



Научно-исследовательская лаборатория
Карагандинского медицинского университета

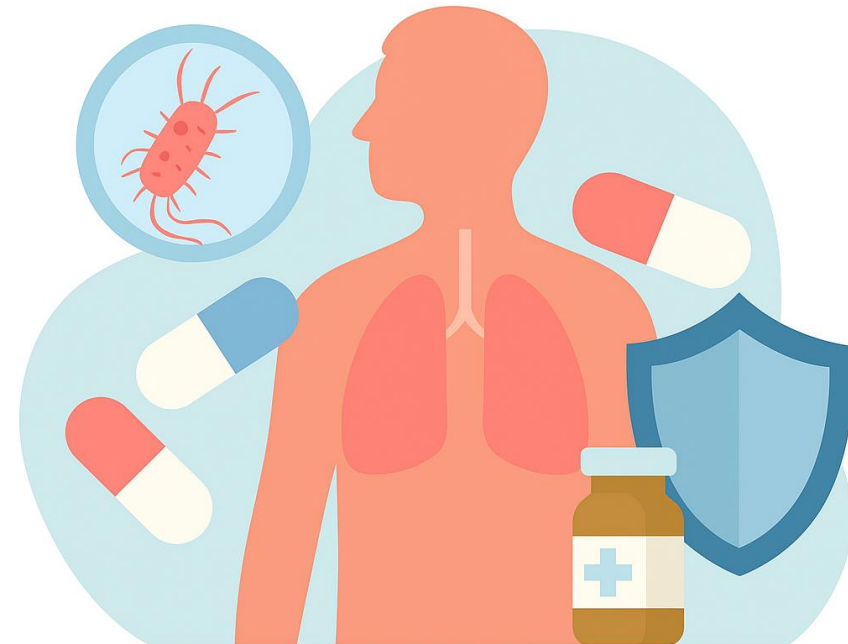
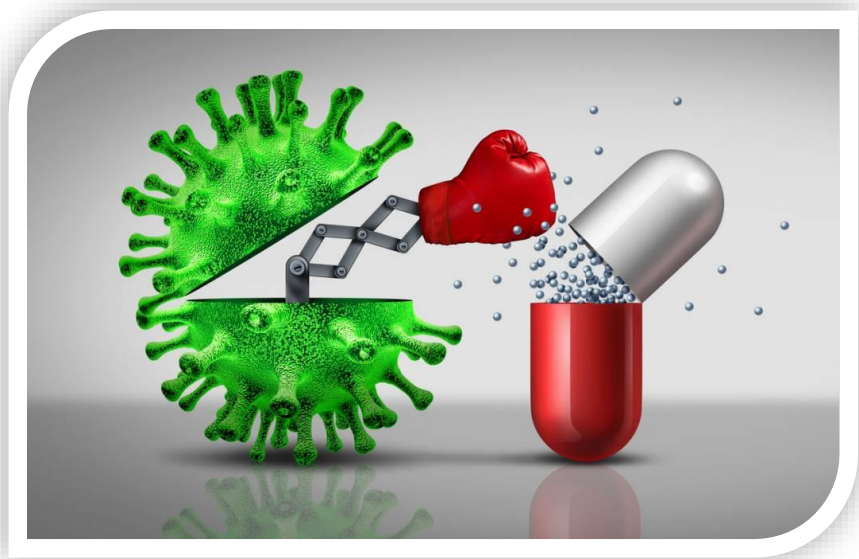
«Возможности математического моделирования для преодоления антимикробной резистентности»

