



Научная статья

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭВОЛЮЦИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА

Н.Е. Пиль¹, В.М. Чигвинцев²¹Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614000, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Представлена математическая модель эволюции бактериальной популяции в легких человека с учетом динамики иммунных процессов для задачи оценки функционального повреждения легких. Численное моделирование процессов, происходящих в организме человека, рассматривается как один из инструментов для анализа и прогнозирования влияния факторов риска на здоровье. Представленный подход выполнен в рамках концепции многоуровневой модели организма человека, учитывающей взаимодействия между системами, а также функциональное состояние включенных в рассмотрение органов в условиях воздействия на них неблагоприятных факторов различного генеза. Ввиду сложности прямого моделирования структуры и процессов, происходящих в легких, из-за больших вычислительных ресурсов для описания последних используется модель пористой среды. В модель введена поврежденность легких, определяемая эволюционным уравнением. Уравнение описывает зависимость поврежденности от распределения инфильтрата и действия на клетки альвеол токсических веществ, выделяемых бактериями.

Представлены некоторые результаты, характеризующие пространственное распределение концентраций компонентов иммунной системы и бактериальной популяции в ходе иммунного ответа. Проведенное исследование дает качественное представление о причинах количественного изменения бактериальной популяции при иммунной реакции организма в условиях воздействия различных факторов. Данный подход может быть использован для уточнения параметров существующих популяционных моделей распространения и течения бактериальных инфекций и построения долгосрочного прогноза эпидемиологической ситуации. Получаемые результаты могут быть полезны для проведения анализа риска инфекционных заболеваний, в том числе при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов среды обитания.

Ключевые слова: математическое моделирование, иммунный ответ, бактериальная популяция, выделение токсинов, функциональная поврежденность, легкие человека, пористая среда, течение многокомпонентной смеси.

В процессе жизнедеятельности человек постоянно взаимодействует с окружающей средой, получая из нее необходимые вещества и подвергаясь неблагоприятному воздействию. Влияние негативных факторов окружающей среды на протяжении жизни человека приводит к ухудшению его здоровья, одной из причин является инфицирование бактериальной флорой.

В настоящее время существуют различные клиничко-лабораторные и функциональные методы наблюдения за организмом человека, которые дают комплексное представление о текущем состоянии здоровья пациента. Однако полученные данными методами результаты отражают состояние пациента лишь на момент измерения и не позволяют осуществлять прогнозирование [1, 2]. В основе этих мето-

дов лежат анализы пациента, результаты которых сопоставляются с интервалами нормы, на основании чего делаются выводы о состоянии здоровья. Кроме того, многие из методов исследования являются весьма дорогостоящими и трудоемкими.

Качественно отличным подходом для более глубокого изучения и прогнозирования процессов, протекающих в органах человека, представляется математическое моделирование. Многие труднореализуемые натурные исследования могут быть заменены вычислительными экспериментами с использованием математических моделей. Методы математического моделирования позволяют экономить ресурсы и время, изменять начальные условия, анализировать развитие болезни по различным сцена-

© Пиль Н.Е., Чигвинцев В.М., 2021

Пиль Никита Евгеньевич – студент (e-mail: nikitapil32@gmail.com; тел.: 8 (919) 467-49-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-3006>).Чигвинцев Владимир Михайлович – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

риям, что говорит об универсальности подхода: можно использовать одну математическую модель для разных случаев заболевания.

Создание модели эволюции бактериальной популяции в легких человека является частью более общей задачи – создания математической модели для описания человеческого организма как связанной совокупности органов и систем, в которой предлагается для каждого органа ввести некоторую меру функционального повреждения, показывающую, насколько нарушена его функция [3]. Диапазон изменения поврежденности – от 0 до 1 (0 – отсутствие функциональных нарушений, 1 – полное невыполнение функций). Данная модель включает подмодели пищеварительной, иммунной и эндокринной и дыхательной систем [4–6].

