimeric. Dezvoltarea analizei neliniare și descoperirea legilor care guvernează haosul au demonstrat că metoda de analiză reductivă, care se aplică fizicii polimerilor a fost limitată până acum, dar a fost limitată și aplicabilitatea. O predictibilitate nelimitată nu este atributul sistemelor polimerice, reprezentând, de fapt, un caracter natural o consecință a simplificării lor prin abordarea liniară. Există doar câteva comportamente în care ne-linearitatea și haosul evidențiază manifestările comune (suprastructura, inflamabilitatea etc.), și anume o universalitate în legile care dictează dinamica sistemelor polimerice. [15-17]

Comportamentul polimerilor este determinat de condițiile de producere a acestora și de condițiile în care sunt utilizați [16]. Nonlinearitatea și haoticitatea oricărui sistem polimeric sunt atât structurale, cât și funcționale, și sunt determinate de interacțiunile dintre unitățile sale structurale microscopice-macroscopice, local-global, individual-colectiv. Într-o astfel de situație cadru, universalitatea legilor dinamice ale sistemelor polimerice devine naturală și trebuie să fie reflectată în procedurile matematice utilizate. [2, 16] Sunt autori care discută din ce în ce mai mult despre implementarea holografică implicată în descrierea dinamicii polimerilor (paradigma fractală a naturii). [9]

Modelele fizice obișnuite utilizate în descrierea dinamicii sistemelor polimerice se bazează pe o ipoteză, altfel neîntemeiată, a diferențiabilității mărimilor fizice utilizate pentru a descrie evoluția lor [15-17]. Succesul acestor modele trebuie înțeles secvențial, în zonele în care diferențiabilitatea și integrabilitatea sunt încă valabile. [2] Procedurile matematice diferențiabile și integrabile eșuează atunci când intenționăm să descriem dinamicele sistemelor fizice, ce implică numai neliniaritatea și haoticitatea. Pentru a descrie dinamicele acestor sisteme fizice este necesar să se introducă, în mod explicit, rezoluția de scală în expresiile variabilelor fizice

și implicit în expresiile ecuațiilor fundamentale care guvernează aceste dinamici [2, 18].

Aceasta înseamnă că orice variabilă fizică, dependentă prin procedurile matematice uzuale, atât pe coordonatele spațiale cât și de timp, va depinde și de o rezoluția de scală. Cu alte cuvinte, de exemplu, în loc de a opera cu o singură variabilă fizică, descrisă de o funcție matematică strict nediferențiabilă, vom lucra numai cu aproximații ale acestei funcții matematice obținută prin medierea acesteia la diferite rezoluții de scară. În consecință, orice variabilă fizică utilizată pentru a descrie dinamica sistemelor polimerice va funcționa ca limită a unei familii de funcții matematice, funcția fiind nediferențiabilă pentru rezoluția de scală nulă și diferențiabilă pentru o rezoluție de scală nenulă [19, 20].

Acest mod de descriere a dinamicii sistemelor polimerice, pentru care măsurătorile se efectuează la rezoluții de scală finită, implică în mod evident dezvoltarea atât a unor noi structuri geometrice, cât și a unor teorii fizice, conforme cu aceste structuri geometrice, pentru care legile de mișcare, invariante la transformările de coordonate temporale sunt, de asemenea, invariante la transformările în raport cu rezoluția de scală. [2] În opinia noastră, o astfel de structură geometrică este cea bazată pe conceptul de fractal, iar modelul fizic corespunzător, descris în Teoria Relativității de Scală [19,20]. Din această perspectivă, implementarea holografică în descrierea dinamicii sistemelor polimerice va fi explicitată pe baza descrierii dinamicilor unităților structurale ale oricărui polimer prin curbe continue dar nediferențiabile (curbe fractale). [16, 17].

Câteva consecințe sunt evidente:

- i) mișcările cu “legături” (cu constrângeri) pe curbe continue și diferențiabile într-un spațiu euclidian sunt substituite cu mișcări libere de orice constrângeri pe curbe continue, dar nediferențiabile într-un spațiu fractal;
- ii) curbele de mișcare acționează atât ca geodezice ale unui spațiu fractal, cât și ca liniile de curent ale unui fluid fractal;
- iii) unitățile structurale ale oricărui sistem polimeric sunt substituite cu propriile lor geodezice, orice constrângere exterioară fiind interpretată ca o

selecție de geodezice pe baza compatibilității local-global / întreg-parte, etc
;

iv) pentru scale de timp mari, în raport cu inversul celei mai mari valori a exponentului Lyapunov [22, 23], traiectoriile deterministe pot fi substituite de familii de traiectorii potențiale astfel încât conceptul de poziție va fi înlocuit cu cel de densitate de probabilitate. [2]

În cele ce urmează prezentăm un model teoretic de “implemțare holografică” a comportamentelor neliniare în terapia genică prin utilizarea Teoriei Relativității de Scală . [19, 20] Modelul teoretic va fi validat pe baza datelor noastre experimentale privind terapia genică prin eliberarea AND-ului.

Partea experimentală

Pentru a trata tulburări sau boli genetice [24, 25], terapia genică reprezintă o metodă promițătoare și constă în transferul de material genetic (ADN) unor celule cu scopul de a înlocui sau a încetini evoluția genei defecte în celulă. Terapia genică poate fi realizată de vectori, virali sau nevirali, capabili să comprime cel puțin acidul nucleic până la limita barierelor biologice. Dintre vectori, doar cei nevirali sunt preferați comparativ cu cei virali datorită următoarelor avantaje:

- i) capacității lor de a fi sintetizați în laborator într-o multitudine de entități cu caracteristici structurale reproductibile și comportamente funcționale;
- ii) utilizării lor în protocoalele de transfecție;
- iii) producerii unui răspuns imunologic minimalizat.

Experimentele au avut drept scop obținerea unei catene duble de ADN de tip (ADN-ADN) cu înaltă eficiența de transfecție și fără o toxicitate acută. Printre polimerii sintetici preconizați pentru designul (configurația sau structura) vectorului neviral, Polycations expus steric s-a dovedit a fi un bun transportator reversibil pentru dsADN [2, 26, 27]. Dintre acestea, deși citotoxice, polietileniminele (PEI) cu moleculă mică până la o greutate medie (5 până la 25 kDa) au fost considerate o opțiune acceptabilă pentru ambalarea și transportul dsADN.

Pe de altă parte, structura de nanoplatforme hibride a avut în vedere funcțiile sale: zonele de legare dsADN multivalent, penetrarea membranelor

și funcția de anti-opsonizare. Pentru aceasta, au fost alese fullerenele C60 datorită miezului lor nanometric și a aplicațiilor sale biomedicale promițătoare [2, 26]. În acest context, fulleren-polietilenimina C60 (C60-PEI) nanoconjugată a fost sintetizată ca purtătoare de dsADN, (urmând procedura din [26]) în care hiperbranchiat PEI cu greutate moleculară mică (2 kDa) se organizează în jurul hidrofobului C60, ca o structură de bază de tip dendrimer. Având în vedere utilizarea acestor vectori în dezvoltarea unor platforme pentru schelele activate de gene, a fost efectuată etichetarea C60-PEI prin intermediul izotiocianatului 5-fluoresceină (C60-PEIFITC) [27].

Deoarece strategia de transfer a genei mediată de matrice poate fi considerată eficientă pentru a spori livrarea genelor, pentru a crește gradul și durata expresiei transgene și a asigura un nivel stabil pentru terapia genică, poliplexele formate din conjugăți C60-PEI ca vectori de administrare a genei și dsADN somon au fost excapulate într-o matrice 3-D, bioinspirată criogel hibrid, care conține polimeri naturali / sintetici (atelo collagen, derivat de acid hialuronic, poli (acapro lactonă)), și nanohydroxyapatite funcționale prin polietilenimină (CH10P10 / HAp25-15). Pentru un raport azot-fosfor N / P = 10, au fost efectuate studii suplimentare prin examinarea dsDNA gol și a vectorului de eliberare din sistemele de matrice prin intermediul UV-VIS (pentru C60-PEI / dsADN de somon) și spectrofotometria fluorescentă (pentru purtătorul marcat C60-PEI-FITC / dsADN somon). Experimentele au fost efectuate timp de 72 de zile (1749 ore) în condiții dinamice: la o temperatură controlată de 37 ° C, 200 rpm, similar cu condițiile fiziologice. [2]

Rezultate și discuții

După cum se arată în figura 2.17, se evidențiază o explozie inițială de eliberare a dsADN pentru toate sistemele investigate, mai ales în primele 2 ore cu un efect crescut în sistemul dinamic. În toate probele studiate, chiar și cantitatea eliberată de dsADN gol față de dsADN inițial (33,6% în greutate) este mai mică decât cea raportată la sistemele combinate cuprinzând vectorul dsADN într-o matrice 3D, care a fost situat între 60 și 80%. [2]

În toate graficele cinetice, se observă o variație semnificativă a pantei în intervalul de timp 0-100 h, iar un platou este atins după aproximativ 700 de ore, când majoritatea conjugatelor care există încă se pare că rămân asociate cu schela. Acest aspect este legat direct de comportamentul de degradare a matricei. [2]

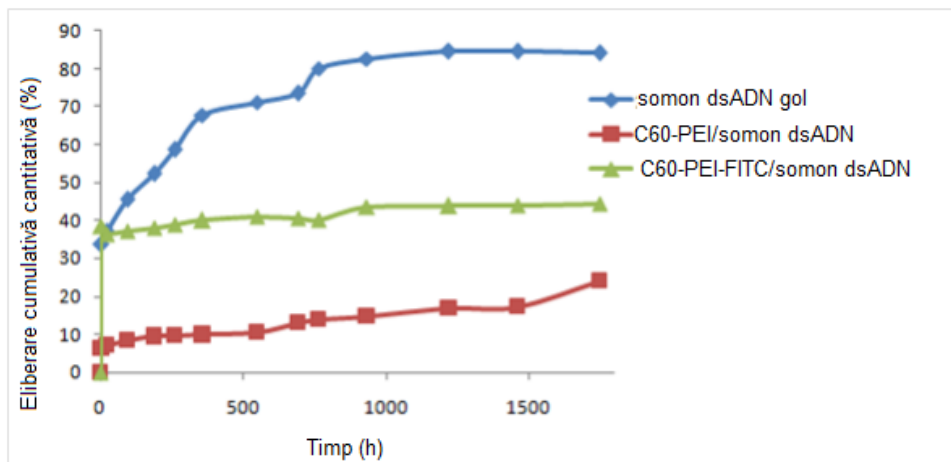


Figura 2.17 Eliberarea dsADN și a somonului gol de somon vectorul de donare a vectorului dsADN somon din matricea polimerică 3D [2]

Considerații teoretice

Având în vedere cele prezentate mai sus, vom opera în dinamica sistemelor polimerice cu densitatea de probabilitate P , invariant fractal atât în raport cu transpunerile de coordonate spațiale și de timp, cât și în raport cu rezoluția de scală. Cu alte cuvinte, fractalizarea va fi descrisă de densitatea de probabilitate P , funcțională atât de x cât și de t , (x este o variabilă fractală în timp ce t este o variabilă nefractală) de forma $P = P(x, t)$ (vezi Nottale [19]). Evoluția acestei densități de probabilitate satisface o ecuație fractală de tip Fokker-Planck care în cazul unidimensional se scrie sub forma [2, 28, 29]

$$\partial_t P(x, t) + \partial_x [V_x P(x, t)] - \lambda (dt)^{(2/D_F)-1} \partial_{xx} [P(x, t)] = 0 \quad (2.1)$$

unde V_x este viteza densității curentului de probabilitate fractal, λ este coeficientul asociat tranziției fractal-ne-fractal, dt este rezoluția de scală și D_F este dimensiunea fractală a traiectoriilor de mișcare a unităților structurale ale polimerului considerat [2, 22, 23]. Ecuația (2.1) admite soluții analitice numai în cazuri particulare (simetrii speciale, condiții inițiale și la frontieră speciale, etc.). De exemplu, la orice rezoluție de scală, pentru $V_x = -\eta x$ cu $\eta = \text{const.}$, rezultatul integrării ecuației (2.1) este funcția [27, 30]:

$$P(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\left(\frac{\lambda}{\eta}\right)(dt)^{(2/D_F)-1}[1-\exp(-2\eta t)]}} \exp\left\{-\frac{[x-x_0\exp(-\eta t)]^2}{2\left(\frac{\lambda}{\eta}\right)(dt)^{(2/D_F)-1}[1-\exp(-2\eta t)]}\right\} \quad (2.2)$$

cu $x_0 = \text{const.}$ Introducând variabilele adimensionale:

$$\tau = \eta t, \xi = \frac{x}{\sqrt{2\left(\frac{\lambda}{\eta}\right)(dt)^{(2/D_F)-1}}}, \xi_0 = \frac{x_0}{\sqrt{2\left(\frac{\lambda}{\eta}\right)(dt)^{(2/D_F)-1}}} \quad (2.3)$$

$$P(\xi, \tau) = \sqrt{2\left(\frac{\lambda}{\eta}\right)(dt)^{(2/D_F)-1}} P(x, t)$$

soluția (2.2) devine

$$P(\xi, \tau) = [1-\exp(-2\tau)]^{-1/2} \exp\left\{-\frac{[\xi-\xi_0\exp(-\tau)]^2}{1-\exp(-2\tau)}\right\} \quad (2.4)$$