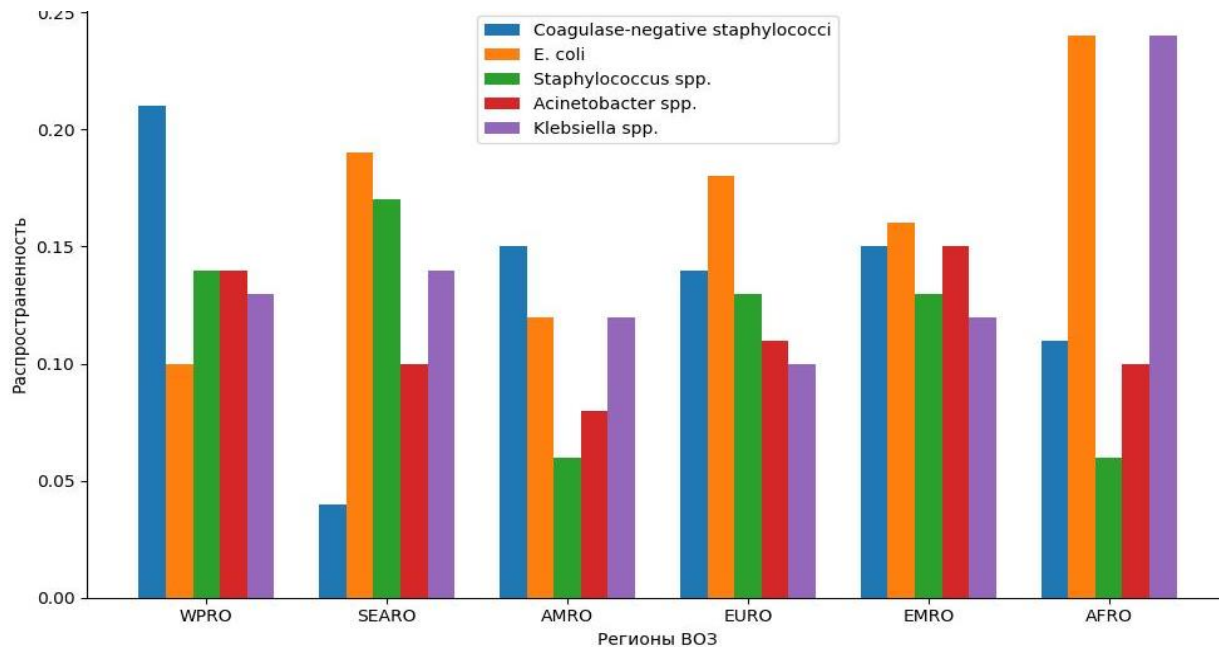
Тимошенко А.М. младший научный
сотрудник, магистр.

Астана – 2025г

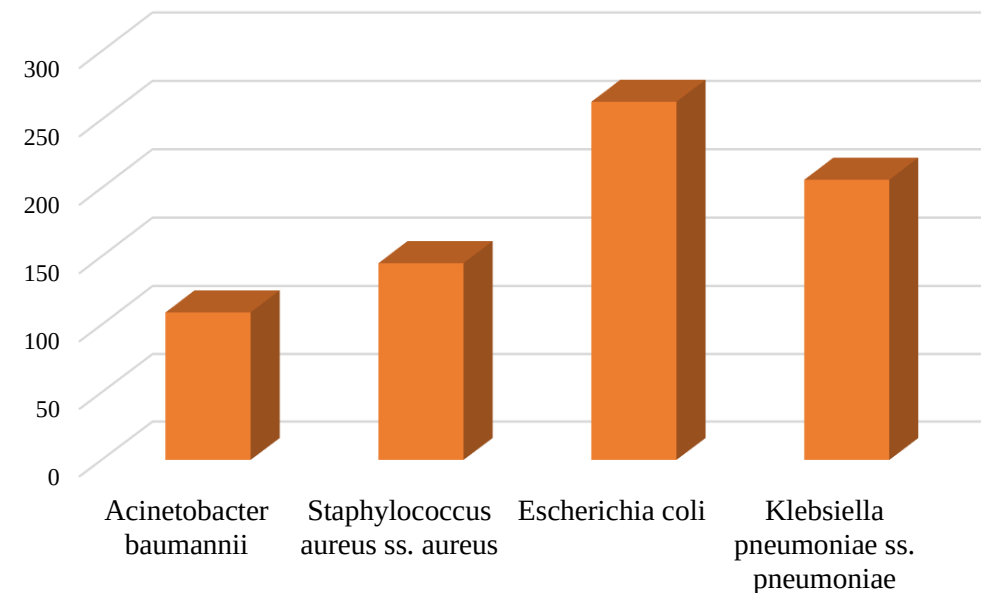
Антибиотикорезистентность остаётся одной из наиболее серьёзных угроз глобальному здравоохранению, потенциально приводя к 10 миллионам смертей ежегодно к 2050 году, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения.

В Казахстане проблема антибиотикорезистентности остаётся актуальной, несмотря на мероприятия по ограничению неконтролируемого использования антимикробных препаратов. Неполное соблюдение протоколов лечения, еще встречающаяся доступность антибиотиков без рецепта и недостаточная осведомлённость о правильном их применении способствуют распространению резистентных штаммов, что требует разработки новых подходов к прогнозированию и контролю антибиотикорезистентности.