Динамику роста и пространственное распределение патогенных микроорганизмов можно описать при помощи популяционных моделей. С точки зрения описания базовых принципов значительный интерес представляет модель Моно [7], в которой численность популяции зависит от наличия питательной среды, и модель Лотки – Вольтерра [8], описывающая конкуренцию популяций. Для описания распределения популяции в пространстве в ряде работ [9–12] используются клеточные автоматы. Моделируемая область дискретизируется, определенным ячейкам присваиваются значения численности популяции и задаются правила перемещения популяции. Недостаток данных моделей заключается в сложности перехода от двумерных задач к трехмерным, а также трудностях биофизической интерпретации правил, по которым работают клеточные автоматы. Среди моделей с непрерывным временем интересными представляются работы [13, 14], в которых рассматриваются процессы эволюции бактериальных популяций, используемых в нефтедобывающей отрасли. Движение бактериальной популяции обуславливается градиентом давления и наличием диффузии. Модель описывается системой дифференциальных уравнений в частных производных.

Основные принципы построения иммунологических моделей описаны в работе [15], в которой рассматривается динамика популяции патогенных микроорганизмов и компонентов иммунной системы. Взаимосвязи между элементами модели строятся по типу «хищник – жертва» и описываются системой нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Запаздывание вводится для описания пространственных эффектов, которые явным образом в модели не учитываются. В работах [16–18] более подробно описываются механизмы иммунного ответа, однако не учитывается пространственное распределение популяции патогенных микроорганизмов и клеток иммунной системы.

Описание динамики иммунных процессов в легких человека требует учета поведения среды. Существуют различные модели, описывающие легкие человека и дыхательные процессы. В работе [19]

рассматривается реальная геометрия дыхательных путей, однако описание процессов при данном подходе требует больших вычислительных ресурсов. Перспективным направлением к моделированию нижних дыхательных путей представляется использование модели пористой среды и теории фильтрации [6, 20, 21].

Таким образом, многие иммунологические модели не описывают явным образом пространственное распределение исследуемых характеристик в конкретном органе человека. Представляется возможным использовать подходы и методы механики течения многокомпонентных смесей в пористых средах с учетом влияния иммунологических процессов.

Цель работы – построение математической модели эволюции бактериальной популяции в легких человека с учетом динамики иммунных процессов для задачи оценки функционального повреждения легких.

Материалы и методы. Инфекционные заболевания подразумевают проникновение и/или активацию в организме человека патогенных микроорганизмов. В работе рассматривается процесс эволюции бактериальной популяции локализованной в нижних дыхательных путях. Основными характеристиками, описывающими популяцию, являются скорость деления, параметры, определяющие количество питательной среды (субстрата), способность бактерий самостоятельно перемещаться в среде и вырабатывать токсические вещества.

Известно, что организму энергетически выгоднее поддерживать на постоянном уровне концентрацию патологического антигена, нежели выводить его из организма полностью [15]. Рост численности бактериальной популяции начинается в случае ослабления иммунной системы ввиду предшествующего заболевания или проникновения патогенных микроорганизмов из окружающей среды. Одновременно с этим активизируется механизм иммунного ответа. В результате образуются воспаления в местах концентрации бактериальной популяции. Выделения, связанные с реакцией иммунной системы, вызывают уменьшение пропускной способности легких, что снижает поступление кислорода и увеличивает частоту дыхания. Бактерии в ходе своей жизнедеятельности выделяют токсины, которые негативно влияют на клетки альвеол – ухудшают барьерную и транспортную функции.

Описанные процессы протекают в нижних дыхательных путях и легких человека. Легкие представляют собой совокупность воздухоносных каналов, оканчивающихся альвеолами (рис. 1) [22].

В легких взрослого человека содержится около 600–700 млн альвеол, что создает сложности при прямом моделировании всей иерархии дыхательных путей. При этом математическое описание процессов, протекающих в легких, требует больших вычислительных ресурсов. Одним из возможных вариантов преодоления указанных вычислительных

сложностей представляется использование модели пористой среды. Легкие рассматриваются в качестве сплошной насыщенной упруго-деформируемой пористой среды. Деформация возникает из-за сокращения мышц диафрагмы или поднятия ребер, в результате чего объем легких уменьшается, давление увеличивается и происходит выдох. При вдохе, реализуемом при увеличении объема, давление в легких становится ниже атмосферного, поэтому воздух попадает в организм человека. Подробно данный подход описан в работе [6].