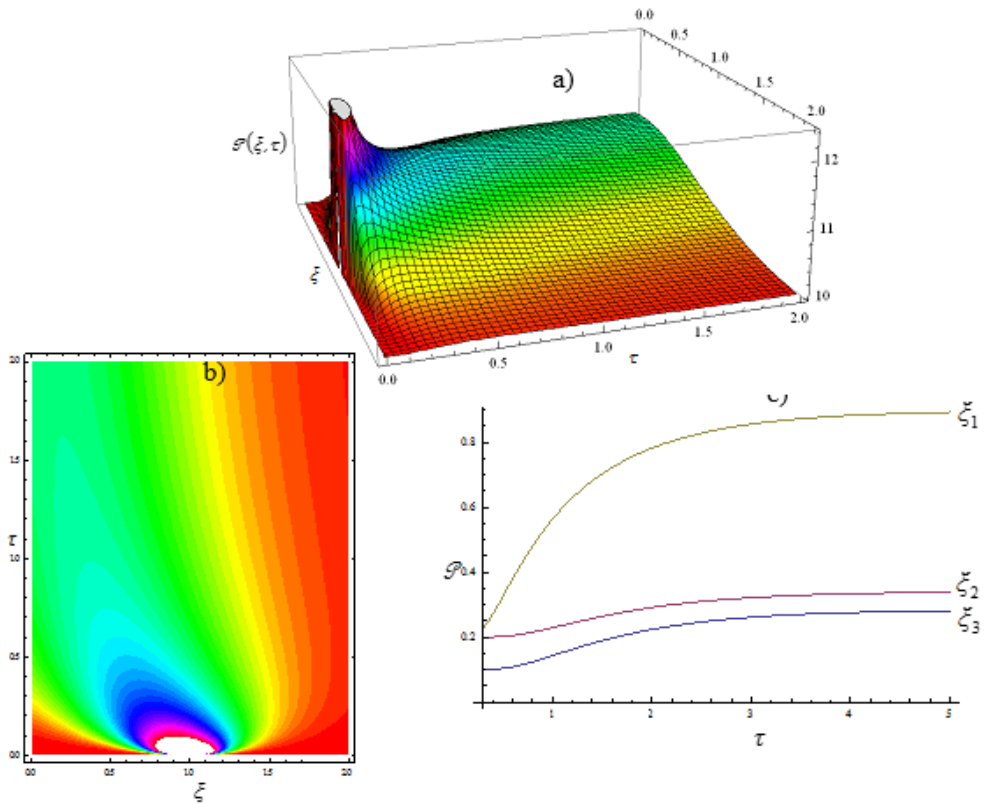


Figura 2.18 Dependența densității de probabilitate de ξ și τ : a) dependența 3D; b) dependența 2D sau de contur; c) dependența densității de probabilitate de τ pentru trei valori distincte ale lui ξ și implicit ale rezoluției de scală $\xi_1 = 1,4$, $\xi_2 = 1,7$, $\xi_3 = 0,6$ față de valoarea de referință $\xi_0 = 1$ [2]

Faptul că P operează simultan prin două variabile, una de tip spațial și cealaltă de tip temporal, ne permit în conformitate cu prevederile din [16, 23] să realizăm diferite izometrii cum ar fi inversiunea variabilelor, compactizarea dimensiunilor, scufundări de varietăți. În acest context, orice variabilă care va descrie dinamica unui sistem polimeric va fi definită ca un produs între valoarea lui medie la diferite rezoluții de scală și densitatea de probabilitate construită prin izometrii adecvate. Asemenea formalism a fost aplicat în studiul dinamicii sistemelor fizice, atât la microscoală [31-33], la mesoscoală [34, 35] cât și la macroscoală [36, 37].

În acest context, prezentăm în figura 2.17 a-c un tip de izometrie obținută prin inversiunea coordonatei spațiale cu cea temporală. Din această perspectivă, figura 2a corespunde dependenței 3D a densității de probabilitate, figura 2b dependența de contur, în timp ce în figura 2c dependența densității de probabilitate de τ pentru trei valori distincte ale lui ξ în raport cu rezoluția de scală. [2]

Din figurile 2.17 și 2.18 rezultă un grad ridicat de similitudine, sugerând că modelul teoretic poate descrie, cel puțin calitativ, evoluția eliberării dsADN din sistemele date. În acest cadru, densitatea de probabilitate pe diverse valori ale lui ξ descrie evoluția în timp a proceselor de eliberare a dsADN. [2]

Concluzii

Sunt prezentate comportamente neliniare în terapia genică prin intermediul implementării holografice folosind modelul fractal al mișcării sub forma Teoriei Relativității de Scală. Astfel, printr-o ecuație fractală Fokker-Planck, este prezentată izometria prin inversiune a coordonatelor fractale $\xi \rightarrow \tau$ ce poate descrie diferite dinamici neliniare și, implicit, comportamentele neliniare în transferul materialului genetic (ADN) în celule, adică în terapia genică. În acest context, sunt analizate corelațiile modelului teoretic cu datele experimentale (mai exact, eliberarea de dsDNA somon gol și vector de donare dsDNA somon din matricea polimerică 3D). [2]

După o prezentare sintetică a principalelor probleme implicate în terapia genică, în finalul capitolului am prezentat un model teoretic legat de eliberarea dsADN. Modelul teoretic a fost validat pe baza experimentului.

Capitol 3

ANALIZA DINAMICILOR STRUCTURILOR ATMOSFERICE UTILIZÂND TEORIA RELATIVITĂȚII DE SCALĂ

3.4 Model de turbulență în cascadă prin ruperea spontană a invarinaței de scală

Acest model se bazează, ca și înainte, pe noțiuni de multifractalitate; evident, noțiuni precum tranziția de scală și ruperea spontană de simetrie sunt necesare pentru a înțelege dinamicile atmosferice dacă vom considera multifractalitatea ca fiind validă. Pentru a exemplifica construcția scalară a modelului vom utiliza o relație de tranziție de scală.

Definim în spațiul scalelor ε – aproximația de scală a funcției multifractale $F(x, \varepsilon)$, $F(x, \varepsilon)$ fiind diferentiabilă pentru $\varepsilon \neq 0$ și nediferentiabilă pentru $\varepsilon = 0$. Aplicând lui $F(x, \varepsilon)$ dilatarea/contractia infinitezimală a rezoluției de scală de forma

$$\varepsilon' = \varepsilon(1 + d\rho) \quad (3.29)$$

$$F(x, \varepsilon) \text{ în primă aproximație se transformă astfel: } F(x, \varepsilon') = F(x, \varepsilon) + \frac{\partial F(x, \varepsilon)}{\partial \varepsilon} \varepsilon d\rho = (1 + \widehat{D}d\rho)F(x, \varepsilon) \quad (3.30)$$

unde

$$\widehat{D} = \varepsilon \frac{\partial}{\partial \varepsilon} = \frac{\partial}{\partial \ln \varepsilon} \quad (3.31)$$

corespunde operatorului dilatare/contractie. Pentru a fi și mai preciși, variabila intrinsecă de rezoluție este în fapt $\ln\left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0}\right)$, unde ε_0 definește o rezoluție de scală standard. Într-un astfel de context ruperea invarianței de scală a variabilei multifractale atmosferice $F(x, \varepsilon)$ va implica:

$$\frac{\partial F}{\partial \ln\left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0}\right)} = P(F) \quad (3.32)$$

unde $P(F)$ poate fi, de exemplu o funcție polinomială nenulă de forma:

$$P(F) = A_0 F^n + A_1 F^{n-1} + \dots$$

În cele ce urmează să alegem pentru $P(F)$ forma simplă

$$P(F) = BF, B = \text{const.} \quad (3.33)$$

Dacă înlocuim această relație în (3.32) obținem ecuația diferențială:

$$\frac{dF}{F} = Bd \ln \left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right)$$

care conduce la o soluție de forma:

$$\frac{F}{F_0} = \left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right)^B \quad (3.34)$$

Astfel mecanismul prin care cascada energetică turbulentă se manifestă atât la scală mare cât și la scală mică, nu este altceva decât ruperea spontană a invarianței de scală.

În general, indiferent de metoda matematică utilizată pentru a descrie fenomenul, energia este injectată în vârtejuri de dimensiune L_0 , ceea ce dă naștere la o cascadă de vârtejuri intermediare l_n către o scală de disipare l_d . Într-un asemenea context, admițând identificările:

$$\frac{F}{F_0} = \frac{l_n(r)}{L_0}, \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} = 2^{-n} \quad (3.35)$$

Evoluția în cascadă devine

$$l_n(n) = L_0 2^{-n}, n = 0, 1, 2, \dots \quad (3.36)$$

Să reamintim că modelul β -constant comun admite presupunerea că disiparea energiei poate fi distribuită în mod omogen prin vârtejuri uniform-dimensionale [38]. La acest model se poate ajunge prin substituirea parametrilor cu $\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} = 2$, $B = -n$, și $F = l$. Totuși, în studii recente, acest model a fost îmbunătățit și implementat într-un cadru experimental practic prin date lidar [28,29]. Astfel modelul aplicat se integrează unor grupări de modele care apar ca urmare firească prin legi de tranziții de scală în contextul multifractalității. Astfel, acest model poate fi aplicat cu succes dacă introducem un parametru de rezoluție de scală. [29] Astfel se ajunge la următoarea relație:

$$l_n(n, s) = L_0 2^{-ns^2} \quad (3.37)$$

care duce la multiple vârtejuri cu propria lor dimensiune fractală, ceea ce poate produce curgeri multifractale [29]. Din cauza dependenței de rezoluție de scală, parametrul s arată cât de rapid descesc scările turbulente. Diverși

parametri ce descriu curgerea turbulentă au fost evaluați în alte lucrări publicate anterior. [28, 29]

Pot fi stabiliți alți parametri și relații de recurență ai acestui model, prin faptul că β trebuie să rămână constant, adică:

$$\frac{L_0^3}{l_1^3} = \frac{l_1^3}{l_2^3} = \dots = \frac{l_{nL_0-1}^3}{l_{nL_0}^3} \quad (3.38)$$

Într-un astfel de context, este apoi posibil să deducem relația [28, 29]:

$$l_n(n) = \frac{l_1^n}{L_0^{n-1}} \quad (3.39)$$

De aici, numărul maxim de vârtejuri produse de model cu parametrii inițiali este dedus ca fiind:

$$n_{L_0} = \frac{\ln L_0 - \ln l_d}{\ln L_0 - \ln l_1} \quad (3.40)$$

Un alt exemplu semnificativ este relația care poate fi obținută pentru dimensiunea fractală a fiecărui vârtej [28]:

$$D_F(n) \cong 3 \left\{ 1 + \frac{1}{n} \left[\frac{\ln(N)}{3(\ln L_0 - \ln l_1)} - 1 \right] \right\} \quad (3.41)$$

unde N este numărul de vârtejuri produse de fiecare bifurcație. Acest număr este considerat a fi 2 în cazul majorității curgerilor turbulente reale și mai rar 3. O relație uzuală se obține admitând condițiile pentru modelul β :

$$D_F \cong \log_2 N = ct. \quad (3.42)$$

Desigur, prin această definiție clasică, și prin aproximația $N = 2$, se obține punctiformitatea vârtejurilor, ceea ce nu este realist. Este posibil ca această dimensiune să fie înlocuită cu un indice de singularitate, în acest caz nemaifiind vorba de monofractalitate; totuși, este neclar cum s-ar putea extrage dimensiunile specifice ale vârtejurilor în fiecare stadiu turbulent prin această funcție. În orice caz, acest rezultat final al dimensiunii nu este surprinzător, căci datorită naturii haotice a curgerii turbulente, pe măsură ce se micșorează vârtejurile devin atât de complexe încât traiectoriile vor umple spațiul interior al entității turbulente. O altă concluzie este, de asemenea, evidentă: deoarece avem un spectru de dimensiuni, cascada turbulentă este un sistem multifractal.

Este, de fapt, posibilă și explicitarea relației precedente sub forma [28]:

$$D_F(n) \cong 3 - \frac{1}{n} \left\{ \frac{2 \ln(2) \ln(L_d)}{[\ln(L_0) - \ln(L_d)][\ln(2) - \ln(L_0) + \ln(L_1)]} + 3 \right\} \quad (3.43)$$

Dincolo de acești parametri, este deasemenea posibilă și explicitarea ecuațiilor ce descriu turbulența în cascadă astfel încât să fie nevoie doar de doi parametri inițiali, scala inițială și finală, prin diverse metode geometrice complicate [29]. Acest model fost utilizat datele lidar, ceea ce a condus la descrierea unor profiluri temporale a acestor parametri, rezultatele obținute fiind în acord cu literatura de specialitate existentă, cu precădere cel legat de comportamentul stratului limită planetar (PBL) [28,29].

3.5. Conexiunea modelului de turbulență în cascadă cu o formă modificată a hărții logistice

În cele ce urmează, se arată faptul că modelul poate fi conectat cu o formă modificată a hărții logistice, care aproximează, în anumite condiții, comportamentul unui mod Fourier a câmpului de viteze turbulent a curgerii atmosferice. Utilizarea acestui model în harta logistică implică un coeficient Lyapunov [10, 25, 26] asociat pentru fiecare stagiū a curgerii turbulente – în acest mod, este posibilă determinarea, dacă există, pentru un anume set de parametri inițiali și la o anumită altitudine, stagiū în cascada turbulență care prezintă calități laminare temporare. Maniera în care această conexiune este efectuată cu harta logistică va fi detaliată în următoarea secvență; urmând o proiecție Galerkin de tip multifractal a ecuațiilor adimensionale Navier-Stokes de tip multifractal, este posibil să rescriem expresia unui astfel de mod Fourier cu ecuația iterativă:

$$a_{n+1} = 4(1 - Re^{-1}\tau|\mathbf{k}|^2)a_n(1 - a_n) = r a_n(1 - a_n) \quad (3.44)$$

care este echivalentă cu harta logistică, Re este numărul lui Reynolds, τ este un pas temporal, iar \mathbf{k} este un număr de undă asociat cu decompoziția câmpului de viteze [29]. Alte studii care au fost formulate demonstrează o echivalență parțială între ecuațiile Navier-Stokes și harta logistică [39, 40]. Este evident faptul că condiția $r > 0$ trebuie să fie valabilă și deci (3.44) să fie validă, deoarece r depinde de o scală temporală și de un număr de undă. Vom identifica acești parametri în cele ce urmează. Astfel pentru numărul lui Reynolds vom utiliza relația uzuală:

$$Re \cong \left(\frac{L_0}{l_d}\right)^{\frac{4}{3}} \quad (3.45)$$

Acum, conform (3.45), interpretarea lui \mathbf{k} poate fi discutabilă, totuși vom folosi interpretarea standard $|\mathbf{k}| = \frac{1}{l_n}$. Totuși, anumite ipoteze teoretice pot conduce la diverse interpretări. Ecuația care descrie l_n produce lungimi de scală care scad în mărime de la supraunitar la subunitar – dacă folosim interpretarea standard, r va evolua de la 4 la 1 dacă $\tau = ct.$, ceea ce este exact opusul a ce ar trebui să producă modelul. Dată fiind secvența tipică de bifurcație a ecuațiilor Navier-Stokes, acestea fiind *stabil* \rightarrow *periodic* \rightarrow *cvasiperiodic* \rightarrow *haotic*, nu este realist ca această curgere să fie modelată într-un mod în care $r = 4$ corespunde cu cele mai mari scalări, deoarece ar fi exact opusul secvenței tipice de bifurcație [41]. Harta logistică descrie chiar „ruta standard către haos”. Elementele din r trebuie să scadă în timp, deoarece $Re^{-1}\tau|\mathbf{k}|^2$ va scădea în timp iar $4(1 - Re^{-1}\tau|\mathbf{k}|^2)$ va crește. Este posibil să rezolvăm această problemă considerând τ ca fiind o variabilă descrescătoare, τ_n , dar este neclar ce semnificație fizică poate fi dată acestei cantități având în vedere faptul că este un pas temporal introdus prin metoda Euler de discretizare a derivatei.