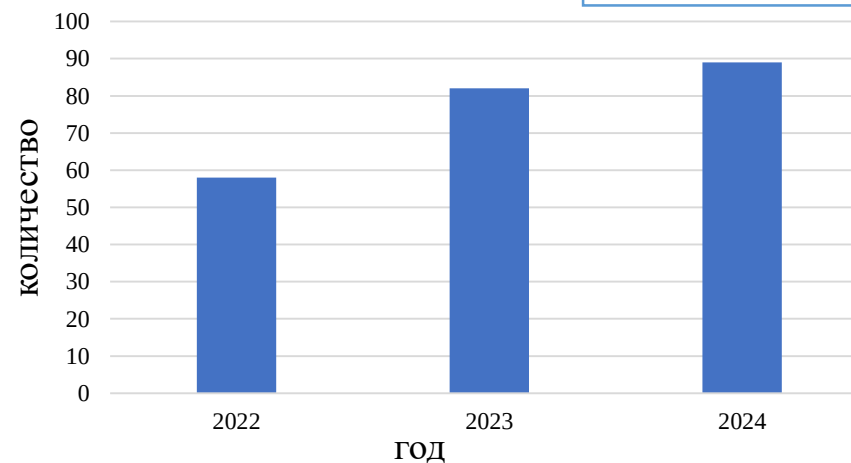




Распространенность микроорганизмов по регионам мира



Распространенность микроорганизмов клиники НАО КМУ за 2022-2024 годы



Рост количества случаев выявления штаммов *Escherichia coli* в клинике НАО КМУ с 2022 по 2024 год

Субингибирующие концентрации (СИК) антимикробных препаратов — дозы ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) — играют ключевую роль в ускорении ГПГ, стимулируя экспрессию генов, связанных с вирулентностью, биоплёнкообразованием и устойчивостью.

Шейкер-термостат



ИХА анализатор TECAN freedom evolyzer 200



Штаммы *Escherichia coli*

Значения OD
(оптической
плотности)
каждого штамма, в
течении 21 часа
измерений

25922стн	63838	63774	64030	62720	63889	62999	63452	КОНТР -	КОНТР +
0,117	0,111	0,101	0,108	0,116	0,122	0,094	0,113	0,082	0,116
0,132	0,110	0,109	0,105	0,119	0,119	0,113	0,117	0,086	0,127
0,136	0,135	0,109	0,118	0,135	0,136	0,105	0,123	0,082	0,132
0,143	0,123	0,124	0,113	0,131	0,133	0,125	0,131	0,085	0,140
0,150	0,146	0,135	0,084	0,099	0,166	0,116	0,134	0,081	0,168
0,164	0,135	0,147	0,091	0,100	0,158	0,128	0,141	0,086	0,174
0,159	0,141	0,164	0,069	0,094	0,175	0,102	0,141	0,081	0,192
0,169	0,129	0,183	0,087	0,096	0,176	0,106	0,142	0,085	0,187



Построение моделей роста
штаммов *E.coli* ,
Валидация моделей.