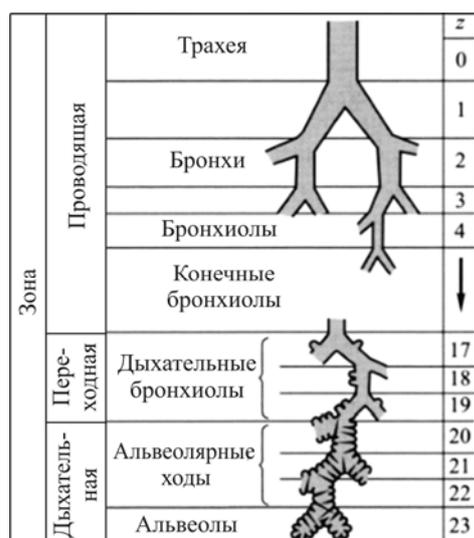


Рис. 1. Дихотомическое деление нижних воздухоносных путей согласно морфометрической модели Вейбеля [22]

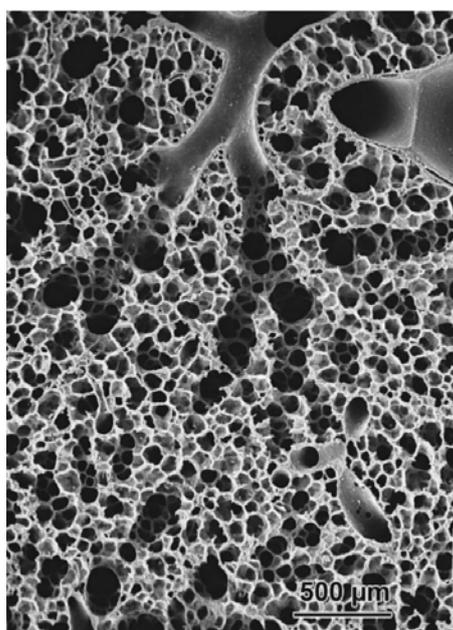


Рис. 2. Увеличенный фрагмент альвеол [23]

Модель пористой среды позволяет заменить детальную структуру альвеол и альвеолярных каналов (рис. 2) параметрами пористости и проницаемости. Пористость – это безразмерная величина, ха-

рактеризующая долю пор в среде, и равная отношению объема пор к общему объему среды, состоящей из пор и деформируемых упругих перепонок. Проницаемостью называют свойство среды пропускать сквозь себя жидкости и газы.

Поврежденность легких изменяется из-за образования инфильтрата в ходе иммунного ответа и влияния токсических веществ, выделяемых бактериями, на клетки альвеол. С точки зрения модели пористой среды в ходе иммунного ответа пористость и проницаемость будут уменьшаться из-за закупорки альвеолярного пространства.

Рассмотрим математическую постановку задачи, для этого запишем уравнение баланса массы:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho v) = -\nabla \cdot j + S, \quad (1)$$

где ρ – плотность смеси, v – вектор скорости, ∇ – оператор Гамильтона, j – вектор диффузионного потока. Переходя к концентрациям и полагая, что смесь несжимаема, получим

$$\begin{aligned} \frac{dC_i}{dt} &= -\nabla \cdot j_i, \\ j &= -D\nabla C, \end{aligned} \quad (2)$$

где $\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + v \cdot \nabla$ – полная производная, D – коэффициент диффузии.

Таким образом, учитывая пористость m , запишем уравнение массопереноса в пористой среде:

$$\frac{\partial(mC)}{\partial t} + mv \cdot \nabla C = \nabla \cdot (mD\nabla C) + S, \quad (3)$$

В первом приближении будем считать, что движения рассматриваемых компонентов обусловлены диффузией за счет градиентов концентрации. Тогда общее уравнение переноса имеет вид:

$$\frac{\partial(mC_i)}{\partial t} = \nabla \cdot (mD_i \nabla C_i) + S_i, \quad (4)$$

где C_i – концентрации бактериальной популяции ($i = 1$), субстрата ($i = 2$), макрофагов ($i = 3$), плазматических клеток ($i = 4$), антител ($i = 5$) и токсинов ($i = 6$) соответственно; S_i – массовый источник i -й компоненты смеси.