Acum, dacă ecuația diferențială din care (3.44) este obținută este rezolvată, rezultatul este o soluție de tip Bernoulli care descrie $a(t)$; totuși, acest fapt nu este folositor în această aplicație. Întorcându-ne la parametrul pas temporal, dacă este considerat variabil după cum a fost sugerat anterior, atunci se implică $4\left(1 - \frac{\tau_0}{ReL_0^2}\right) = 1$, deoarece 1 este punctul transcritic a hărții logistice de unde curgerea turbulentă modelată ar trebui să înceapă. De aici rezultă că pasul temporal a vârtejului inițial este $\tau_0 = \frac{3ReL_0^2}{4}$. Totuși, considerând că, în majoritatea curgerilor atmosferice naturale vom avea L_0 de ordinul sutelor de metri iar l_d de ordinul milimetrilor sau cel mult centimetrilor, atunci $\frac{1}{ReL_0^2}$ va avea ordine de mărime între 10^{-10} și 10^{-12} . În final, rezultatul acestui fapt este că pasul temporal inițial ar trebui, conform acestei interpretări, să aibă valori de ordinul $10^{10} - 10^{12}s$, ceea ce

este echivalent cu sute sau mii de ani, ceea ce este imposibil din punct de vedere fizic. Dacă utilizăm relația:

$$a_{i+1} = 4 \left[1 - l_n^2 \left(\frac{l_d^{\frac{7}{3}}}{u_d l_0^{\frac{4}{3}}} \right) \right] a_i (1 - a_i) \quad (3.46)$$

atunci găsim ce produce un r ce descrie comportamentul hărții logistice tipice. Aici, pasul temporal este considerat constant și dat de $\tau \equiv t_d = \frac{l_d}{u_d}$, u_d fiind modelat printr-o procedură multifractală care cere scala turbulentă minimă [28].

Considerând conexiunea dintre harta logică și modelele de scalare turbulentă folosite aici, abordarea este nouă. Totuși, chiar considerând asemenea conexiuni în general, nu multe lucrări științifice au abordat un asemenea subiect. Frisch [40] a obținut că o expresie matematică similară hărții logistice ce poate fi considerată o „ecuație Navier-Stokes a săracului”. Alte câteva studii au explorat aceste conexiuni cu turbulența bidimensională [39, 41, 42].

Prin realizarea corelațiilor cu datele lidar, modele scalare, și harta logică, ulterior putem aproxima dacă unele stagii de turbulență atmosferică se manifestă cvasilaminar, la o anumită altitudine și la un anumit timp. Un regim laminar sau turbulent de curgere poate fi identificat în acest mod prin atmosferă, deoarece, pentru anumite valori la o scală dată și la un interval dat, este posibil ca r să prezinte valori caracteristice regimelor laminare ale hărții logistice, ceea ce implică faptul că la anumite altitudini și la o anumită scală curgerea atmosferică poate să prezinte spontan calități laminare sau cvasilaminare. Acest lucru poate fi folosit pentru a construi o nouă măsură a turbulenței sau a lipsei turbulenței, numită indicele de laminaritate de scală:

$$S_\lambda = \langle \lambda_n l_n \rangle \quad (3.47)$$

care este compus din media tuturor scalărilor și a indicilor Lyapunov date de valori r produse de scalări la anumite altitudini. Exponenții Lyapunov asociați cu scalări mari indică turbulență complet dezvoltată la scară mare, atunci când S_λ este mare, ceea ce conduce la număr de stagii turbulente mari. Tranzițiile laminar-haotic și viceversa pot apare spontan, așa cum

reiese din corelație dintre harta logistică și ecuațiile Navier-Stokes și regiunile de stabilitate identificate în harta logistică. Acest lucru indică că există canale laminare care se pot propaga prin atmosferă, așa cum reiese din teoria multifractală a mișcării. [29, 30]

3.6. Validări ale modelelor teoretice pe baza datelor experimentale

Acum, vom introduce date experimentale, și metoda lor de procesare, obținute prin intermediul unei platforme lidar pentru a aplica teoria definită până acum și pentru a verifica rezultatele. În legătură cu utilizarea datelor de telemetrie în studii atmosferice, multe studii au fost dezvoltate strict în legătură cu observări de mediu prin telemetrie sau alte platforme controlate la distanță; platforme orbitale cu oameni la bord (MLEOP) conțin laboratoare pentru experimente diverse, unele dintre ele având tehnologie lidar precum „Lidar In-space Technology Experiment” (LITE) creat de NASA [43]. Astfel vehicule de tip drone (UAV) pot fi o soluție bună pentru monitorizarea unor aspecte ale mediului. [44] Pentru a da veridicitate teoriei vom utiliza date de lidar elastic.

Sistemele lidar (utilizate în mapări de rezoluție înaltă, geodezie, arheologie, geografie, fizică atmosferică) combină multe dintre avantajele câștigate prin utilizarea acestor instrumente într-o platformă telemetrică care este capabilă de a da profile de date atmosferice cu o rezoluție temporală și spațială ridicată [45, 46]. Sunt multe tipuri de platforme și configurații lidar, dar dincolo de o discuție generală a unor tipuri majore, cea mai simplă și utilizată platformă este platforma lidar elastică, fiind folosită și în cadrul acestei lucrări,.

În cei mai generali termeni, lidar se referă la o metodă telemetrică care măsoară distanța de la o țintă iluminând-o cu pulsuri de laser și măsurând cantitatea de lumină retroîmprăștiată a pulsului corespunzător cu un senzor. Dintre platformele lidar ce implică metode complexe menționăm DIAL, Raman sau Doppler. DIAL este un acronim a “Differential Absorption Lidar”; este o tehnică utilizată pentru a depista concentrația unor specii gazoase în atmosferă, dar este folosit în special pentru a măsura concentrația de ozon în atmosfera inferioară [47]. Lidarul Raman este folosit

în special pentru a profila prezența vaporilor de apă și a aerosolilor, cu o platformă care se folosește de mai multe lungimi de undă pentru a exploata principiul de retroîmprăștiere inelastică Raman și a detecta semnale adiționale la lungimi de undă care corespund stărilor energetice vibraționale ale anumitor molecule. În final, ceea ce se numește lidar Doppler folosește o frecvență recepționată pentru a folosi efectul Doppler prin care se poate calcula viteza vântului la anumite altitudini.

Strict din punct de vedere practic, toate aceste platforme sunt superioare ca aplicabilitate față de platforma elastică, dar pentru a păstra simplitatea aplicației, și cu dorința de a implementa și testa teoriile expuse în acest capitol într-un mod cât mai pragmatic, se vor folosi date obținute printr-o platformă lidar elastică. Ecuația care descrie semnalul recepționat corectat cu altitudinea la o anumită altitudine, sau RCS (Range Corrected Signal), este o variantă a legii Beer-Lambert, și este definită astfel [48]:

$$RCS(z) = O(z)K\beta(z)e^{-2 \int_0^z \alpha(z')dz'} \quad (3.48)$$

unde $O(z)$ este o funcție de overlap, iar K este o constantă specifică platformei. Cantitățile rămase, α și β , reprezintă coeficienți de extincție și retroîmprăștiere.

Metoda folosită pentru a procesa datele produse de platforma lidar este detaliată mai mult în alte lucrări asociate, dar se bazează în principal pe obținerea coeficientului de structură a indicelui de refracție C_N^2 [28, 45]:

$$\sigma_I^2(L) = 1.23 C_N^2(L) k^{\frac{7}{6}} L^{\frac{11}{6}} \quad (3.49)$$

unde σ_I^2 este scintilația sau logaritmul abaterii standard a intensității unei surse de lumină observate de la o distanță dată de drumul optic L . Se dă următoarea definiție:

$$\sigma_I^2(L) = \ln \left(1 + \frac{\langle I(L)^2 \rangle - \langle I(L) \rangle^2}{\langle I(L) \rangle^2} \right) \quad (3.50)$$

unde I este intensitatea semnalului retroîmprăștiat corectat cu distanța la un punct anume din drumul optic, mai precis intensitatea RCS. În alte studii asociate, s-a considerat suficient să se folosească doar trei profile RCS pentru procesul de mediere. După determinarea lui C_N^2 , este apoi posibilă calcularea, cu un grad de aproximare, a scării inițiale și finale. Scala finală de disipare este legată direct de scintilație:

$$\sigma_I^2(L) \cong 0.615 C_N^2(L) L^3 l_d(L)^{-7} \quad (3.51)$$

iar scala inițială este legată de profilul C_N^2 :

$$C_N^2(z) = L_0(z)^{\frac{4}{3}} (\nabla \langle n(z) \rangle)^2 \quad (3.52)$$

În cazul vârtejurilor turbulente care sunt situate în zona inertială, este posibil să se aproximeze profilul indicelui de refracție din definiția coeficientului de structură:

$$(z) \cong n_0 - \sqrt{C_N^2(z) z^{\frac{2}{3}}} \quad (3.53)$$

care apoi poate fi folosit pentru a extrage profilul L_0 . Această metodă a fost utilizată cu succes în multiple studii.

Acum că scalările necesare au fost obținute, devine fezabilă utilizarea modelului β modificat, fiind acum posibilă verificarea ipotezelor stabilite în această lucrare după un sumar final. Considerăm, deci, că dinamicile atmosferice pot fi descrise de comportamentul unor entități nediferențiable care evoluează și suportă bifurcații conform anumitor legi. Legile menționate anterior pot modela evoluția entităților și se pot fi conectate cu harta logistică, datorită faptului că harta logistică nu este altceva decât o ilustrare a câmpurilor de viteză descrise de ecuația Navier-Stokes. Astfel fiecărui coeficient Lyapunov i se poate atribui o scală, ceea ce implică posibilitatea unor anumite scalări la altitudini care manifestă canale laminare.

Datele RCS folosite în acest capitol au fost obținute de la platforma RALI „Multiwavelength Raman Lidar”, care face parte din Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Optoelectronică INOE 2000 din București, România. Lungimile de undă ale emisiei laser pot fi 1064 nm (90 mJ), 532 nm (50 mJ) și 355 nm (60 mJ) și canalele de detecție sunt 1064, 532 cross, 532 paralel, 355nm (elastic), și 607, 387 și 408 nm (canale Raman). Durata pulsului laser este 7 – 9 ns, rata de repetiție este de 10 Hz, iar diametrul razei este de 5.5 – 7 mm la FWHM („Full Width at Half Maximum”). Raza dinamică acoperă 2 – 15 km depinzând de starea atmosferei, cu o rezoluție spațială de 3.75 m. Recepția este compusă dintr-un telescop 400 mm Cassegrain, iar sistemul de achiziție este atât analog

cât și „photon counting”, cu o rată analog de 20 MS/s și rată photon counting de 250 MHz. Sistemul RALI a fost testat, îmbunătățit și comparat cu alte sisteme asemănătoare, iar rezultatele au mai fost publicate în trecut [46-48].

Într-un profil atmosferic, studiul comportamentului haotic al cascadei turbulente este evaluat astfel: pentru mai multe valori r utilizate în determinarea exponenților Lyapunov, găsim l_n la anumite altitudini prin diversele stagii ale profilului. Exponenții Lyapunov cuantifică haoticitatea unui stagi determinat din cascada turbulentă la o anumită altitudine. Trebuie observat faptul că un număr mare de stagii este atins lângă zone de stabilitate ale profilului, și că studii recente indică faptul că asemenea zone pot indica altitudinea la care se află PBL-ul [28, 29]. O examinare atentă a profilelor va arăta structuri ascendente și descendente care sunt canale laminare, iar prezența lor este o consecință a faptului că, la anumite altitudini, parametrul r calculat prin scalările obținute cu ajutorul datelor lidar corespunde unei zone ale hărții logistice cu un exponent Lyapunov negativ, iar apoi, la alte altitudini și scalări, fenomenul se repetă. Prin identificarea canalelor ascendente și descendente, putem stabili fenomenele de transport atmosferic; canalele orizontale cu efect nedeterminat sau canalele opuse se pot și ele observa. Regiunile ce prezintă canalele orizontale sau opuse scot în evidență regiunile stabile ale profilului, iar structurile atmosferice își mențin altitudine. Zonele de activitate turbulentă ridicată apar în absența acestor canale laminare. Valori negative ale exponenților Lyapunov, reprezentarea lor prin ploturi și valoarea 0 a fost setată manual ca o limită inferioară a colormap-ului.

Canalele ascendente conduc la transportul ascendent, cele descendente reprezintă transportul descendent pentru că cascada turbulentă continuă către scala de disipare,. Asadar, poate fi efectuată o analiză preliminară folosind diverse ploturi pentru a confirma astfel de corelații. Acest set de figuri arată ploturi temporale ale profilelor lidar măsurate aproximativ de la 07:00:00PM UTC până la 08:00:00PM UTC cu platforma lidar menționată anterior (Figurile 3.12-3.14). Lungimea de undă de emisie selectată are valoarea 1064 nm. Diverse trăsături ale atmosferei

pot fi observate în mod direct, incluzând nori cirus stratosferici, plume de poluanți și PBL-ul (Figurile 3.12-3.14) .

