

УДК 57.087.1:004.4:574.9:582.929.4

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ ДИНАМИКИ ЧИСЛЕННОСТИ ЕДИНИЧНОЙ МИКРОБНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ РАЗВИТИЯ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

**М. Я. Острикова**

кандидат биологических наук  
Институт леса НАН Беларуси

**О. М. Остриков**

доктор технических наук, кандидат физико-математических наук, доцент  
Белорусский государственный университет транспорта

*Показана возможность применимости моделей Мальтуса, Гомпертца и Ферхюльста динамики численности единичной микробной популяции для математического описания развития микробиома человека. Установлено, что подбор эмпирических коэффициентов дает возможность получения математических соотношений для хорошо согласующегося описания экспериментальных данных, полученных для колоний микроорганизмов микробиома человека.*

**Ключевые слова:** микробиом человека, динамика единичной микробной популяции.

### Введение

Исследование микробиома человека в настоящее время является одним из наиболее актуальных и перспективных направлений научных исследований медицинских и биологических наук.

Согласно современным представлениям, микробиом человека представляет собой сообщество комменсальных микроорганизмов в комплексе с генетическим материалом, молекулами межклеточного взаимодействия и средой обитания. Симбиотическая микрофлора играет огромную роль в обеспечении здорового состояния организма человека и выполняет важные функции, такие как синтез независимых аминокислот и витаминов, биодegradация ряда неперевариваемых полисахаридов, детоксикация ксенобиотиков, поддержание иммунитета, защита от патогенов. Разнообразие и численность микробного состава человека изменяется под действием разных факторов внешней среды, условий проживания, пола и возраста, а также при появлении различных патологических состояний. Появляются новые исследовательские данные о взаимосвязи состава микробиоты с разными патологиями, такими как воспалительные заболевания кишечника, ожирение, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и аллергические заболевания [1].

В течение длительного времени изучение состава и анализ функциональной активности микробиоты человека было затруднительно в связи с невозможностью культивирования подавляющего большинства микроорганизмов на питательных средах [2]. Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования за последнее десятилетие значительно углубило понимание структуры и вариаций

микробиоты. Исследователи получили возможность очень точной и комплексной оценки всего микробного сообщества с глубиной до тысячных долей процента (по содержанию микроба). Это позволило выйти на новый уровень понимания взаимосвязи здоровья человека и состояния его микробиома [3].

Несмотря на активно развивающиеся исследования, существует необходимость использования знаний и методов в областях, выходящих за рамки только медицинской и биологической наук [4; 5]. В работе [5] в качестве одного из таких методов предложено использовать математическое моделирование.

Целью данной работы стало математическое описание динамики микробиома человека с использованием моделей динамики единичной микробной популяции.

### Модель Мальтуса

В качестве простейшей математической модели развития единичной микробной популяции микробиома человека можно рассматривать модель Мальтуса [6]. Эта модель широко используется в динамике популяций и имеет в своей основе уравнение

$$\dot{N} = aN, \quad (1)$$

где в нашем случае  $N$  – число микроорганизмов в единичной популяции микробиома в текущий момент времени  $t$  (т. е.  $N = N(t)$ );  $a$  – коэффициент.

Пусть начальная численность микроорганизмов популяции равна

$$N(0) = N_0. \quad (2)$$

В этом случае решением уравнения (1) будет [6; 7]

$$N(t) = N_0 e^{at}. \quad (3)$$

В (3) коэффициент  $a$  можно представить в виде

$$a = \alpha - \beta, \quad (4)$$

где принято:  $\alpha$  – скорость деления микроорганизмов;  $\beta$  – их смертность.

При  $\alpha > \beta$ , согласно (3), единичная наблюдаемая микробная популяция микробиома бесконечно растет, а при  $\alpha < \beta$  – уменьшается. В частном случае, когда  $\alpha \approx \beta$ , численность микроорганизмов микробиома постоянна.

На рисунке 1 приведен пример использования модели Мальтуса для описания процесса кратковременной стимуляции роста единичной микробной популяции микробиома. В работе [8], например, в качестве такого толчка к изменению активности роста колоний микроорганизмов кишечного микробиома послужили гемопоэтические стволовые клетки.