Численность бактериальной популяции увеличивается за счет деления и потребления субстрата, уменьшается из-за естественного лизиса, действия макрофагов и антител:

$$S_1 = \mu \frac{C_2}{k_1 + C_2} C_1 - k_2 C_1^2 - \gamma_{13} C_3 C_1 - \gamma_{15} C_5 C_1. \quad (5)$$

Концентрация субстрата уменьшается за счет потребления бактериальной популяций и восстанавливается в результате процессов регенерации:

$$S_2 = -k_3 \mu \frac{C_2}{k_1 + C_2} C_1 + \gamma_2 f \left(1 - \frac{C_2}{C_{2,0}} \right). \quad (6)$$

Изменение концентраций компонентов иммунной системы (макрофагов, плазматических клеток и антител):

$$\begin{aligned} S_3 &= \gamma_{31} \xi C_3 - \alpha_3 C_3, \\ S_4 &= \gamma_4 \xi [\rho_4 C_3 C_4 - C_3 C_4] - \alpha_4 (C_4 - C_{4,0}), \\ S_5 &= \rho_5 \xi C_4 - \eta_5 \gamma_{51} C_5 C_1 - \alpha_5 C_5. \end{aligned} \quad (7)$$

Концентрация токсических веществ пропорциональна концентрации бактериальной популяции и уменьшается за счет естественной нейтрализации:

$$S_6 = \gamma_6 C_1 - \alpha_6 C_6. \quad (8)$$

Уравнения (4)–(8) с начальными и граничными условиями образуют систему уравнений в частных производных, описывающую эволюцию бактериальной популяции в пористой среде.

Функции $\xi = \xi(h)$ описывают влияние поврежденности h на функционирование иммунной системы. Поврежденность увеличивается за счет действия токсических веществ и закупорки альвеол и может уменьшаться за счет самовосстановления:

$$\frac{dh}{dt} = a_1 C_6 + a_2 C_1 - \alpha_h h. \quad (9)$$

С учетом (9) система (4)–(8) представляет собой полную математическую постановку задачи, включающую соотношения для описания изменения концентрации за счет диффузионных процессов, соотношения для массовых источников, возникающих в результате действия иммунного ответа.

Результаты и их обсуждение. Для оценки качества построенной модели проводятся численные эксперименты, которые позволяют получить пространственно-временное распределение концентраций бактериальной популяции и компонентов иммунной системы.

В начальный момент времени полагалось известным распределение и концентрация бактериальной популяции. Учитывалась локализация бактериальной популяции, начальное распределение показано на рис. 3. Рассматривается распространение концентрации бактериальной популяции в объеме пористой среды. Рассмотренный сценарий описывает гибель бактериальной популяции.

Концентрации компонентов иммунной системы распределены равномерно внутри моделируемой области. Распределение концентрации токсинов в начальный момент времени совпадает с распределением бактериальной популяции.

На рис. 4 показано пространственное распределение концентрации бактериальной популяции в

ходе иммунного ответа. С течением времени бактериальная популяция распространяется в объеме, увеличивая свою численность. Затем включается механизм иммунного ответа и в момент времени (time = 9 day) можно видеть уменьшение численности популяции, обусловленное действиями макрофагов и антител.

На рис. 5, а, представлены интегральные кривые численности популяций клеток иммунной системы и бактериальной популяции. Из полученных результатов видно, что бактериальная популяция начинает интенсивный рост, что приводит к генерации и росту численности популяций клеток иммунного ответа, происходит нейтрализация патогенных микроорганизмов, и численность бактериальной популяции начинает уменьшаться.

В работе рассмотрен также сценарий выживания бактериальной популяции, что может привести к гибели органа ввиду невозможности выполнять основные функции. При этом сценарии численность бактериальной популяции начинает бесконтрольно увеличиваться, что говорит о неспособности иммунного ответа нейтрализовать патогенную флору. Интегральные кривые численности компонентов иммунной системы и бактериальной популяции представлены на рис. 5, б.

Рассмотренные сценарии отличались параметрами, характеризующими состояние иммунной системы, и параметрами, описывающими бактериальную популяцию. Текущие результаты показывают качественную картину течения иммунных процессов при бактериальном заболевании в легких человека. Стоит отметить, что разрабатываемые модели во многом индивидуальны и зависят от особенностей конкретного организма: возраста, текущего состояния иммунной системы, генетики, перенесенных заболеваний.

Полученные результаты качественно согласуются с описанными в работах [14, 18].