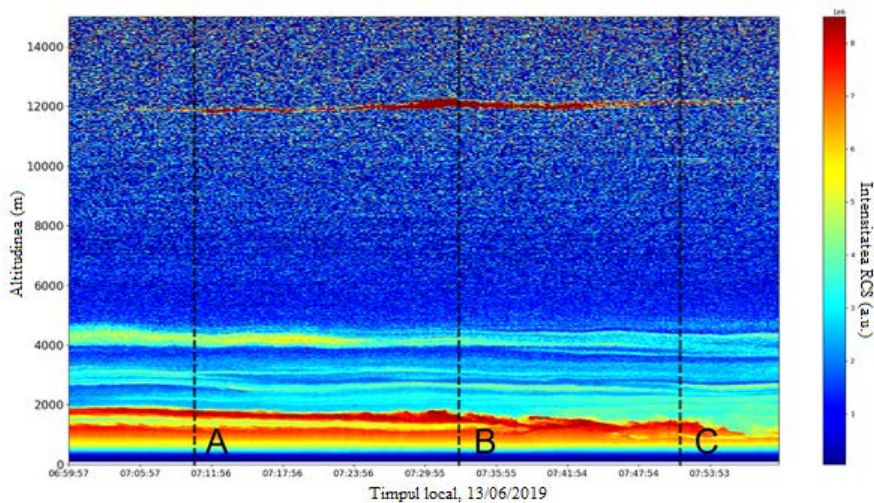


Figura 3.12. Profilare temporală RCS, București, România, 13/06/2019. [30]

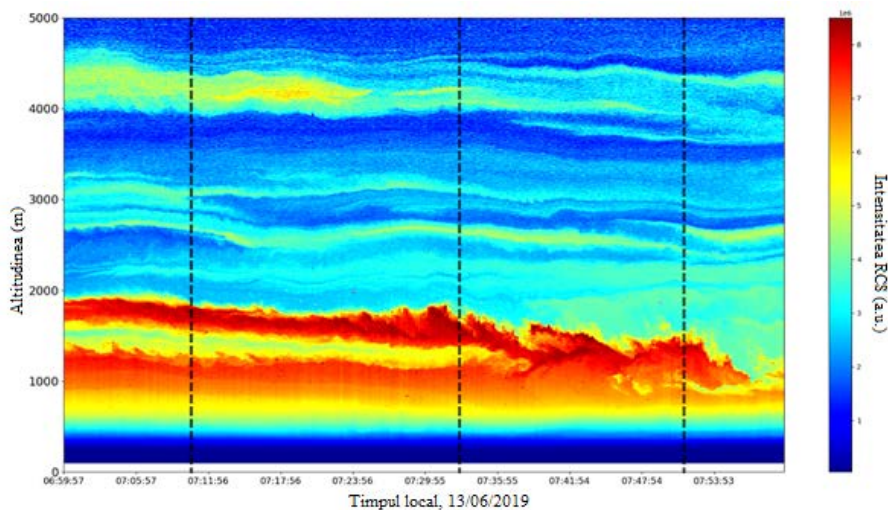


Figura 3.13. Profilare temporală RCS, București, România, 13/06/2019 (regiune de interes). [30]

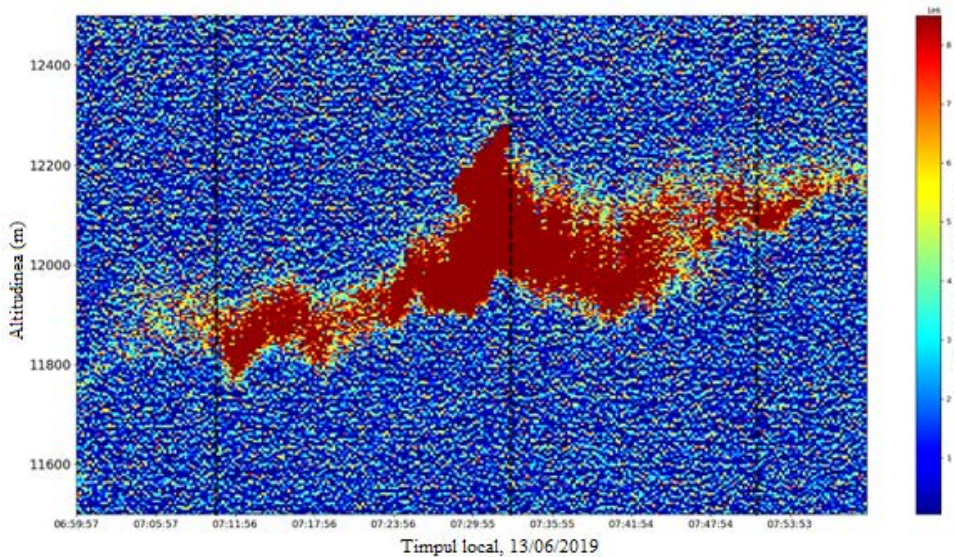


Figura 3.14. Profilare temporală RCS, București, România, 13/06/2019 (regiune de interes superioară). [30]

Figura 3.13 indică prezența de plume de poluanți și alte structuri asociate cu PBL-ul. Astfel putem exclude prezența norilor în regiunile inferioare ale atmosferei, așa cum prevede Meteomanz.com care indică condiții atmosferice calme pentru stația „BUCURESTI FILARET”, unde se află o platforma lidar, și datorită procedurii ACTRIS de colectare a datelor lidar care permite colectare datelor pentru perioade de vreme stabilă (Figura 3. 13). Figura 3.14 specifică un nor stratosferic de tip cirrus foarte înalt.

După analiza vizuală a setului de date, trei puncte semnificative sunt alese, mai precis 07: 10: 00, 07: 33: 00 și 07: 51: 00, denuminate cu A, B și C. Aceste trei puncte par să fie momentele inițiale ale anumitor evoluții atmosferice care sunt vizibile, și vom determina arbitrar locația acestor evoluții (Figurile 3.12-3.20). Poziția și profilele corespunzătoare acestor trei puncte au fost reprezentate prin trei linii întrerupte.

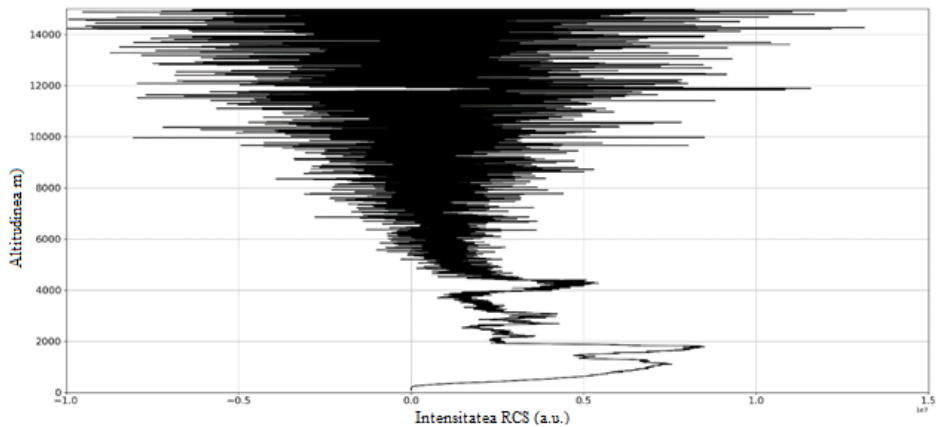


Figura 3.15. Profilare RCS corespunzătoare cu punctul A. [30]

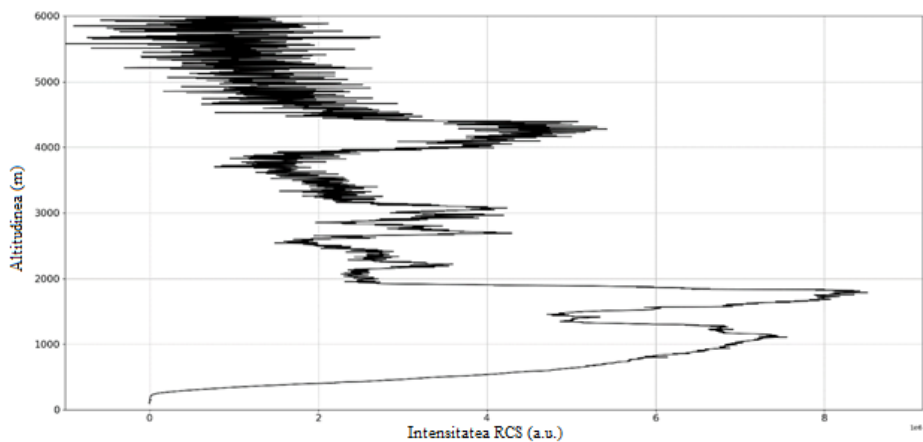


Figura 3.16. Zoom profilare RCS corespunzătoare cu punctul A. [30]

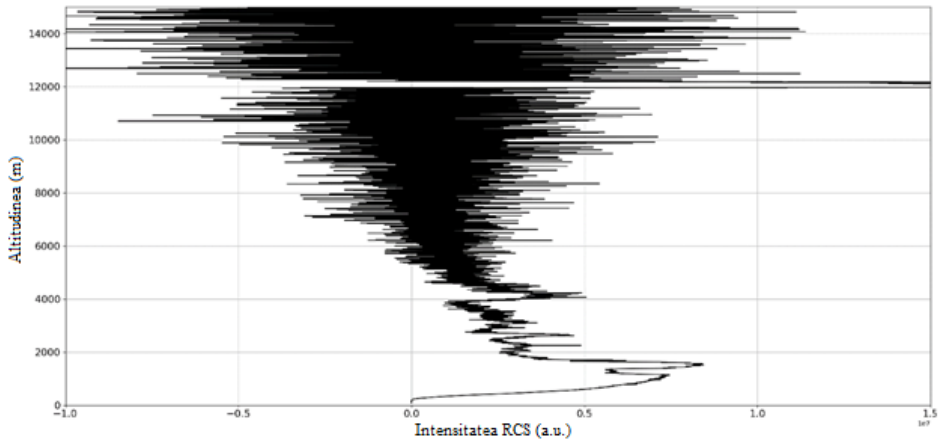


Figura 3.17. Profilare RCS corespunzătoare cu punctul B. [30]

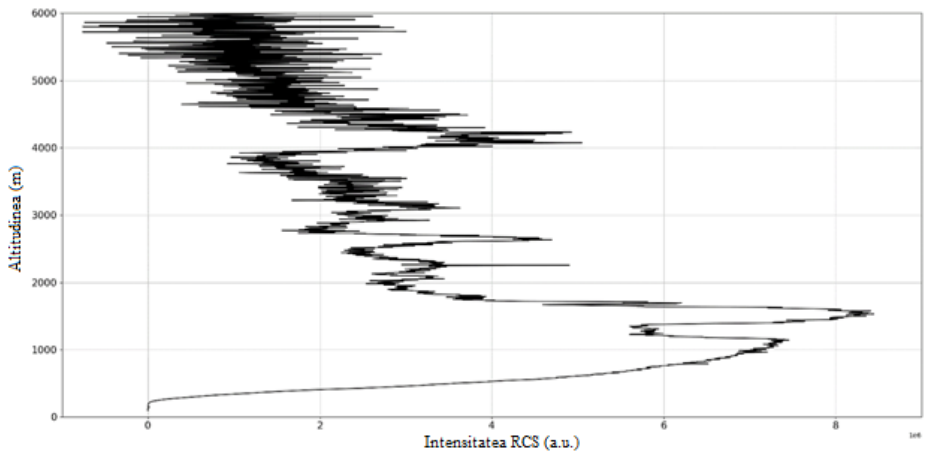


Figura 3.18. Zoom profilare RCS corespunzătoare cu punctul B. [30]

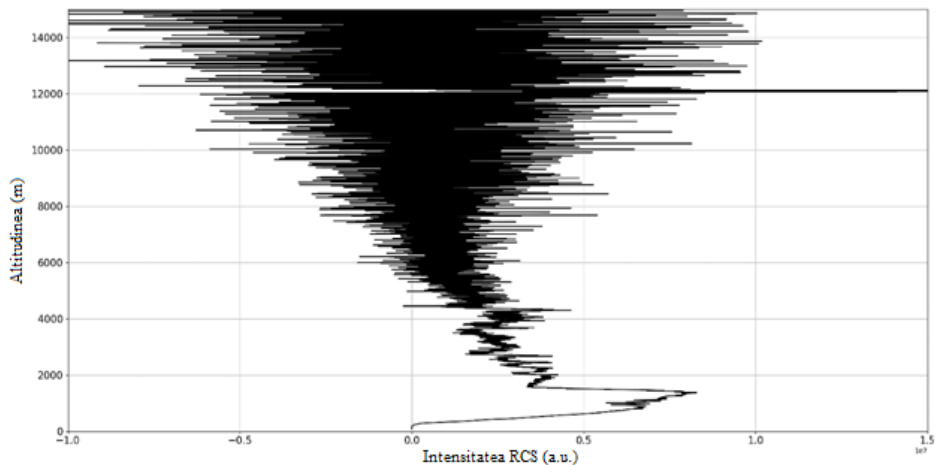


Figura 3.19. Profilare RCS corespunzătoare cu punctul C. [30]

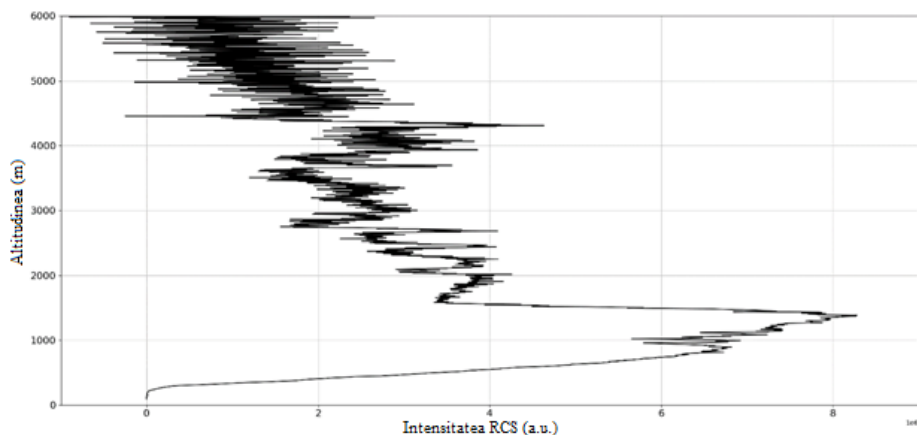


Figura 3.20. Zoom profilare RCS corespunzătoare cu punctul C. [30]

Profilele RCS pot fi, de asemenea, folosite pentru a da o imagine mai clară a profilelor atmosferice în comparație cu analiza laminară a anumitor formațiuni atmosferice, cum ar fi PBL-ul (Figurile 3.21-3.23). Mediile laminare sau turbulente ale profilelor sunt analizate în vecinătatea următoarelor puncte și altitudini: pentru punctul A, 4500 m, pentru punctul B, 2614 m, pentru punctul C, 1500 m (Figurile 3.12-3.14). În următorul

segment, este efectuată și discutată comparația dintre dinamicile profilelor RCS și canalele laminare manifestate.

