

# ПОИСК СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОПУЛЯЦИИ МИКРОБОВ И АНТИБИОТИКА

*Зилонова Екатерина Михайловна*

*Студентка*

*Факультет ВМК МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия*

*E-mail: zilorina@mail.ru*

Ставится задача поиска стратегии лечения в математической модели взаимодействия популяции бактерий и антибиотика. У большинства бактерий отмечено формирование биопленок, а к настоящему времени доказана роль микробных биопленок в возникновении и развитии таких заболеваний как язвенный колит, хронические инфекции дыхательных путей, инфекции, связанные с катетеризацией сосудов, инфекции сердечных клапанов, кариес, отит, глазные и раневые инфекции и многое другое. Было отмечено, что биопленки этих бактерий могут снижать чувствительность к антибиотикам и антимикробным препаратам. Устойчивость, обусловленную свойствами клеток биопленки, объясняют уменьшением их свободной поверхности за счет контактов друг с другом и формированием особых бактерий, получивших название персистеров – клеток, не восприимчивых к препаратам. Предлагаемая в работе математическая модель построена на основе экспериментов, отслеживающих поведение как восприимчивых клеток, так и устойчивых к лекарственному воздействию бактерий. Рассматриваемая математическая модель:

$$\begin{cases} \dot{B}_s = f(S)B_s - k_1(h)f(S)B_s - k_l f(S)B_s - d_1 B_s + k_2(h)B_p \\ \dot{B}_p = f_1(S)B_p + k_l f(S)B_s - k_2(h)B_p - d_2 B_p \\ \dot{S} = d_3(S^0 - S) - \alpha f(S)B_s - \alpha_1 f_1(S)B_p \\ \dot{h} = -\gamma h + u(t) \end{cases} \quad (1)$$

$B_s$  – концентрация клеток, восприимчивых к антибиотику и антимикробным препаратам,  $B_p$  – концентрация резистентных клеток,  $S$  – концентрация питающего вещества,  $h$  – антибиотик или антимикробный препарат.

$f(S)$  – рост восприимчивых клеток,  $f(S) = \frac{\mu S}{k_s + S}$ .

$f_1(S)$  – рост резистентных клеток,  $f_1(S) = \frac{\mu_1 S}{k_{s1} + S}$ .

$k_l f(S)B_s$  – восприимчивые клетки, ставшие персистерами.

$k_1(h)f(S)$  – коэффициент восприимчивых клеток, погибших от антибиотика,  $k_1(h) = \frac{k_1 h}{A+h}$ .

$k_2(h)f(S)$  – коэффициент резистентных клеток, ставших обратно восприимчивыми вследствие прекращения подачи антибиотика,  $k_2(h) = \frac{k_2}{A+h}$ .

$S^0$  – начальная концентрация питательного вещества.  $\alpha f(S)B_s$  – питательное вещество, участвующее в росте восприимчивых клеток.  $\alpha_1 f_1(S)B_p$  – питательное вещество, участвующее в росте резистентных клеток.

$d_1, d_2, d_3, \gamma$  – коэффициенты смертности соответственно устойчивых и резистентных клеток, питательного вещества и антибиотика.

$u(t)$  – управление (количество лекарственного средства, получаемого пациентом в заданный промежуток времени).

Рассматривается задача оптимального управления с целью минимизации к фиксированному моменту времени  $T$  общего числа как резистентных, так и восприимчивых бактерий:

$$J = B_s^2(T) + B_p^2(T) \rightarrow \min$$

Поставленная задача решалась численно с помощью модифицированного метода последовательных приближений [2]. Исследовалось лечение, включающее в себя периодический прием препарата с различными его дозировками (разница во времени между приемами лекарства также варьировалась). Было проведено сравнение между частым приемом препарата малыми дозами и лечением большими дозами с большими интервалами во времени между приемами. Также была показана эффективность постепенного уменьшения дозы антибиотика или антимикробного средства в процессе лечения. Ставилась задача нахождения момента времени, после которого возможно прекращение дальнейшего лечения.

1. Patrick De Leenheer, Cogan N. G. Failure of antibiotic treatment in microbial populations. J. Math. Biol. 2009. № 59. P. 563–579.
2. Моисеев Н. Н. Численные методы в теории оптимальных систем. 1971.
3. Bratus A. S, Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y. S., Nürnberg F. On strategies on a mathematical model for leukemia therapy. Nonlinear Analysis: Real World Applications. 2012. № 13. P. 1044–1059.