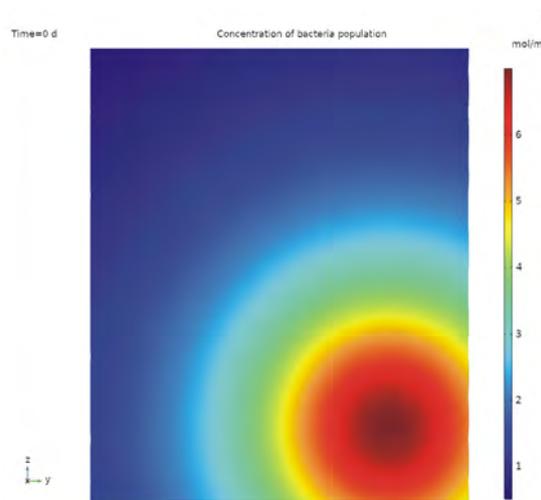


Рис. 3. Начальное распределение концентрации бактериальной популяции

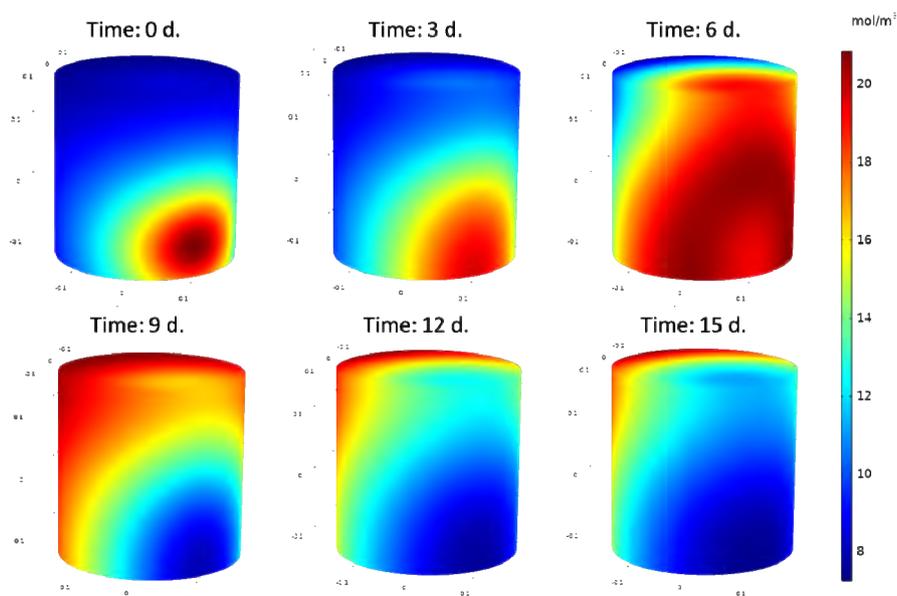


Рис. 4. Распределение концентрации бактериальной популяции в пористой среде

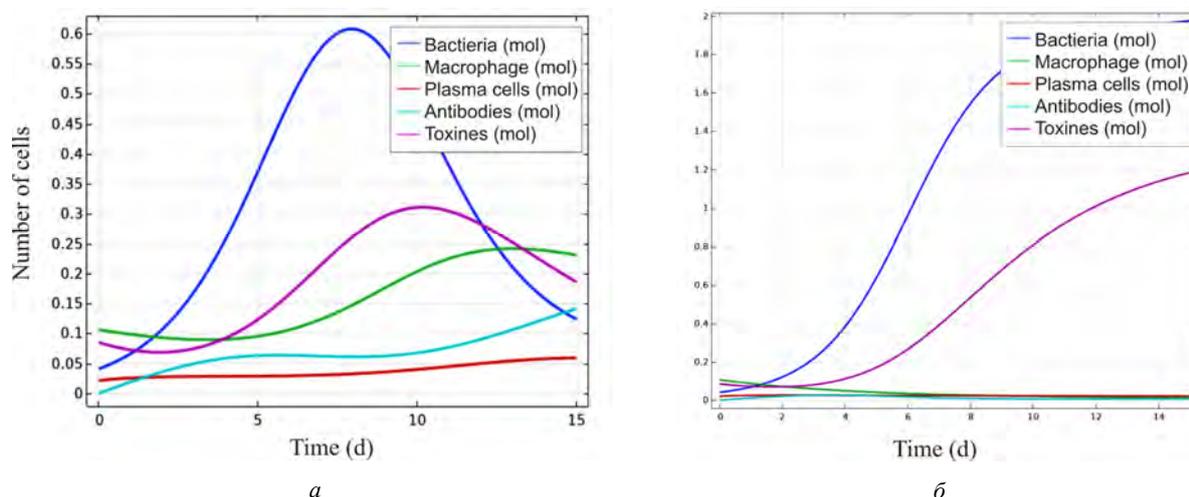


Рис. 5. Интегральные оценки концентраций компонентов иммунной системы и бактериальной популяции в рассматриваемом объеме пористой среды: a – гибель бактериальной популяции; $б$ – выживание бактериальной популяции

Выводы. В работе рассмотрена модель для описания эволюции бактериальной популяции в легких человека. Представлены концептуальная и математическая постановки. Получены результаты численных экспериментов, описывающих сценарии гибели и выживания бактериальной популяции. Характер течения иммунных процессов определяется состоянием организма и особенностями бактериальной популяции.