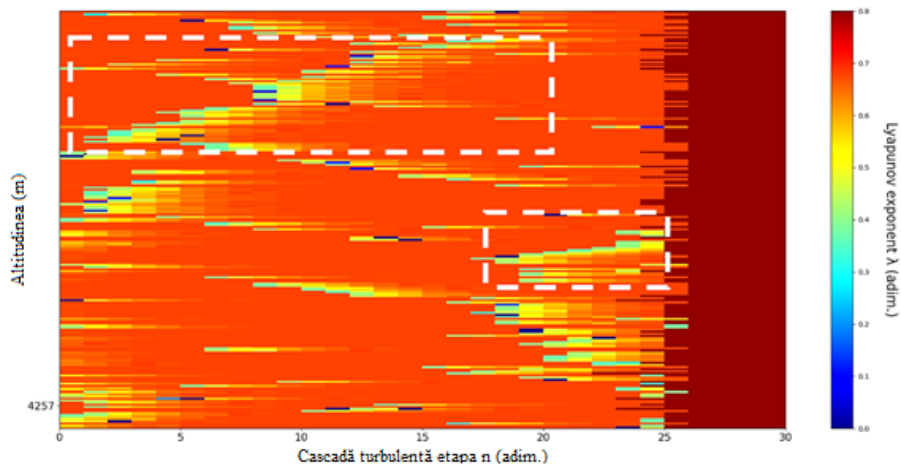


Figura 3.21. Plot profil exponent Lyapunov pe stadiu cascadă turbulentă, București, România, 13/06/2019, 07:10:00; punct de interes: 4500 m. [30]

A_{4500m} : Datele lidar arată formațiuni manifestându-se una deasupra celeilalte; acestea sunt relativ stabile inițial, dar apoi se ridică repede, în timp ce formațiunile de jos coboară. Se observă existența unor canale ascendente clare și a unui canal descendent mai jos. Astfel se obține o strânsă corelație. (Figura 3.21)

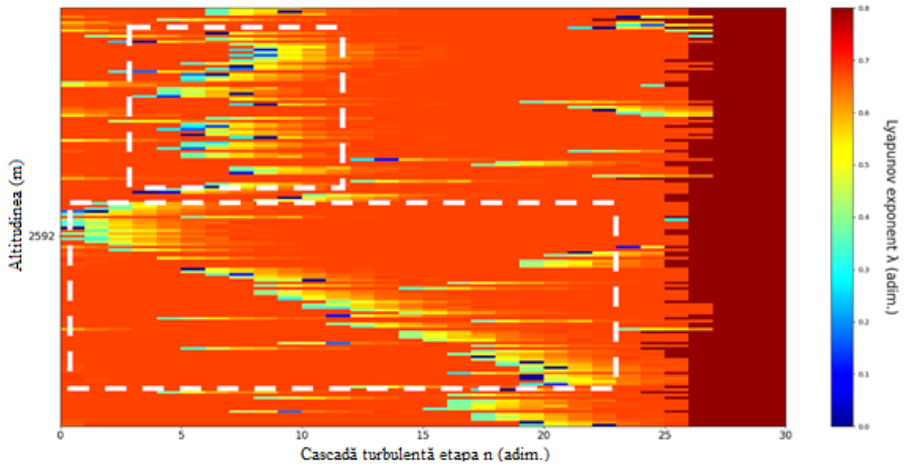


Figura 3.22. Plot profil exponent Lyapunov pe stagiul cascădă turbulente, București, România, 13/06/2019, 07:33:00; punct de interes: 2614 m. [30]
 B_{2614m} : Datele lidar arată structuri atmosferice bine definite coborând la o rată ridicată. Se observă existența unui canal laminar slab indeterminat deasupra altitudinii date, și a unui canal laminar descendent sub altitudinea aleasă. Astfel se obține o strânsă corelație. (Figura 3.22)

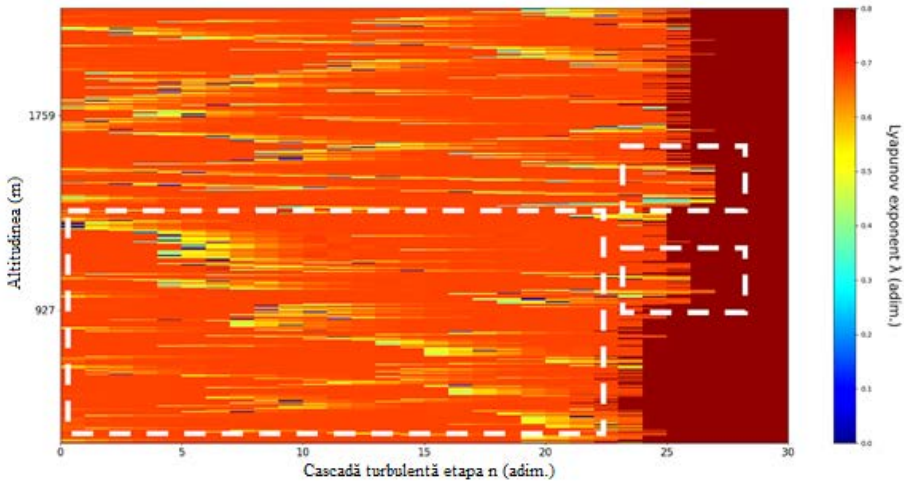


Figura 3.23. Plot profil exponent Lyapunov pe stagiul cascădă turbulente, București, România, 13/06/2019, 07:51:00; punct de interes: 1500 m. [30]

C_{1500m} : Datele lidar arată o structură atmosferică fluctuantă aproape de PBL. Figura indică existența unor canale laminare ascendente deasupra altitudinii alese și a mai multor canale descendente sub altitudinea aleasă. Adicional, se pot găsi stagii turbulente lângă PBL. Se găsește o corelație moderată (Figura 3.23).

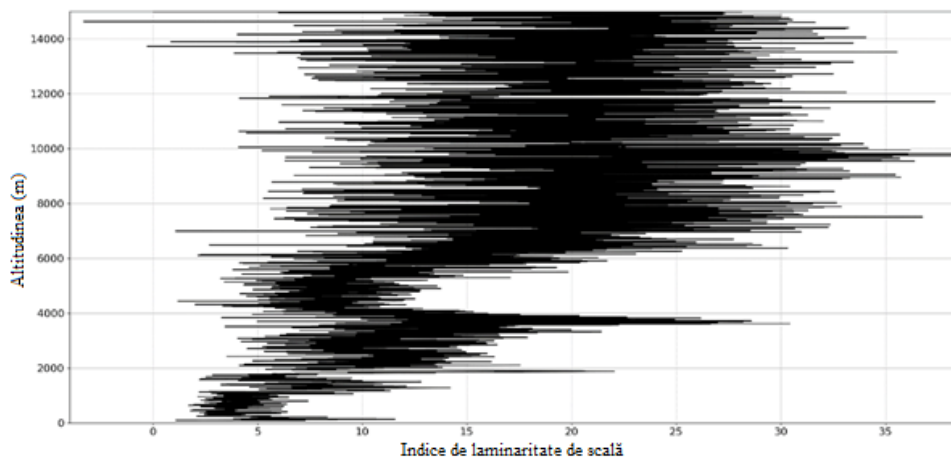


Figura 3.24. Profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului A. [13, 30]

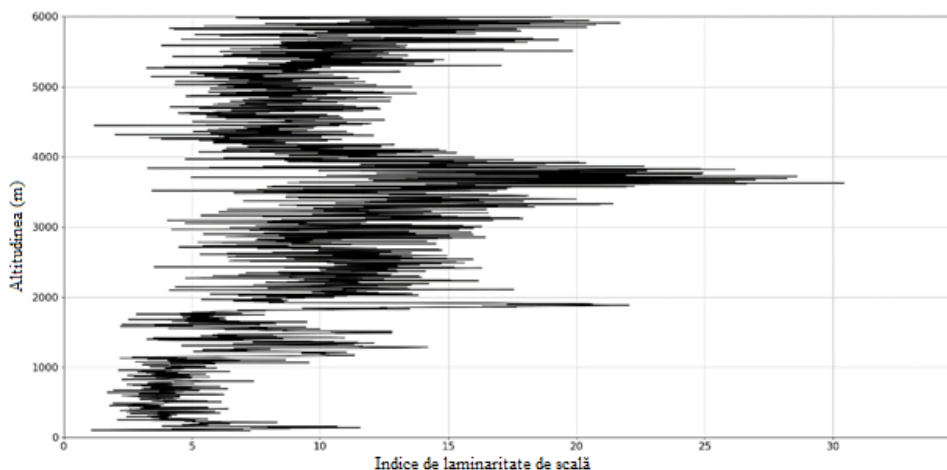


Figura 3.25. Zoom profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului A. [13, 30]

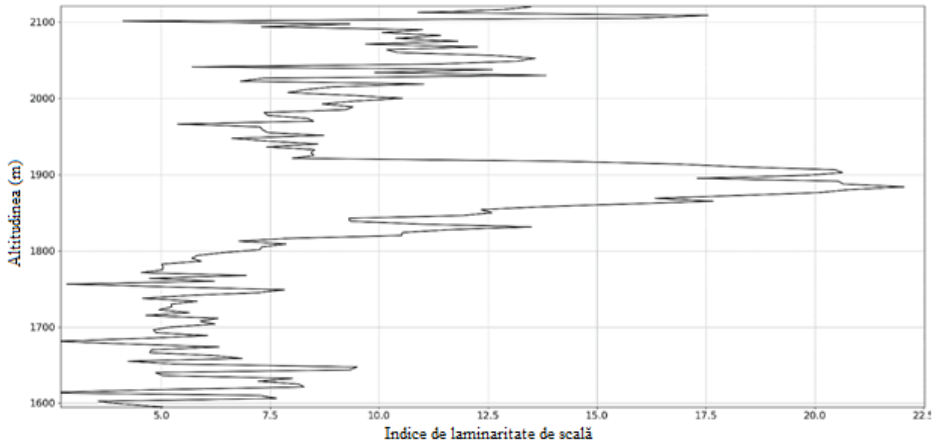


Figura 3.26. Profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului A în vecinătatea PBL-ului. [13, 30]

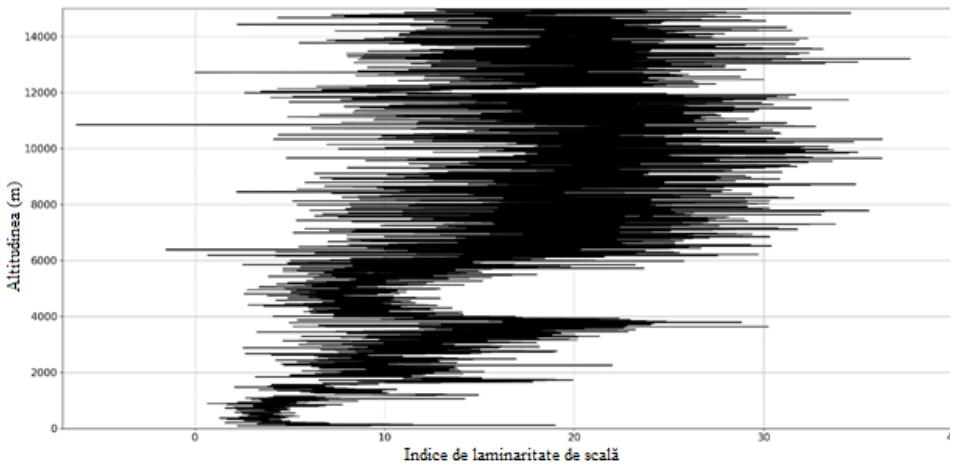


Figura 3.27. Profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului B. [13, 30]

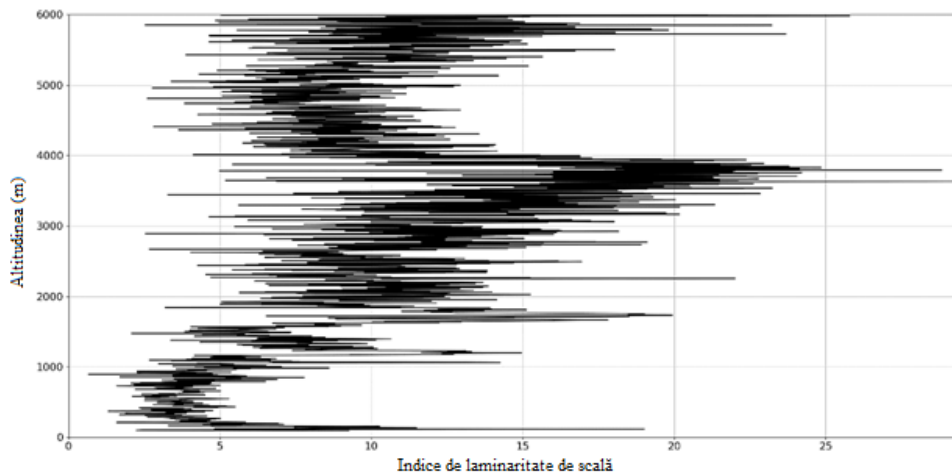


Figura 3.28. Zoom profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului B. [13, 30]

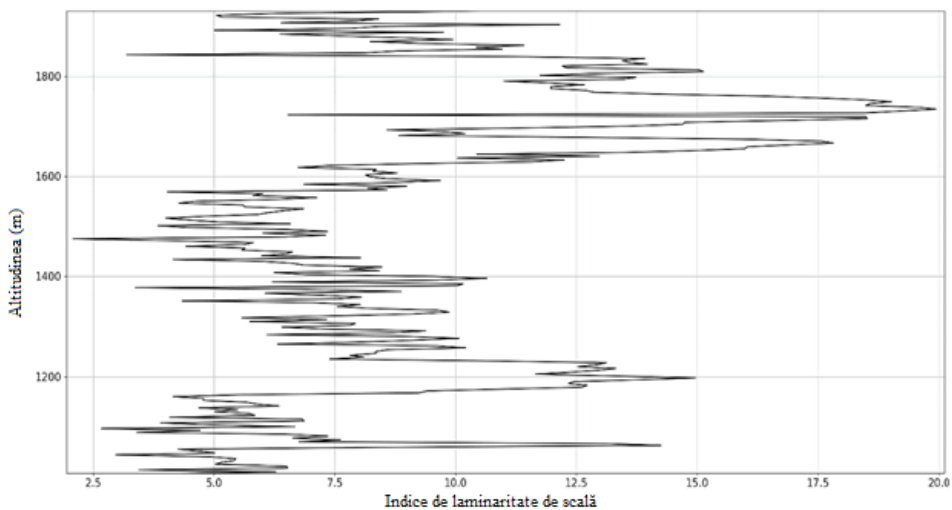


Figura 3.29. Profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului B în vecinătatea PBL-ului. [13, 30]

