

УДК 517.928

ИССЛЕДОВАНИЕ БИФУРКАЦИЙ В НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ГРАНУЛЕМАХ

© Бадриева Д.А., Щепаккина Е.А.

*Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева, г. Самара, Российская Федерация*

e-mail: baddinaa@mail.ru

В представленной работе исследуется динамическая модель развития туберкулеза в гранулемах, представляющая собой систему нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений со многими параметрами. Основное внимание уделено анализу возможных бифуркаций при изменении этих параметров.

Модель призвана оценить влияние роста бактерий *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) на исход инфекции. В легких Mtb ограничен отдельными участками инфекции, называемыми гранулемами, которые представляют собой хорошо организованные динамические структуры, образующиеся на месте бактерий и опосредованные специфическими иммунными реакциями во время процесса инфекции. Процесс образования гранулемы начинается вскоре после заражения, когда вдыхаемые Mtb попадают в организм и транспортируются через альвеолярный эпителий [1] в легочную ткань и соседние лимфатические узлы. Клеточный состав гранулематозных поражений туберкулеза включает инфицированные и неинфицированные макрофаги крови, пенящиеся макрофаги, эпителиоидные клетки (уникально дифференцированные макрофаги) и многоядерные гигантские клетки (клетки Лангерганса), В- и Т-лимфоциты и фибробласты [2; 3]. При этом учитываются два пути роста бактерий: продуцирование бактерий внутри зараженного макрофага и логистический путь, который учитывает конкуренцию между внешними бактериями [4]. В безразмерном виде модель имеет вид [5]:

$$\begin{aligned}\frac{dM_u}{dt} &= \mu_u - \mu_u M_u - \beta B \lambda, \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_u - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I, \\ \frac{dB}{dt} &= r M_I + \nu(1-B)B - \gamma_u M_u B - \mu_B B, \\ \frac{dT}{dt} &= k_I(1-T)M_I - \mu_T T,\end{aligned}$$

где M_u – плотность популяции неинфицированных макрофагов в момент времени t , M_I – плотность популяции инфицированных макрофагов, B и T – плотность популяции бацилл Mtb и Т-клеток соответственно. Параметры системы описаны в [5].

Методами качественной теории дифференциальных уравнений получены условия на параметры дифференциальной системы, при которых меняется устойчивость положений равновесия, изучена динамика решений системы для каждой области значений параметров. Были определены условия, при которых в моделирующей системе есть глобально асимптотическая устойчивая особая точка. Данный результат означает, что при подходящем подборе лечения и профилактических мер можно подавить развитие туберкулеза в гранулемах. Численные результаты исследования подтверждают выводы, полученные качественными методами.

С физической точки зрения полученные математические результаты означают анализ влияния роста популяции туберкулезной бактерии и отклика иммунной системы пациента на протекание заболевания и лечение.

Библиографический список

1. Guirado E., Schlesinger L.S. Modeling the Mycobacterium tuberculosis granuloma – the critical battlefield in host immunity and disease // *Frontiers in Immunology*. 2013. Vol. 4. P. 1–7.
2. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis // *Nat. Rev. Immunol.* 2012. Vol. 12. P. 352–366.
3. Russell D. Who puts the tubercle in tuberculosis // *Nat. Rev. Microbiol.* 2007. Vol. 5. P. 39–47.
4. Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Математические модели биологических продукционных процессов: учеб.пособие. М.: Изд-во МГУ, 1993. 302 с.
5. Ibarquen-Mondragon E., Esteva L., Burbano-Rosero T.M. Mathematical model for the growth of Mycobacterium tuberculosis in the granuloma // *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2018. Vol. 15, No. 2. P. 407–428.