В дальнейшем планируется учесть влияние процесса дыхания на перенос клеток бактериальной популяции, расширение набора элементов иммунного ответа. Планируется проведение численных исследований по влиянию поврежденности на функционирование иммунной системы в легких человека.

Представленные результаты можно считать вносящими определенный вклад в развитие методов

математического моделирования для описания процессов иммунного ответа и физики течения многокомпонентных смесей в пористых средах. Для практического использования целесообразно расширить список компонентов иммунной системы и их взаимосвязей. Одним из перспективных направлений развития модели является идентификация параметров и исследование модели на предмет обнаружения новых закономерностей в иммунных процессах.

Благодарности. Авторы благодарят профессора Петра Валентиновича Трусова за научное консультирование и ценные замечания по тексту статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Гребенев А.Л. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: Медицина, 2001. – 592 с.
2. Шкляр Б.С. Диагностика внутренних болезней. – Киев: Высшая школа, 1972. – 516 с.
3. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешне средовых факторов / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалудинов, М.Ю. Цинкер, В.М. Чигвинцев, Д.В. Ланин // Математическая биология и биоинформатика. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 589–610.
4. К оценке дополнительного риска заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с дисбиозом кишечной микрофлоры вследствие воздействия остаточных концентраций тетрациклина в пищевых продуктах / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, А.И. Аминова, Д.А. Кирьянов // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – Т. 232, № 7. – С. 46–48.
5. Регуляция противовирусного иммунного ответа организма: математическая модель, качественный анализ, результаты / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, В.М. Чигвинцев, Д.В. Ланин // Математическая биология и биоинформатика. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 402–425.
6. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Цинкер М.Ю. О моделировании течения воздуха в легких человека: конститутивные соотношения для описания деформирования пористой среды // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Механика. – 2020. – № 4. – С. 165–174.
7. Monod J. The growth of bacterial cultures // Annual Review of Microbiology. – 1949. – Vol. 3. – P. 371–394. DOI: 10.1146/annurev.mi.03.100149.002103
8. Limit cycles of Norwegian lemmings: tensions between phase-dependence and density-dependence / E. Framstad, N.C. Stenseth, O.N. Bjornstad, W. Falck // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. – 1997. – Vol. 264, № 1378. – P. 31–38. DOI: 10.1098/rspb.1997.0005
9. Бутов А.А., Егоров А.Г. Модель динамики численности однотипной популяции в пространстве и времени // Вестник Кемеровского государственного университета. – 2015. – Т. 64, № 4–3. – С. 121–127.
10. Hong M., Xiaojuan Z. Microbial growth modeling and simulation based on cellular automata // Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology. – 2013. – Vol. 6, № 11. – P. 2061–2066. DOI: 10.19026/RJASET.6.3824
11. Modeling evolution of spatially distributed bacterial communities: a simulation with the haploid evolutionary constructor / A.E. Klimenko, Y.G. Matushkin, N.A. Kolchanov, S.A. Lashin // BMC Evolutionary Biology. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 1–11. DOI: 10.1186/1471-2148-15-S1-S3
12. 3D individual based for bacteria growth and spatial interactions: application to the case of *Listeria Monocytogenes* and *Carnobacterium Piscicola* / F. Harrouet, G. Desmeulles, P. Redou, L. Guabert // Jan Van Impe. Food Sim. – 2016. – P. 6.
13. Гиная А.И., Кузнецова С.Н., Милованович Е.В. Моделирование биохимических процессов в призабойной зоне скважины // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института. – 2012. – Т. 41, № 15. – С. 82–83.
14. Холодонов В.А., Лукина М.В., Милованович Е.В. Моделирование биотехнологических и фильтрационных процессов повышения нефтеотдачи пластов // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института. – 2011. – Т. 37, № 11. – С. 69–71.
15. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – М.: Наука, 1991. – 304 с.
16. Левченко О.Ю. Математическое моделирование противобактериального иммунного ответа // Политехнический сетевой электронный научный журнал кубанского государственного аграрного университета. – 2011. – № 66. – С. 60–71.
17. Smith A.M., McCullers J.A., Adler F.R. Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection // Journal of Theoretical Biology. – 2011. – Vol. 7, № 276 (1). – P. 106–116. DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.01.052
18. Кузнецов С.Р. Математическая модель иммунного ответа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. – 2015. – № 4. – С. 72–87.
19. Lambert A.R. Regional deposition of particles in an imagebased airway model: CFD simulation and left-right lung ventilation asymmetry. – Iowa: University of Iowa, 2010. – P. 68.
20. De Groot C.T., Straatman A.G. A conjugate fluid-porous approach for simulating airflow in realistic geometric representations of the human respiratory system // Journal of Biomechanical Engineering. – 2016. – Vol. 138, № 3. – P. 4032113. DOI: 10.1115/1.4032113
21. DeGroot C.T., Straatman A.G. Towards a porous media model of the human lung // 4th International Conference on Porous Media and its Applications in Science: AIP Conference Proceedings. – 2012. – Vol. 1453, № 1. – P. 69–74. DOI: 10.1063/1.4711155
22. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. – М.: Медицина, 1970. – 175 с.
23. Weibel E.R. What makes a good lung? // Swiss Med. Wkly. – 2009. – Vol. 139, № 27–28. – P. 375–386.