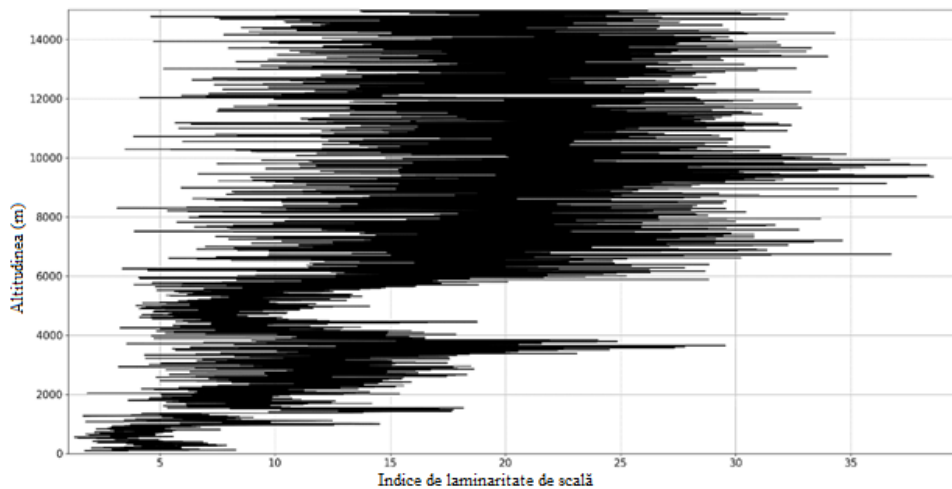


Figura 3.30. Profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului C. [13, 30]

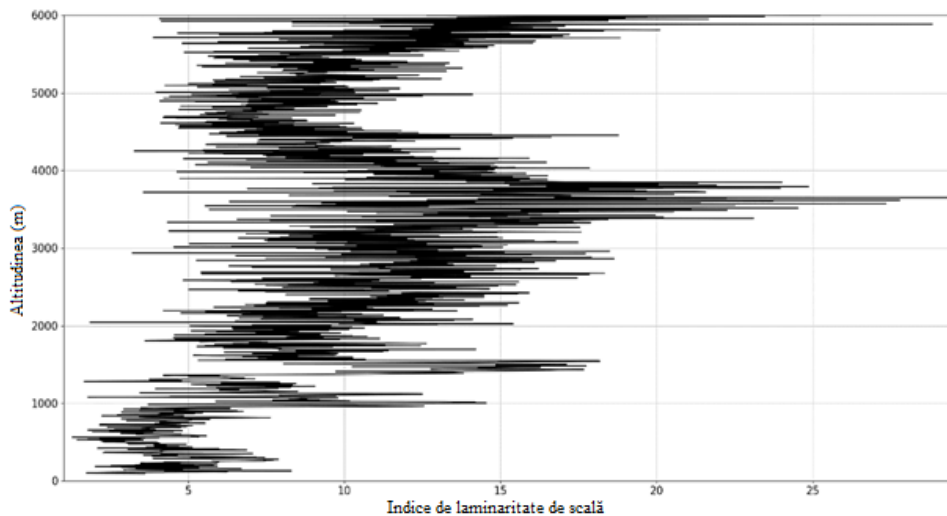


Figura 3.31. Zoom profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului C. [13, 30]

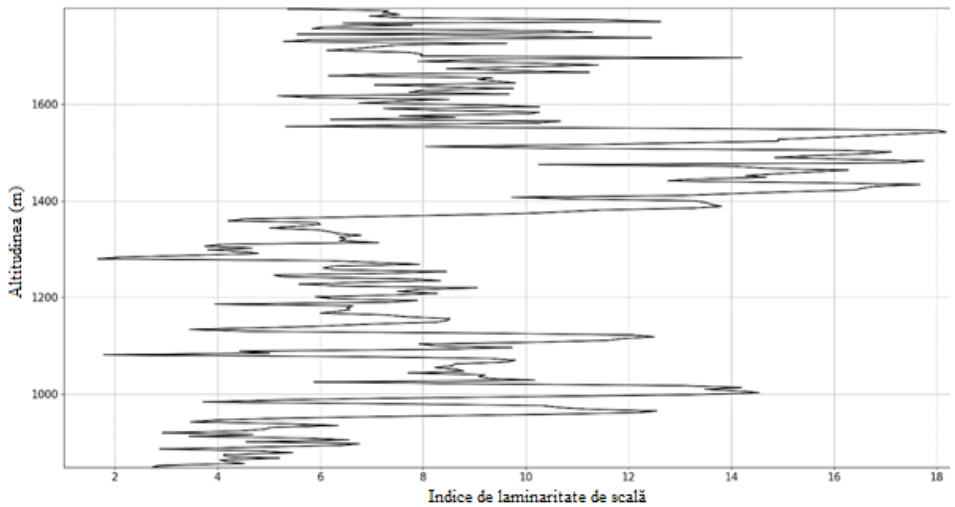


Figura 3.32. Profil indice de laminaritate de scală corespunzând punctului C în vecinătatea PBL-ului. [13, 30]

Pentru a păstra o lungime acceptabilă a acestei analize, majoritatea analizelor laminare pentru acest set de date au fost excluse, dar pot fi găsite și interpretate într-o lucrare asociată [13].

În legătură cu analiza indicelui de laminaritate, segmentul acestor profile la altitudini asociate cu PBL-ul și în vecinătatea inferioară a PBL-ului prezintă valori foarte scăzute, după cum ne-am aștepta; totuși, peak-uri relativ mari au loc chiar deasupra PBL-ului în toate instanțele [13]. Mai mult, aceste peak-uri sunt și foarte stabile, neprezentând fluctuațiile tipice ale unor segmente ale profilelor pot fi asociate creșterii numărului de stagii în analiza laminară generală care corespunde acestor zone. Un indice de laminaritate la scară mare poate fi astfel produs de un număr mai mare de etape care se cumulează calculul indicelui, nu doar exponenții Lyapunov cu valori mari ce corespund la scări mai mari, ceea ce conduce la turbulența activă. Un număr mai mare de etape turbulente indică și valori mai mici ale ratei de disipare a turbulențelor ceea ce determină cascade turbulente asociate fluxului de la acea altitudine care sunt mai „rezistente”. În orice caz, sub aceste zone cu un număr mai mare de etape, apar adeseori zone mici cu

coeficienți Lyapunov foarte mici la scări mai mari, ceea ce ar putea indica o cvasi-laminaritate la scară mare în PBL.

În analiza noastră din lucrarea [13] se identifică 5 cazuri de corelație puternică, 7 instanțe de corelație, 2 instanțe de corelație nulă și 1 instanță de corelație negativă. Analiza indicelui de laminaritate la scară indică rezultate notabile în identificarea structurilor PBL atmosferice (Figurile 3.24-3.32). Acestea rezultate, conform căreia dinamica atmosferică verticală ar putea fi estimată prin evaluarea tendințelor canalelor laminare. Astfel, trebuie să ținem cont de cuantificarea diferențelor dintre evoluția datelor RCS și tendințele canalelor laminare produse, pentru a automatiza acest proces. Numărul cazurilor analizate este încă relativ scăzut; ambele ipoteze survin în urma prelucrării computaționale și conceptuale dificile a analizei în sine. Există problema alegerii unui model sau metodă pentru a cuantifica direcțiile și schimbările de altitudine ale dinamicii atmosferice, cum ar fi modelul NOAA HYSPLIT, folosit pentru profilarea verticală și temporală a aerosolilor. [13, 49, 50]

Analiza turbulenței atmosferice și al intermitenței laminarității și al diferitelor corelații între canalele laminare ascendente și descendente este un proces îndelungat și dificil, cu estimări elocvente. O teorie nouă care necesită procese pentru care nu există o metodologie adecvată ceea ce dă naștere la anumite interpretări și la un anumit grad de speculație. Pe lângă interpretarea a acestor date, volumul mare de date de laminaritate și numărul de calcule necesare pentru a obține aceste date fac din etapa de experimentare o sarcină și mai dificilă. Din punct de vedere tehnic, sunt necesare doar trei profile lidar pentru a calcula un profil C_N^2 , cu toate acestea, software-ul folosit în acest studiu trebuie să calculeze scările întregii cascade de energie turbulentă la o singură altitudine dată pentru fiecare dintre miile de altitudini posibile în fiecare profil. Nu numai atât, dar apoi fiecare scară trebuie să producă un r care trebuie apoi utilizat pentru a găsi comportamentul hărții logistice la acel r dat, iar aceste valori trebuie apoi asociate coeficienților lor Lyapunov. Combinând toate acestea cu faptul că aceste date trebuie folosite pentru a crea profile interactive înseamnă că producerea unei singure instanțe a figurilor prezentate în acest capitol este o

sarcină intensivă din punct de vedere computațional, cel puțin pentru un laptop obișnuit sau computer desktop. [13, 30]

Acest fapt face experimentarea o sarcină dificilă; mai mult, în mod ideal, aceste teorii ar trebui testate pe mult mai multe seturi de date lidar. Din cauza acestor două probleme, și pentru a îmbunătăți diseminarea acestor idei, scriptul Python utilizat a fost compilat astfel încât poate fi folosit de cercetători care au acces la date asemănătoare indiferent dacă au sau nu instalate pachetul și librăriile Python [13]. Compilarea a fost efectuată prin PyInstaller, mai întâi adăugând Python la variabila Windows PATH, și apoi invocând comanda “pyinstaller „SCRIPTNAME’.py” împreună cu indicatorii „onefile” și „hidden-import cftime”. Librăria „python38.dll” a fost deasemenea adăugată în același fișier cu executabilul. Programul execută următorii pași vizibili:

- Deschide un tab Windows Explorer ceea ce permite utilizatorului să aleagă setul de date lidar dorit;
- Transmite lungimile de undă disponibile canalului de emisie și indexul asociat acestui canal, promptând utilizatorul să aleagă unul;
- Transmite timpul și indexul asociat fiecărui profil lidar, promptând utilizatorul să aleagă unul;
- Transmite mesaje „Loading...” până când calculele sunt complete;
- Produce ploturile interactive.

Această aplicație poate fi descărcată la adresa <https://drive.google.com/file/d/1nvnJfr2KM9QoTmeCLrpO2Ac3G2kxINgl/view?usp=sharing>. Un workflow aproximativ și un exemplu a interfaței aplicației este prezentat în Figurile 3.33 și 3.34 [13, 30].

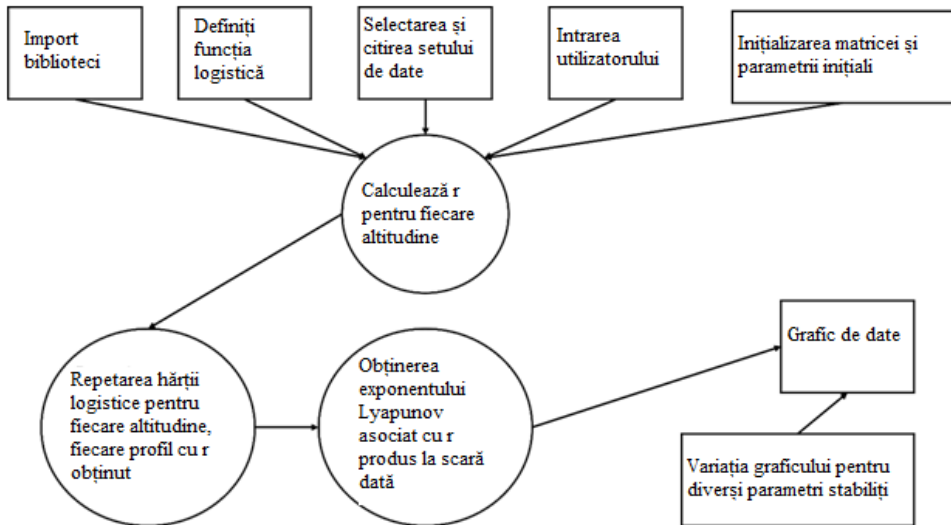


Figura 3.33. Reprezentare workflow algoritm. [13, 30]

```

-->index 240', '07:48:06-->index 241', '07:48:18-->index 242', '07:48:30-->index 243', '07:48:42
-->index 244', '07:48:54-->index 245', '07:49:06-->index 246', '07:49:18-->index 247', '07:49:30
-->index 248', '07:49:42-->index 249', '07:49:54-->index 250', '07:50:05-->index 251', '07:50:17
-->index 252', '07:50:29-->index 253', '07:50:41-->index 254', '07:50:53-->index 255', '07:51:05
-->index 256', '07:51:17-->index 257', '07:51:29-->index 258', '07:51:41-->index 259', '07:51:53
-->index 260', '07:52:05-->index 261', '07:52:17-->index 262', '07:52:29-->index 263', '07:52:41
-->index 264', '07:52:53-->index 265', '07:53:05-->index 266', '07:53:17-->index 267', '07:53:29
-->index 268', '07:53:41-->index 269', '07:53:53-->index 270', '07:54:05-->index 271', '07:54:17
-->index 272', '07:54:29-->index 273', '07:54:41-->index 274', '07:54:53-->index 275', '07:55:05
-->index 276', '07:55:17-->index 277', '07:55:29-->index 278', '07:55:41-->index 279', '07:55:53
-->index 280', '07:56:05-->index 281', '07:56:17-->index 282', '07:56:29-->index 283', '07:56:41
-->index 284', '07:56:53-->index 285', '07:57:05-->index 286', '07:57:17-->index 287', '07:57:29
-->index 288', '07:57:41-->index 289', '07:57:53-->index 290', '07:58:05-->index 291', '07:58:17
-->index 292', '07:58:29-->index 293', '07:58:41-->index 294', '07:58:53-->index 295', '07:59:05
-->index 296', '07:59:17-->index 297', '07:59:29-->index 298', '07:59:41-->index 299']
-----
Please type index number of desired plotting time as shown above.
0
-----
Selected input is:0
-----
Loading...0.000 out of 100.
Loading...0.019 out of 100.
Loading...0.038 out of 100.
Loading...0.056 out of 100.
Loading...0.075 out of 100.
Loading...0.094 out of 100.
Loading...0.113 out of 100.
Loading...0.131 out of 100.