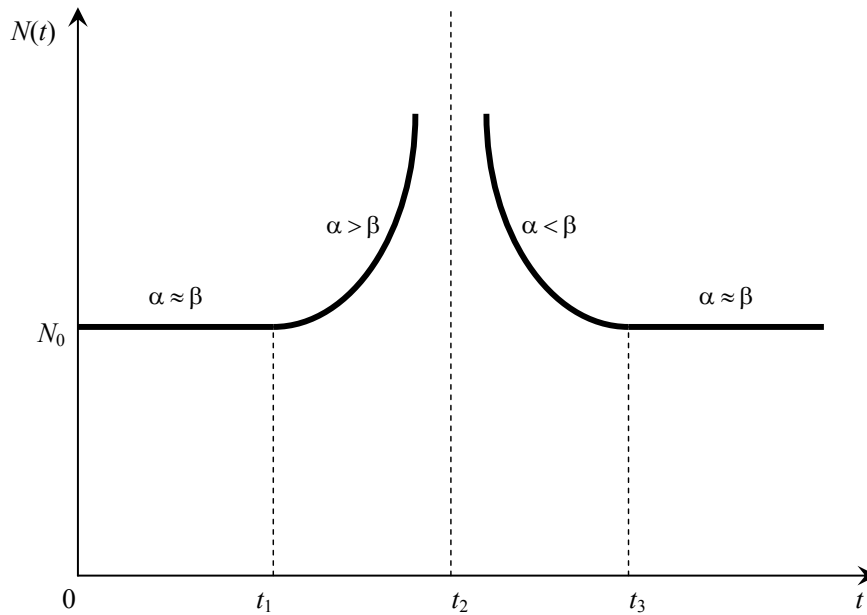


Рисунок 1 – Схематическое изображение графического описания процесса временной активации процесса роста единичной микробной популяции микробиома человека

За начальный момент времени  $t = 0$  примем момент, когда численность микроорганизмов в наблюдаемой в организме человека единичной микробной популяции микробиома стабилизировалась ( $\alpha \approx \beta$ ) и приняла равновесное значение  $N_0$  (рисунок 1). Пусть в момент времени  $t_1$  на микробиом человека подействовал фактор, активизировавший рост рассматриваемой единичной микробной популяции ( $\alpha > \beta$ ). Рост численности данной микробной популяции на временном интервале  $t_1 < t < t_2$  хорошо описывается функцией (3). Допустим, что в момент времени, близкий к  $t_2$ , действие стимулирующего рост популяции фактора прекратилось. Это привело к наблюдаемому (рисунок 1) на временном интервале  $t_2 < t < t_3$  уменьшению численности микроорганизмов в рассматриваемой микробной популяции микробиома (т. е.  $\alpha < \beta$ ) до стабильного значения  $N_0$  при  $t > t_3$ .

К одному из недостатков модели Мальтуса в решении приведенной выше задачи можно отнести сложность в описании с ее помощью поведения функции  $N(t)$  на временном интервале в окрестности  $t_2$ . Эту проблему можно решить, приняв, например,  $a = a(t)$ . Тогда (1) запишется в виде:

$$\dot{N} = a(t)N. \quad (5)$$

Это уравнение имеет общее решение [6]:

$$N(t) = N_0 \exp\left(\int_0^t a(\tau) d\tau\right). \quad (6)$$

Здесь  $\tau$  – параметр интегрирования.

В простейшем случае в качестве функции  $a = a(\tau)$  можно выбрать функцию второго порядка.

### Модель Гомпертца

Учитывать продолжительность жизни микроорганизмов единичной популяции в предположении увеличения смертности по экспоненциальному закону в условиях ограниченности ресурсов жизнедеятельности позволяет модель Гомпертца.

В основе данной модели лежит уравнение [6]

$$\dot{N} = a \left( 1 - \frac{\ln N}{\ln N_c} \right) N, \quad (7)$$

где  $N_c$  – емкость среды, т. е. максимальное количество микроорганизмов при имеющемся объеме ресурсов жизнедеятельности.

Решение уравнения (7) имеет вид:

$$N(t) = N_c \left( \frac{N_0}{N_c} \right)^{\exp\left(-\frac{at}{\ln N_c}\right)}. \quad (8)$$

Из (8) следует, что при  $t \rightarrow \infty$   $N \rightarrow N_c$ . Это позволяет в данной модели ввести временной параметр  $\tau_p$  стабилизации численности микроорганизмов в единичной популяции. В частности, в примере, показанном на рисунке 1, в качестве такого временного интервала численной релаксации микроорганизмов может быть выбран интервал  $t_2 < t < t_3$ , т. е.  $\tau_p = t_3 - t_2$ . Более того, на временном интервале  $t_2 < t < \infty$  рассматриваемый на рисунке 1 процесс математически может быть описан решением (8) уравнения модели Гомпертца.