Пиль Н.Е., Чигвинцев В.М. Численное моделирование эволюции бактериальной популяции в легких человека // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1. – С. 15–22. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.02

Research article

**NUMERIC MODELING OF BACTERIA POPULATION EVOLUTION
IN HUMAN LUNGS****N.E. Pil¹, V.M. Chigvintsev²**¹Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskiy Ave., Perm, 614990, Russian Federation²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

The present work focuses on building up a mathematical model showing bacteria population evolution in human lungs taking into account dynamics of immune processes; the model would be useful for assessing functional damage to the lungs. Numeric modeling of processes that occur in a human body is a promising tool for analyzing and predicting impacts exerted by risk factors on health. The suggested approach was developed within a concept describing a human body as a multi-level model that allowed for interaction between various systems and functional state of examined organs given effects produced on them by different adverse factors. Since direct modeling of the structure and processes occurring in the lungs is rather complicated, these organs are usually described with a porous medium model and it requires a lot of computing resources. Damage to the lungs determined via an evolution equation was introduced into the model. The equation described dependence between damage and infiltrate distribution and effects produced on alveolar cells by toxicants excreted by bacteria.

The work dwells on certain results that characterize how concentrations of immune system components and bacteria population are spatially distributed when an immune response is evolving. Our research provides a qualitative insight into reasons for quantitative changes in bacteria population under immune reactions occurring in a body under exposure to different factors. This approach can be used for obtaining more precise parameters for existing population models that show spread and clinical course of bacterial infections and for making a long-term prediction of an epidemiological situation. Results obtained with this approach can be useful for analyzing risks of communicable diseases including those occurring under exposure to adverse environmental factors.

Key words: mathematical modeling, immune response, bacteria population, toxin extraction, functional damage, human lungs, porous medium, multi-component mixture flow.

References

1. Grebenev A.L. Propedevtika vnutrennikh boleznei [Preliminary study of internal diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 2001, 592 p. (in Russian).
2. Shklyar B.S. Diagnostika vnutrennikh boleznei [Internal diseases diagnostics]. Kiev, Vysshaya shkola Publ., 1972, 516 p. (in Russian).
3. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Kir'yanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu., Chigvintsev V.M., Lanin D.V. A mathematical model for evolution of human functional disorders influenced by environment factors. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 589–610 (in Russian).
4. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Aminova A.I., Kir'yanov D.A. To estimate the additional risk of diseases of the gastrointestinal tract associated with dysbiosis of the intestinal microflora due to the impact of tetracycline residues in foods. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2012, vol. 232, no. 7, pp. 46–48 (in Russian).
5. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M., Lanin D.V. Regulation of organism's antiviral immune response: mathematical model, qualitative analysis, results. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika*, 2018, vol. 13, no. 2, pp. 402–425 (in Russian).
6. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Tsinker M.Yu. On modeling of airflow in human lungs: constitutive relations to describe deformation of porous medium. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Mekhanika*, 2020, no. 4, pp. 165–174 (in Russian).
7. Monod J. The growth of bacterial cultures. *Annual Review of Microbiology*, 1949, vol. 3, pp. 371–394. DOI: 10.1146/annurev.mi.03.100149.002103
8. Framstad E., Stenseth N.C., Bjornstad O.N., Falck W. Limit cycles of Norwegian lemmings: tensions between phase-dependence and density-dependence. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1997, vol. 264, no. 1378, pp. 31–38. DOI: 10.1098/rspb.1997.0005