```

Figura 34. Exemplu interfață aplicație. [13, 30]

Executabilul în sine de deschis se intitulează „logistic_lidar_compile_script.exe” și poate fi găsit în fișierul „dist” – evident, utilizatorul are posibilitatea de a crea o scurtătură. Fișierul de date lidar trebuie să fie de tip NetCDF, formatat după standardele de rețea AERONET; manipularea datelor conținute în acest fișier poate fi efectuată în multiple moduri, dar în cazul nostru se face prin librăria „netCDF4” Python. Funcționalitatea ploturilor produse este bazată pe librăria “matplotlib”, așadar mărimea și marginile lor pot fi modificate, zone diferite pot fi vizualizate, și pot fi salvate în mai multe formaturi. Programul produce patru ploturi: o plotare temporală RCS a întregului set de date, un singur profil RCS la indexul ales, plotul analizei laminare, și plotul indicelui de laminaritate. [13, 30]

Concluzii

Putem încheia acest capitol spunând că a fost efectuată o examinare practică aprofundată a teoriei expuse, cu rezultate pozitive care indică validitatea teoriilor. După o explicație a aspectelor teoretice ale multifractalității aplicate atmosferei, s-au creat ploturi care indică nu numai existența canalelor laminare atmosferice, ci și faptul că astfel de canale pot dicta dinamica verticală a structurilor atmosferice macroscopice, cum ar fi aerosolii, norii sau chiar PBL-ul în sine. În comparație cu evoluția datelor RCS, s-a constatat că datele canalelor laminare produc în mare parte o corelație pozitivă. În plus, analiza indicelui de laminaritate s-a dovedit a fi utilă în identificarea PBLH, prezentând vârfuri clare și coerente între PBL și segmentul superior al atmosferei. În final, recunoscând dificultatea verificării pe deplin a unor astfel de teorii folosind cantități mari de date lidar, software-ul folosit pentru a construi astfel de diagrame este diseminat prin compilarea codului Python folosit pentru a le realiza. [13,30]

Capitolul 4

COMPORTAMENTE DE TIP CONDUCTIV ÎN DINAMICA SISTEMELOR COMPLEXE PRIN TEORIA RELATIVITĂȚII SCALEI

4.2 Modelul matematic

Pentru a înțelege comportamentul conductiv din dinamica sistemelor complexe, vom utiliza scenariul Madelung de descriere a acestor dinamici care constă în sistemul de ecuații diferențiale al hidrodinamicii multifractale. Acest sistem conține legea de conservare a impulsului specific multifractal:

$$\partial_t v^i + v^l \partial_l v^i = -\partial^i Q, i = 1,2,3 \quad (4.1)$$

și legea de conservare a densității de stări multifractale:

$$\partial_t \rho + \partial^l (\rho v^l) = 0 \quad (4.2)$$

unde

$$\partial_t = \frac{\partial}{\partial t}, \partial_l = \frac{\partial}{\partial x^l} \quad (4.3a)$$

$$v^i = 2\lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1} \partial^i s, u^i = \lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1} \partial^i \ln \rho \quad (4.3b)$$

$$\rho = \psi \bar{\psi}, \psi = \sqrt{\rho} e^{is} \quad (4.3c)$$

$$Q = 2\lambda^2(dt)^{\left[\frac{4}{f(\alpha)}\right]-2} \frac{\partial_l \partial^l \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} = \frac{u_i u^i}{2} + \lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1} \partial^l u_l \quad (4.3d)$$

În relațiile de mai sus, mărimile au următoarele semnificații fizice:

- t este timpul ne-multifractal, un parametru afin al curbelor de mișcare a entităților în sistemului complex;
- x^l este coordonata spațială multifractală;
- v^i este câmpul de viteză la rezoluție de scală diferențiabilă;
- u^i este câmpul de viteză la rezoluție de scală nediferențiabilă;
- dt este rezoluția de scală;
- λ este un coeficient constant asociat tranziției multifractal-nemultifractal;
- ρ este densitatea de stări;
- ψ este funcția de stare de amplitudine $\sqrt{\rho}$ și fază s ;

- Q este potențialul specific multifractal care cuantifică gradul de multifractalizare al curbelor de mișcare ale entităților sistemului complex;
 - $f(\alpha)$ este spectrul de singularitate de ordinul $\alpha = \alpha(D_F)$ unde D_F este dimensiunea fractală a curbelor de mișcare ale entităților sistemului complex. Spectrul de singularitate conduce la determinarea unor categorii de universalitate în dinamica sistemelor complexe chiar dacă atractorii au diferite forme, ceea ce conduce la descoperirea zonelor în care dinamica poate fi caracterizată printr-o dimensiune fractală specifică. [7]

Din cauza neliniarității sale, sistemul de ecuații admite soluții analitice numai în cazuri speciale. Un astfel de caz este dictat de dinamica unidimensională ale entităților oricărui sistem complex, dinamici explicitate prin ecuațiile:

$$\partial_t v + v \partial_x v = 2\lambda^2 (dt)^{\left[\frac{4}{f(\alpha)}\right]-2} \frac{\partial_{xx} \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \quad (4.4a)$$

$$\partial_t \rho + \partial_x (\rho v) = 0 \quad (4.4 b)$$

cu condițiile inițiale și la limită:

$$v(x, t = 0) = v_0, \rho(x, t = 0) = \rho_0 e^{-\left(\frac{x}{a}\right)^2} \quad (4.5a)$$

$$v(x = ct, t) = v_0, \rho(x = -\infty, t) = \rho(x = +\infty, t) = 0 \quad (4.5b)$$

Se găsește următoarea soluție

$$v = \frac{v_0 a^2 + \left[\frac{\lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1}}{a} \right]^2 xt}{a^2 + \left[\frac{\lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1}}{a} t \right]^2} \quad (4.6)$$

$$\rho = \frac{\pi^{-\frac{1}{2}}}{\left\{ a^2 + \left[\frac{\lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1}}{a} t \right]^2 \right\}^{\frac{1}{2}}} \cdot e^{-\left(\frac{(x-v_0)^2}{a^2 + \left[\frac{\lambda(dt)^{\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]-1}}{a} t \right]^2} \right)} \quad (4.7)$$

În relațiile (4.5a,b)-(4.7), v_0 este viteza inițială, iar a este parametru Gaussian.

Această soluție, prin variabilele adimensionale:

$$\frac{v}{v_0} = \bar{v}, \rho\sqrt{\pi}a = \bar{\rho}, \frac{x}{v_0\tau} = \xi, \frac{t}{\tau} = \eta \quad (4.8)$$

și prin parametrii adimensionali

$$\theta = \frac{\lambda(dt)\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]^{-1}\tau}{a^2}, \mu = \frac{v_0\tau}{a} \quad (4.9)$$

poate fi rescrisă sub forma:

$$\bar{v} = \frac{1+\theta^2\xi\eta}{1+\theta^2\eta^2} \quad (4.10)$$

$$\bar{\rho} = \frac{1}{\sqrt{1+\theta^2\eta^2}} \cdot e\left[-\mu^2\frac{(\xi-\eta)^2}{1+\theta^2\eta^2}\right] \quad (4.11)$$

Prin ecuațiile (4.3a, b) și cu soluția (4.6) și (4.7) putem să construim mai întâi următorul set de variabile:

- câmpul de viteze la scală nediferențiabilă:

$$u = 2\lambda(dt)\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]^{-1} \cdot \frac{(x-v_0t)}{a^2 + \left[\frac{\lambda(dt)\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]^{-1}}{a}t\right]^2} \quad (4.12)$$

- câmpul de forță specific multifractal:

$$f = -\partial_x Q = 2\lambda(dt)\left[\frac{4}{f(\alpha)}\right]^{-2} \cdot \frac{(x-v_0t)}{\left\{a^2 + \left[\frac{\lambda(dt)\left[\frac{2}{f(\alpha)}\right]^{-1}}{a}t\right]^2\right\}^2} \quad (4.13)$$

În contextual relațiilor (4.12) și (4.13) și cu notațiile:

$$\frac{u}{2v_0} = \bar{u}, \frac{f\tau}{2v_0} = \bar{f} \quad (4.14)$$

respectiv (4.8) și (4.9), acestea devin:

$$\bar{u} = \theta \frac{\xi-\eta}{1+\theta^2\eta^2} \quad (4.15)$$

respectiv,

$$\bar{f} = \theta^2 \frac{\xi-\eta}{(1+\theta^2\eta^2)^2} \quad (4.16)$$

Să admitem acum funcționalitatea, în coordonate adimensionale a relației:

$$\bar{j} = \bar{\sigma} \bar{f} \quad (4.17)$$

unde \bar{j} este o densitate de curent, \bar{f} este câmpul de forță specific multifractal adimensional și $\bar{\sigma}$ este conductivitatea. În aceste condiții putem defini următoarele tipuri de conductivități:

- conductivitatea la rezoluții de scală diferentiabilă (conductivitate diferentiabilă):

$$\bar{\sigma}_D = \frac{\bar{\rho} \bar{v}}{f} = \sqrt{1 + \theta^2 \eta^2} \frac{1 + \theta^2 \xi \eta}{\theta^2 (\xi - \eta)} e^{\left[-\mu^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{1 + \theta^2 \eta^2} \right]} \quad (4.18)$$

- conductivitatea la rezoluții de scală nediferentiabilă (conductivitate nediferentiabilă):

$$\bar{\sigma}_F = \frac{\bar{\rho} \bar{u}}{f} = \sqrt{1 + \theta^2 \eta^2} \left(\frac{\mu}{\theta} \right)^2 e^{\left[-\mu^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{1 + \theta^2 \eta^2} \right]} \quad (4.19)$$

- conductivitatea la rezoluții de scală globală (conductivitate globală):

$$\bar{\sigma} = \frac{\bar{\rho}(\bar{v} + i\bar{u})}{f} = \bar{\sigma}_D + i\bar{\sigma}_F = \sqrt{1 + \theta^2 \eta^2} \left[\frac{1 + \theta^2 \xi \eta}{\theta^2 (\xi - \eta)} + i \left(\frac{\mu}{\theta} \right)^2 \right] e^{\left[-\mu^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{1 + \theta^2 \eta^2} \right]} \quad (4.20)$$

Rezultate și discuții

În acest context, deoarece parametrul θ este o măsură a gradului de multifractalitate, atunci $\varepsilon = 1/\theta$ va funcționa ca o măsură a gradului de ordonare. Atunci tipurile de conductivitate specificate prin relațiile (4.18-4.20) se modifică după cum urmează:

- conductivitatea la rezoluții de scală diferentiabilă:

$$\bar{\sigma}_D = \sqrt{\varepsilon^2 + \eta^2} \frac{\varepsilon^2 + \xi \eta}{\varepsilon (\xi - \eta)} e^{\left[-(\mu \varepsilon)^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{\varepsilon^2 + \eta^2} \right]} \quad (4.21)$$

- conductivitatea la rezoluții de scală nediferentiabilă:

$$\bar{\sigma}_F = \sqrt{\varepsilon^2 + \eta^2} \varepsilon \mu^2 e^{\left[-(\mu \varepsilon)^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{\varepsilon^2 + \eta^2} \right]} \quad (4.22)$$

- conductivitatea la rezoluții de scală globală:

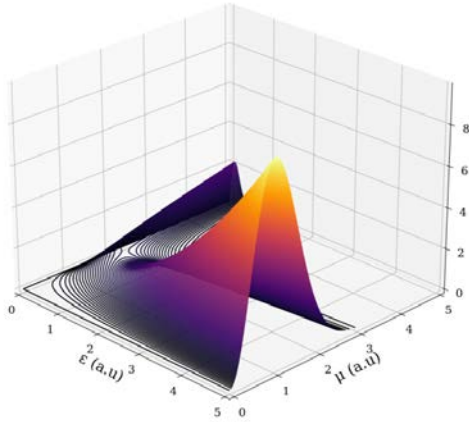
$$\bar{\sigma} = \sqrt{\varepsilon^2 + \eta^2} \left[\frac{\varepsilon^2 + \xi \eta}{\varepsilon (\xi - \eta)} + i \varepsilon \mu^2 \right] e^{\left[-(\mu \varepsilon)^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{\varepsilon^2 + \eta^2} \right]} \quad (4.23)$$

Prezentăm în Fig. 1a-c dependențele teoretice ale lui $\overline{\sigma}_F(\varepsilon)$, $\overline{\sigma}_D(\varepsilon)$ și $\overline{\sigma}(\varepsilon)$ pentru $\xi, \eta = \text{const.}$, cu restricția $\xi \neq \eta$.

Conductivitatea în sisteme complexe se realizează prin mecanisme specifice dependente de rezoluția la scală. [6, 7] În consecință, facem distincția între conductivitatea diferențiabilă $\overline{\sigma}_D$, conductivitatea nediferențiabilă $\overline{\sigma}_F$ și conductivitatea globală $\overline{\sigma}$. Mecanismele de conducție la cele două rezoluții la scală au loc simultan și se condiționează una pe cealaltă. Astfel, valorile lui $\overline{\sigma}_D$ și $\overline{\sigma}_F$ cresc odată cu creșterea gradului de ordonare (conducții de tip sincron) în timp ce odată cu creșterea gradului de multifractalizare valorile lui $\overline{\sigma}_D$ cresc iar cele ale lui $\overline{\sigma}_F$ scad (conducție de tip asincron). [6, 7]

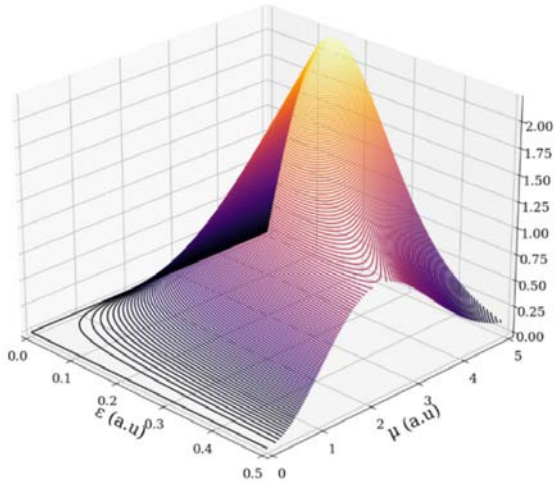
Conductivitatea sistemului complex din perspectiva interpretării fractal/multifractal poate fi interpretată ca o măsură a disponibilității entităților fluidului fractal/multifractal de a fi transferată în diferite puncte ale materialului. Fluxul de curent poate fi caracterizat prin modelul hidrodinamic fractal/multifractal. Astfel, în fiecare punct de inflexiune al traiectoriilor entităților pot apărea pierderi ceea ce implică o conductivitate mai scăzută. Se observă, de asemenea, că există un optim unde putem obține o conductivitate relativ mai mare, acest punct fiind unul instabil întrucât "capacitatea sistemului" este depășită de pierderi și conductivitatea scade din nou. O dată cu scăderea gradului de fractalizare/multifractalizare se observă o creștere de tip exponențial a conductibilității.