Также модель Гомпертца удобна в описании процессов восстановления численности микробной популяции после подавления ее воздействием, например, антибиотика. Схематически такая картина представлена на рисунке 2.

Допустим, что наряду с другими, выбранная микробная популяция микробиома человека попала под действие антибиотика. Пусть к моменту прекращения действия антибиотика численность выделенной микробной популяции сократилась до  $N_0$ . Согласно (8) на временном интервале  $0 < t < \tau_p$  численность микроорганизмов в популяции начала расти до максимального значения  $N_c$ . При отсутствии других факторов, влияющих на рост популяции, ее численность  $N_c$  остается постоянной в течение длительного времени (рисунок 2).

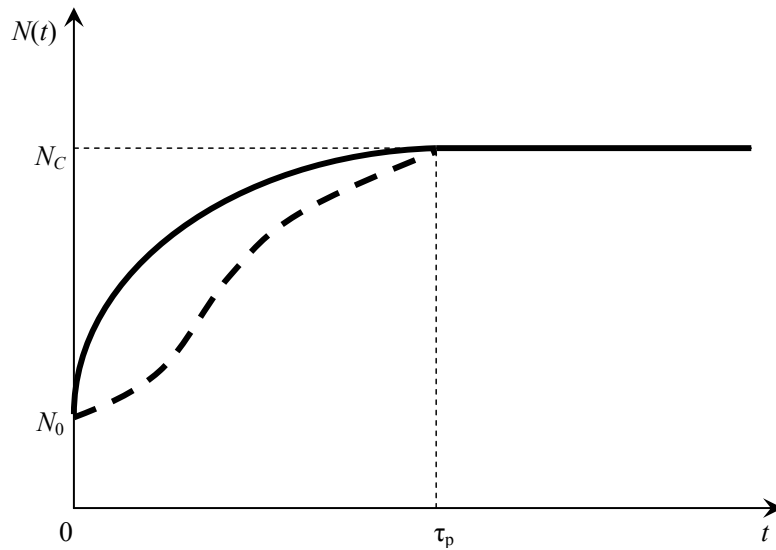


Рисунок 2 – Схематическое изображение восстановления численности единичной микробной популяции микробиома человека после подавления ее воздействием антибиотика (сплошная линия – модель Гомпертца; пунктирная – модель Ферхюльста)

#### Модель Ферхюльста

Учитывать влияние на численность единичной микробной популяции микробиома человека ограниченности пищевых и других ресурсов можно с помощью модели Ферхюльста. В основе этой модели лежит уравнение [6]:

$$\dot{N} = a \left( 1 - \frac{N}{N_c} \right) N, \quad (9)$$

решение которого имеет вид:

$$N(t) = \frac{N_c N_0}{N_0 + (N_c - N_0) e^{-at}}. \quad (10)$$

Как правило,  $N_0 = N_c/2$ . Поэтому на кривой  $N(t)$  модели Ферхюльста на временном участке  $0 < t < \tau_p$ , в отличие от кривой модели Гомпертца имеется перегиб (рисунок 2).

#### Примеры численных расчетов

В работе [4] рассматривалась динамика относительной плотности грамотрицательных бактерий в кишечнике у пациентов при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток без инфицирования кровотока и при его инфицировании. Экспериментально было получено, что относительная плотность грамотрицательных бактерий в кишечнике в этом случае является функцией с одним максимумом. Примем все грамотрицательные бактерии в кишечнике человека за единичную популяцию и опишем ее динамику моделью Мальтуса с переменным

по времени коэффициентом  $a$ . Тогда на основании решения (6) уравнения (5) для относительной плотности  $\varepsilon(t)$  грамотрицательных бактерий запишем:

$$\varepsilon(t) = C\varepsilon_0 \exp\left(\int_{-t}^t a(\tau) d\tau\right), \quad (11)$$

где  $\varepsilon_0$  – начальная относительная плотность грамотрицательных бактерий;  $C$  – корреляционный коэффициент.