© Pil N.E., Chigvintsev V.M., 2021

Nikita E. Pil – Student (e-mail: nikitapil32@gmail.com; tel.: +7 (919) 467-49-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-3006>).Vladimir M. Chigvintsev – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Researcher at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department (e-mail: cvm@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

9. Butov A.A., Egorov A.G. The model of one-type population dynamics in space and time. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2015, vol. 64, no. 4–3, pp. 121–127 (in Russian).
10. Hong M., Xiaojuan Z. Microbial growth modeling and simulation based on cellular automata. *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*, 2013, vol. 6, no. 11, pp. 2061–2066. DOI: 10.19026/RJASET.6.3824
11. Klimenko A.E., Matushkin Y.G., Kolchanov N.A., Lashin S.A. Modeling evolution of spatially distributed bacterial communities: a simulation with the haploid evolutionary constructor. *BMC Evolutionary Biology*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 1–11. DOI: 10.1186/1471-2148-15-S1-S3
12. Harrouet F., Desmeulles G., Redou P., Guabert L. 3D individual based for bacteria growth and spatial interactions: application to the case of *Listeria Monocytogenes* and *Carnobacterium Piscicola*. *Jan Van Impe. Food Sim*, 2016, 6 p.
13. Ginak A.I., Kuznetsova S.N., Milovanovich E.V. Simulation of biochemical processes in oil extraction well face zone. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta*, 2012, vol. 41, no. 15, pp. 82–83 (in Russian).
14. Kholodonov V.A., Lukina M.V., Milovanovich E.V. Modelirovanie biotekhnologicheskikh i fil'tratsionnykh protsessov povysheniya nefteotdachi plastov [Modeling biotechnological and filtration processes related to a growth in recoverable oil]. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta*, 2011, vol. 37, no. 11, pp. 69–71 (in Russian).
15. Marchuk G.I. Matematicheskie modeli v immunologii. Vychislitel'nye metody i eksperimenty [Mathematical models in immunology. Computational approaches and experiments]. Moscow, Nauka Publ., 1991, 304 p. (in Russian).
16. Levchenko O.Yu. Mathematical modeling of antibacterial immune reaction. *Politematicheskii setevoi elektronnyi nauchnyi zhurnal kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2011, no. 66, pp. 60–71 (in Russian).
17. Smith A.M., McCullers J.A., Adler F.R. Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection. *Journal of Theoretical Biology*, 2011, vol. 7, no. 276 (1), pp. 106–116. DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.01.052
18. Kuznetsov S.R. Mathematical model of the immune response. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Prikladnaya matematika. Informatika. Protsessy upravleniya*, 2015, no. 4, pp. 72–87 (in Russian).
19. Lambert A.R. Regional deposition of particles in an image based airway model: CFD simulation and left-right lung ventilation asymmetry. Iowa, University of Iowa Publ., 2010, 68 p.
20. De Groot C.T., Straatman A.G. A conjugate fluid-porous approach for simulating airflow in realistic geometric representations of the human respiratory system. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2016, vol. 138, no. 3, pp. 4032113. DOI: 10.1115/1.4032113
21. DeGroot C.T., Straatman A.G. Towards a porous media model of the human lung. *4th International Conference on Porous Media and its Applications in Science: AIP Conference Proceedings*, 2012, vol. 1453, no. 1, pp. 69–74. DOI: 10.1063/1.4711155
22. Veibel' E.R. Morfometriya legkikh cheloveka [Human lungs morphometry]. Moscow, Meditsina Publ., 1970, 175 p. (in Russian).
23. Weibel E.R. What makes a good lung? *Swiss Med. Wkly*, 2009, vol. 139, no. 27–28, pp. 375–386.

Pil N.E., Chigvintsev V.M. Numeric modeling of bacteria population evolution in human lungs. Health Risk Analysis, 2021, no. 1, pp. 15–22. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.02.eng

Получена: 01.03.2021

Принята: 19.03.2021

Опубликована: 30.03.2021