Conductivitate nediferențială (a.u.)

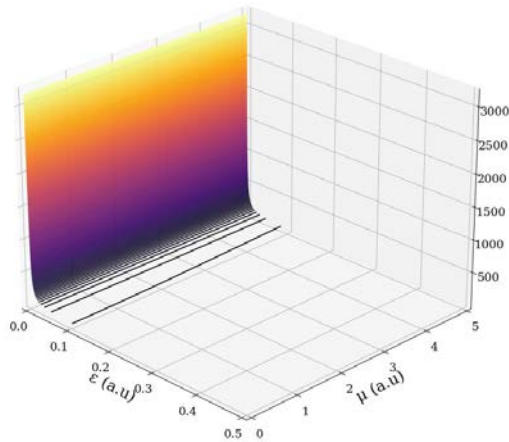


$$a) \bar{\sigma}_F = \sqrt{\varepsilon^2 + \eta^2} \varepsilon \mu^2 e^{\left[-(\mu\varepsilon)^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{\varepsilon^2 + \eta^2} \right]}$$

Conductivitate diferențială (a.u.)



$$b) \bar{\sigma}_D = \sqrt{\varepsilon^2 + \eta^2} \frac{\varepsilon^2 + \xi\eta}{\varepsilon(\xi - \eta)} e^{\left[-(\mu\varepsilon)^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{\varepsilon^2 + \eta^2} \right]}$$



$$c) \quad \bar{\sigma} = \sqrt{\varepsilon^2 + \eta^2} \left[\frac{\varepsilon^2 + \xi\eta}{\varepsilon(\xi - \eta)} + i\varepsilon\mu^2 \right] e^{\left[-(\mu\varepsilon)^2 \frac{(\xi - \eta)^2}{\varepsilon^2 + \eta^2} \right]}$$

Figura 4.1 a-c Reprezentarea 3D a celor trei tipuri de conductivități obținute din modelul hidrodinamic multifractal: a) conductivitatea nediferențabilă; b) conductivitatea diferențabilă; c) conductivitatea globală. [6]

În figura 4.1 a-c sunt prezentate toate cele trei tipuri de conductivități obținute din modelul hidrodinamic multifractal. Astfel, în Figura 4.1 a este prezentată conductivitatea nediferențabilă, în Figura 4.1 b conductivitatea diferențabilă și, respectiv, conductivitatea globală în Figura 4.1 c.

4.3 Conductivitatea electrică a metalelor dintr-o perspectivă fractală/multifractală

Să notăm că întrucât mecanismul fundamental care determină dependența de temperatură a conductivității σ a metalelor îl constituie ciocnirile electronilor cu fononii rețelei, adică interacțiunea electron-fonon, atunci între “tăria” interacțiunii și gradul de fractalitate/multifractalitate va exista o corelație directă. Așa încât putem ”baleia” diversele dependențe de temperatură ale rezistivității

$$\rho = \rho_i + \rho_f(T)$$

cu

$$\rho = \frac{1}{\sigma},$$

unde ρ_i este rezistivitatea determinată de difuzia undelor electronice pe imperfecțiunile rețelei

(atomi de impuritate, vacanțe de rețea, atomi interstițiali, dislocații, frontiera de granulație etc.), iar $\rho_f(T)$ este rezistivitatea determinată de mișcarea termică a rețelei (adică de interacțiunile electron-fonon) prin selectarea gradului de fractalitate/multifracalitate.

Întrucât ρ_f poate admite dependențe de temperatură:

$$\rho_f \sim \begin{cases} 0, T \rightarrow 0K \\ T, T < \theta_D \\ T^5, T > \theta_D \end{cases}$$

unde θ_D este temperatura Debye, atunci în conformitate cu afirmațiile de mai sus diversele legi $\rho_f = \rho_f(T)$ vor fi selectate pe baza alegerii gradului de fractalitate/multifracalitate.

Concluzii

În cadrul Teoriei Relativității de Scală, este abordat scenariul Mandelung al descrierii dinamicii sistemelor complexe. Acest scenariu implică ecuația hidrodinamică fractală/multifracală, adică legile de conservare ale impulsului și legea conservării densității. În cazul unidimensional, soluția ecuațiilor hidrodinamice fractale/multifracale, cu condiții specifice inițiale și limită, sunt date într-un astfel de context integrator. Admițând o lege locală a conducției de tip Ohm, sunt evidențiate trei tipuri de conductivitate, cum ar fi conductivitatea diferențiabilă, conductivitatea non-diferențiabilă și conductivitatea globală. Acestea se condiționează reciproc, astfel încât poate fi explicată dinamica sincronă și asincronă.

Bibliografie selectivă

Capitolul 1

- [1] K. K. Jain, Drug Delivery Systems, Drug Delivery Systems – An Overview (capitol), Humana Press, 2008.
- [4] D. MAGOP, M. AGOP, *Implicații ale nediferențibilității în mecanica cuantică*, Ars Longa, Iași, 2012;
- [5] Paun, V.A., , M., Desbrieres, J., Peptu C., A., **Dragan, S., V.**, Zegan, G., Cioca, G., Liposome loaded chitosan hydrogels, a promising way to reduce the burst effect in drug release, Revista Materiale Plastice, 53, No 4, 2016.
- [6] **Dragan, S., V.**, et al., Controlled drug release processes through dynamics on two manifolds in the fractal paradigm of motion, Buletinul Institutului Politehnic, Iași, Secțiunea Matematică. Mecanică Fizică, transmis spre publicare
- [7] PEPPAS, N.A., BURES, P., LEOBANDUNG, W., ICHIKAWA, H., Hydrogels in pharmaceutical formulations, Eur. J. Pharm. Biopharm.50, pag. 27-46, 2000.
- [8] HOFFMANN, A.S., Hydrogels for biomedical applications, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 3-12, 2002.
- [12] SYED NAIEM RAZA, NISAR AHMAD KHAN, Role of mathematical modelling in controlled release drug delivery , International Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences , Volume 4 (Issue 5): May 2017 ISSN: 2394-9414 DOI-10.5281/zenodo.582819
- [13] D. MAGOP, S. BĂCĂIȚĂ, C. PEPTU, M. POPA, M. AGOP, *Non-differentiability at mesoscopic scale in drug release processes from polymer microparticles*, Revista Materiale Plastice, pag. 101-105, vol. 49, nr. 2, iunie 2012.
- [16] YADAV D, SANDEEP K, PANDEY D, DUTTA RK , Liposomes for Drug Delivery Journal of Biotechnology & Biomaterials, Volume 7, Issue 4 | 2017 ; <https://www.omicsonline.org/open-access/liposomes-for-drug-delivery-2155-952X276-97370.html>
- [18] ABOLFAZL AKBARZADEH, ROGAIE REZAEI-SADABADY, SOODABEH DAVARANI, SANG WOO JOO, NOSRATOLLAH

ZARGHAMI, YOUNES HANIFEHPOUR, MOHAMMAD SAMIEI, MOHAMMAD KOUHI AND KAZEM NEJATI-KOSHKI, Liposome: classification, preparation, and Applications, Akbarzadeh et al. *Nanoscale Research Letters* 2013, 8:102

[19] ROHILLA SEEMA, CHAUHAN CHANCHAL, SINGH RAVI, ROHILLA ANKUR, KAUSHIK DINESH, SARDANA SATISH, DUREJA HARISH, Liposomes: Preparations and Applications, *Int. J. Drug Dev. & Res.*, October-December 2012, 4(4): 108-115.

[20] M. PADMAA PAARAKH¹, PREETHY ANI JOSE², CM SETTY², G.V. PETER CHRISTOPER Release Kinetics – Concepts And Applications, *International Journal of Pharmaceutical Research & Technology* | Jan- March 2018 | Vol 10 | Issue 1

Capitolul 2

[1] Hamul Hassan, Savita Saini, Gene therapy: Current status and future perspectives, *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*, Vol. 5, No 9, Sep 2014, www.ijpsr.info/docs/IJPSR14-05-09-021.pdf

[2] Cioca, G., Pinteală, M., Băcăiță, E. S., Oprea, I., Volovăț, S., R., **Dragan, V., S.**, Trocaru, S., Anton, C., Nonlinear Behaviors in gene therapy. Theoretical and experimental aspects, *Materiale plastice*, 55, nr.3 2018

[3] NAVEED AKHTAR¹, M. AKRAM^{2*}, H. M. ASIF¹, KHAN USMANGHANI², S. M. ALI SHAH¹, SAEED AHMAD RAO¹, M. UZAIR³, GHAZALA SHAHEEN¹ AND KHALIL AHMAD¹, *Fly1Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 5(10), pp. 1812-1817, 18 May, 2011

[4] RAFAEL LINDEN Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será estudos avançados 24 (70), 2010, DOI: 10.1590/S0103-40142010000300004

[7] Gene therapy, Status and potential in clinical medicine, *SMM-Report*, No.7/2000

[8] LUIGI NALDINI E MICHELE DE PALMA, Terapia genica, Treccani - *Enciclopedia del Novecento*, III Supplemento (2004)

- [13] Nance Beyer Nardi, Leonardo Augusto Karam Teixeira, Eduardo Filipe Ávila da Silva. "Terapia gênica", *Ciência & Saúde Coletiva*, 2002
- [14] GIULLIANA AUGUSTA RANGEL GONÇALVES¹, RAQUEL DE MELO ALVES PAIVA¹, Gene therapy: advances, challenges and perspectives, DOI: 10.1590/S1679-45082017RB4024.
- [18] CIOCA, G., BACAITA, E. S., AGOP, M., LUPASCU URSULESCU, C., *Comput. Math. Methods Med.*, **2017**, ID 5748273, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5748273>

Capitolul 3

- [10] Mandelbrot, B.B. *The Fractal Geometry of Nature*. WH Freeman: San Francisco, 1982.
- [11] Agop, M., & Merches, I. (2018). Operational procedures describing physical systems. CRC press.
- [12] Mazilu, N., Agop, M., & Mercheş, I. (2019). The mathematical principles of scale relativity physics: the concept of interpretation. CRC Press.
- [13] Rosu, I. A., Nica, D. C., Cazacu, M. M., Dumitraşcu, C., Chitariu, D., Bibire, L., Ghenadi, A., S., **Dragan, V., S.** & Agop, M. The Search for Atmospheric Lamina Channels: Experimental Results and Method Dissemination, *Sensors* 2022, 22, 158, *Sensors* 2022, 22, 158. <https://doi.org/10.3390/s22010158>, <https://www.mdpi.com/journal/sensors>
- [25] Cristescu, C. P. (2008). Nonlinear dynamics and chaos. Theoretical Fundamentals and Applications. Bucharest: Romanian Academy Publishing House.
- [26] Jackson, E.A. *Perspectives of Nonlinear Dynamics: Volume 1*; CUP Archive: Cambridge, UK, 1989; Volume 1.
- [27] Roşu, I. A., Cazacu, M. M., Ghenadi, A. S., Bibire, L., & Agop, M. (2020). On a Multifractal Approach of Turbulent Atmosphere Dynamics. *Frontiers in Earth Science*, 8, 216.
- [28] Roşu, I. A., Cazacu, M. M., & Agop, M. *Multifractal Model of Atmospheric Turbulence Applied to Elastic Lidar Data. Atmosphere*, **2021**, 12(2), 226.
- [29] Roşu, I. A., Nica, D. C., Cazacu, M. M., & Agop, M. *Towards Possible Lamina Channels through Turbulent Atmospheres in a Multifractal Paradigm. Atmosphere*, **2021**, 12(8), 1038.

- [30] Iulian-Alin Roșu, Dragos-Constantin Nica, Marius Mihai Cazacu, Maricel Agop. "Cellular Self-Structuring and Turbulent Behaviors in Atmospheric Laminar Channels", *Frontiers in Earth Science*, 21 January 2022 | <https://doi.org/10.3389/feart.2021.801020>
- [31] Markov, A. A. (1954). *The theory of algorithms*. Trudy Matematicheskogo Instituta Imeni VA Steklova, 42, 3-375.
- [45] Rosu, I. A., Cazacu, M. M., Prelipceanu, O. S., & Agop, M. A. *Turbulence-Oriented Approach to Retrieve Various Atmospheric Parameters Using Advanced Lidar Data Processing Techniques*. *Atmosphere*, **2019**, 10(1), 38.
- [51] Constantin Volovat, Simona-Ruxandra Volovat, Maricel Agop. "Chapter 5 Nanotechnology and Immunomodulators in Cancer", Springer Science and Business Media LLC, 2022
- [52] D. G. Avraam. "Flow regimes and relative permeabilities during steady-state two-phase flow in porous media", *Journal of Fluid Mechanics*, Volume 293, 25 June 1995, pp. 207 – 236 DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022112095001698>

Capitolul 4

- [1] *Y. Bar-Yam, S.R. McKay, and W. Christian*, Dynamics of Complex Systems (Studies in Nonlinearity), Computers in Physics, **vol. 12**, no. 4, 1998, pp. 335-336.
- [2] *M. Mitchell*, Complexity: A guided tour, Oxford University Press, UK, 2009.
- [3] *R. Badii & A. Politi*, Complexity: hierarchical structures and scaling in physics (No. 6), Cambridge University Press, UK, 1999.
- [4] *L. Nottale*, Scale Relativity and Fractal Space-Time: A New Approach to Unifying Relativity and Quantum Mechanics, Imperial College Press, London, UK, 2011.
- [5] *I. Merches, and M. Agop*, Differentiability and Fractality in Dynamics of Physical Systems, World Scientific: Hackensack, NJ, USA, 2016.
- [6] **V.S. Dragan**, etc., Conductive type Behaviors in the dynamics of complex systems through scale relativity theory, U.P.B. Sci. Bull., Series A, Vol.84, Iss2, 2022, 9 201-212.

[7] C.P. Cristescu, Dinamici neliniare și haos. Fundamente teoretice și aplicații. Editura Academiei Române, București 2008.

[8] M. Agop, V.P. Păun, On the new perspectives of the fractal theory. Fundaments and applications. Romanian Academy, Publishing Press, Bucharest, 2017.