Функцию  $a(\tau)$  представим в виде:

$$a(\tau) = \frac{(\tau - \tau_0)}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{b(\tau - \tau_0)^2}{\sigma^2}\right). \quad (12)$$

Здесь  $\tau_0$  – коэффициент, корректирующий положение максимума функции на временной оси;  $b$  и  $\sigma$  – эмпирические коэффициенты.

Результаты расчетов представлены на рисунке 3. В расчетах принималось:  $C = 0,01$ ;  $\varepsilon_0 = 2$ ;  $\tau_0 = 2$  (рисунок 3, а) и  $\tau_0 = -2$  (рисунок 3, б);  $b = -1$  и  $\sigma = -8$ . Следует отметить, что все параметры, рассматриваемые в работе, несут смысл эмпирических параметров.

В работе [9] показана динамика кишечной микробиоты у новорожденных в первые два года жизни. Для математического описания динамики микроорганизмов *Faecalibacterium prausnitzii* воспользуемся моделью Гомпертца, преобразовав (8) к виду:

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_c \left(\frac{\varepsilon_0}{\varepsilon_c}\right)^{\exp\left(-\frac{a(t-t_0)}{\ln\varepsilon_c}\right)}, \quad (13)$$

где  $\varepsilon_c$  – максимальная относительная плотность микроорганизмов;  $t_0$  – параметр, регулирующий положение особенностей кривой  $\varepsilon(t)$  вдоль временной оси.

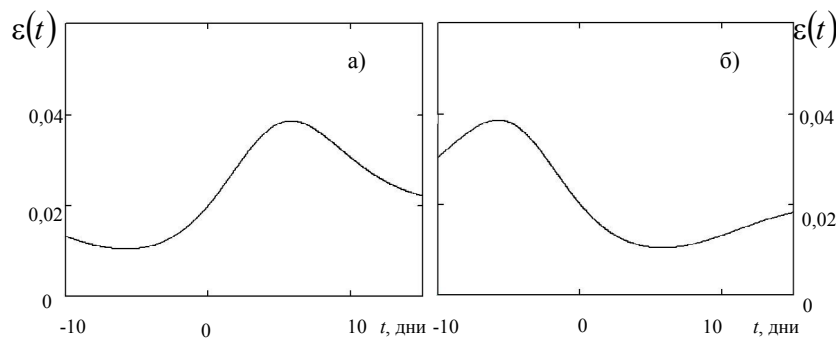


Рисунок 3 – Рассчитанная на основе модели Мальтуса динамика относительной плотности грамотрицательных бактерий в кишечнике у пациентов при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: а – без инфицирования кровотока и б – при инфицировании кровотока; 0 – день выполнения трансплантации (а) и первый день эпизода грамотрицательной инфекции кровотока (б)

На рисунке 4а представлен результат расчета, согласующийся с приведенным в [9] результатом. Принималось:  $\varepsilon_0 = 0,6$   $\varepsilon_c = 0,9$   $t_0 = 20$  (месяцев)  $a = -0,1$  (месяцев<sup>-1</sup>).

Для математического же описания динамики микроорганизмов *Dorea fornicigenerans* воспользуемся моделью Ферхюльста, модифицировав соотношение (10), и приведем его к виду:

$$\varepsilon(t) = \frac{\varepsilon_c \varepsilon_0}{\varepsilon_0 + (\varepsilon_c - \varepsilon_0) e^{-a(t-t_0)}}. \quad (14)$$

В данном случае принималось:  $\varepsilon_0 = 0,85$   $\varepsilon_c = 1$   $t_0 = 22$  (месяцев)  $a = 0,57$  (месяцев<sup>-1</sup>). Результат расчета представлен на рисунке 4б.

Как видно из рисунка 4 и смысла моделей Гомпертца и Ферхюльста [6], на втором году жизни развитие таких микроорганизмов, как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Dorea fornicigenerans*, на втором году жизни человека происходит в условиях ограниченности ресурсов в его кишечнике для их жизнедеятельности.

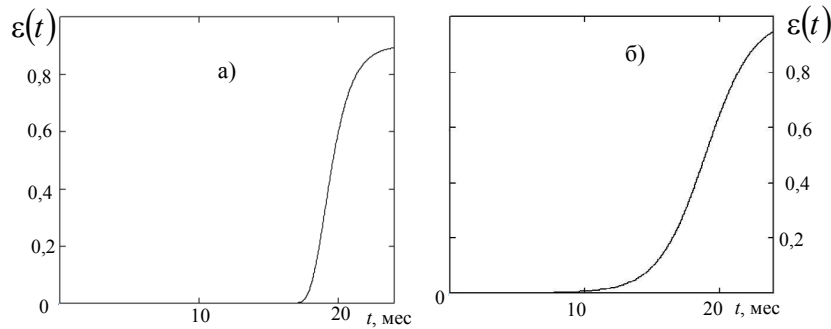


Рисунок 4 – Результаты расчетов динамики микроорганизмов в микробиоме кишечника новорожденного в первые два года жизни: а – *Faecalibacterium prausnitzii* (модель Гомпертца) и б – *Dorea fornicigenerans* (модель Ферхюльста)

### Заключение

Таким образом, впервые показана возможность математического описания динамики микробиома человека с использованием моделей динамики единичной микробной популяции. Получены эмпирические математические соотношения, хорошо описывающие экспериментальные данные по динамике развития групп микроорганизмов, составляющих микробиом человека. На основе модели Мальтуса дано математическое описание динамики относительной плотности грамотрицательных бактерий в кишечнике у пациентов при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. С помощью моделей Гомпертца и Ферхюльста получены математические соотношения, которые близко к экспериментальным данным описывают динамику микроорганизмов *Faecalibacterium prausnitzii* и *Dorea fornicigenerans* в микробиоме кишечника новорожденного в первые два года жизни.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. **Стома, И. О.** Микробиом человека на стыке инфектологии и других разделов медицины: современное состояние проблемы и переоценка взглядов на патогенез заболеваний / И. О. Стома, Н. Д. Ющук // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 78–84.
2. **Kurokawa, K.** Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes / K. Kurokawa [et al.] // DNA Res. – 2007. – Vol. 14, N 4. – P. 169–181.
3. **Martin, D. H.** The microbiota of the human genitourinary tract: trying to see the forest through the trees / D. H. Martin [et al.] // Trans Am Clin Climatol Assoc. 2012; 123: 242–56.
4. **Стома, И. О.** Микробиом человека / И. О. Стома, И. А. Карпов. – Белорусский государственный медицинский университет, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. – Минск : Доктор Дизайн, 2018. – 122 с.
5. **Острикова, М. Я.** Принципы математического моделирования динамики развития единичной микробной популяции микробиома человека / М. Я. Острикова, О. М. Остриков // Современный взгляд на проблемы внутренней медицины: сборник научных трудов по материалам I Междунар. научно-практ. конф., Курск, 1 дек. 2022 г. / Курский гос. мед. ун-т, сост. А. А. Денисов; отв. ред. Е. М. Хардикова. – Курск : КГМУ, 2022. – С. 45–46.
6. **Соколов, С. В.** Модели динамики популяций / С. В. Соколов. – СПб. : Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2018. – 61 с.
7. **Воднев, В. Т.** Основные математические формулы: Справочник / В. Т. Воднев, А. Ф. Наумович, Н. Ф. Наумович. – Мн. : Выш. шк., 1988. – 269 с.
8. **Стома, И. О.** Состав кишечного микробиома как предиктор инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И. О. Стома // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 109–115.
9. Микробиота и здоровье ребенка [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2021-08/child\\_health\\_rus-QR.pdf](http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2021-08/child_health_rus-QR.pdf). – Дата доступа: 23.02.2024.

Поступила в редакцию 15.04.2024 г.

Контакты: [omostrikov@mail.ru](mailto:omostrikov@mail.ru) (Острикова Марина Яковлевна, Остриков Олег Михайлович).

***Ostrikova M. Ya., Ostrikov O. M. USING MODELS OF NUMBER DYNAMICS OF A SINGLE MICROBIAL POPULATION FOR A MATHEMATICAL DESCRIPTION OF THE DEVELOPMENT OF THE HUMAN MICROBIOME***

*The possibility of applicability of the Malthus, Gompertz and Verhulst models of the dynamics of a single microbial population for a mathematical description of the development of the human microbiome is shown. It has been established that the selection of empirical coefficients makes it possible to obtain mathematical relationships for a well-consistent description of experimental data obtained for colonies of microorganisms of the human microbiome.*

**Keywords:** human microbiome, dynamics of a single microbial population.