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K} \right),$$

$$E(I) = E_{\max} \frac{I^n}{IC_{50}^n + I^n}$$

$$\mu = aC^3 + bC^2 + cC + d$$

```
python
import numpy as np
from scipy.optimize import curve_fit
import matplotlib.pyplot as plt

# Данные: концентрации антибиотика и оптические плотности (OD) для одного штамма
I = np.array([0, 0.5, 1, 2, 4, 8]) # Концентрации антибиотика
OD = np.array([1.0, 0.8, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05]) # OD при этих концентрациях

# Модель Хилла
def hill_model(I, Emax, IC50, n):
    return Emax * (I**n / (IC50**n + I**n))

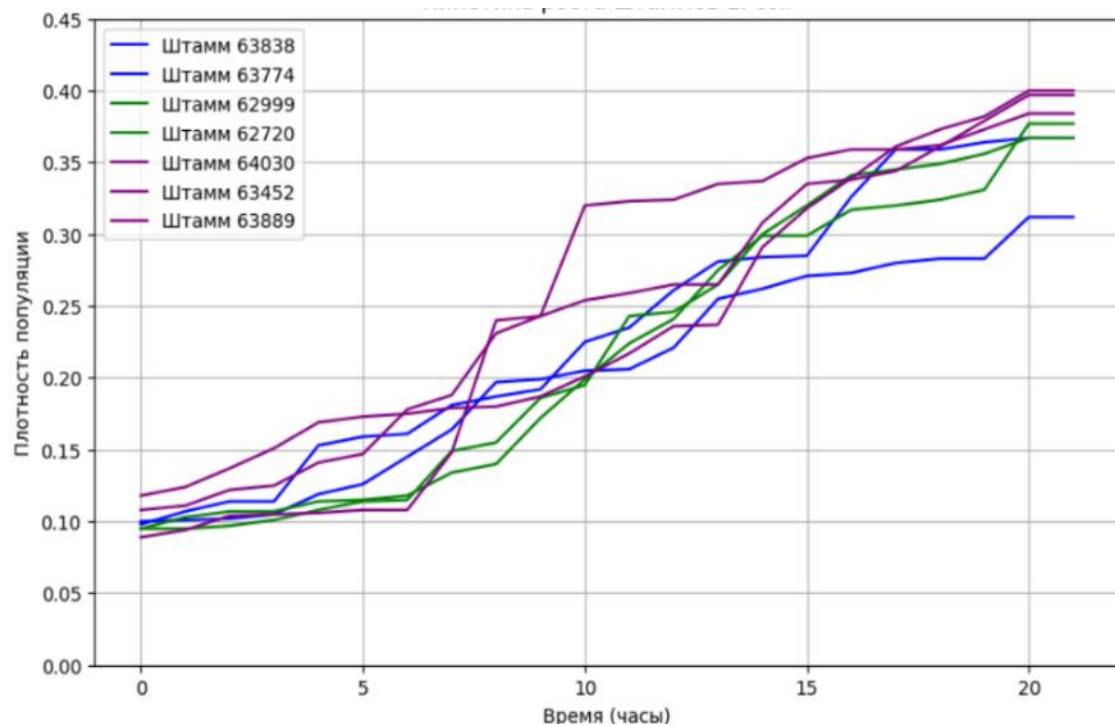
# Оценка параметров с помощью curve_fit
popt, pcov = curve_fit(hill_model, I, OD, bounds=(0, [1.0, 10.0, 5.0]))

# Результаты параметров Emax, IC50, n
Emax, IC50, n = popt
print(f'Emax: {Emax}, IC50: {IC50}, n: {n}')

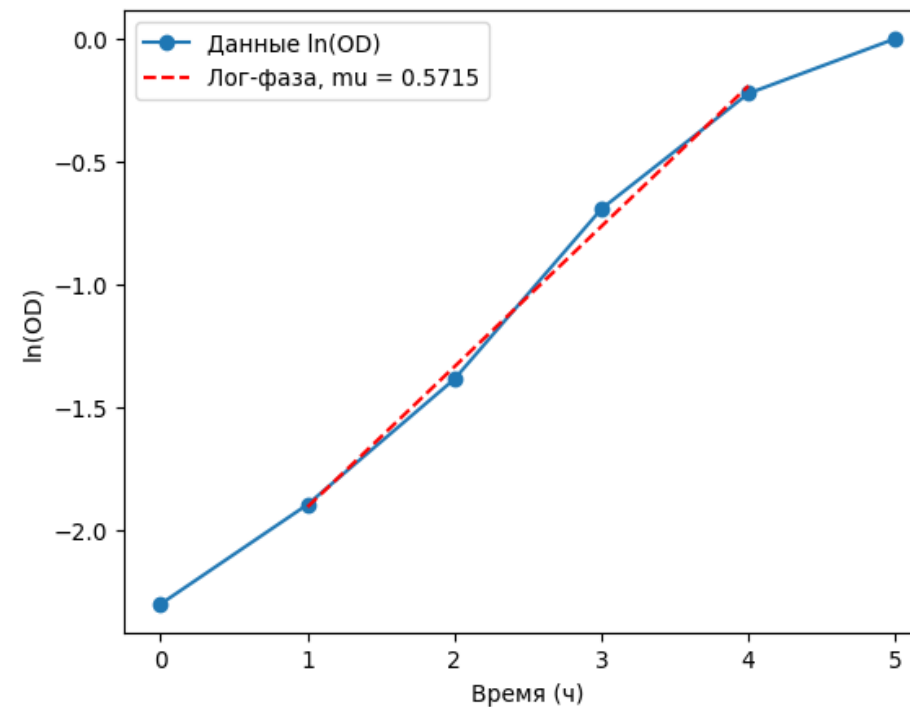
# Построение кривой Хилла
I_fit = np.linspace(0, 10, 100)
OD_fit = hill_model(I_fit, Emax, IC50, n)

# Визуализация данных и модели
plt.plot(I, OD, 'o', label='Экспериментальные данные')
plt.plot(I_fit, OD_fit, '-', label='Модель Хилла')
plt.xlabel('Концентрация антибиотика')
plt.ylabel('OD')
plt.legend()
plt.show()
```

Логистическая модель роста штаммов *Escherichia coli*



Кинетика роста штаммов *Escherichia coli* без воздействия антибиотика



Определение удельной скорости роста μ

Модель Хилла

Штамм *Escherichia coli* 64030 (устойчивый)

Параметры модели Хилла (полная подгонка):

$\mu_{\max} = 0.1549 \text{ ч}^{-1}$

$IC_{50} = 1.0724$

$n = 1.1984$

Качество полной подгонки:

$R^2 = 0.9980$

RMSE = 0.0012

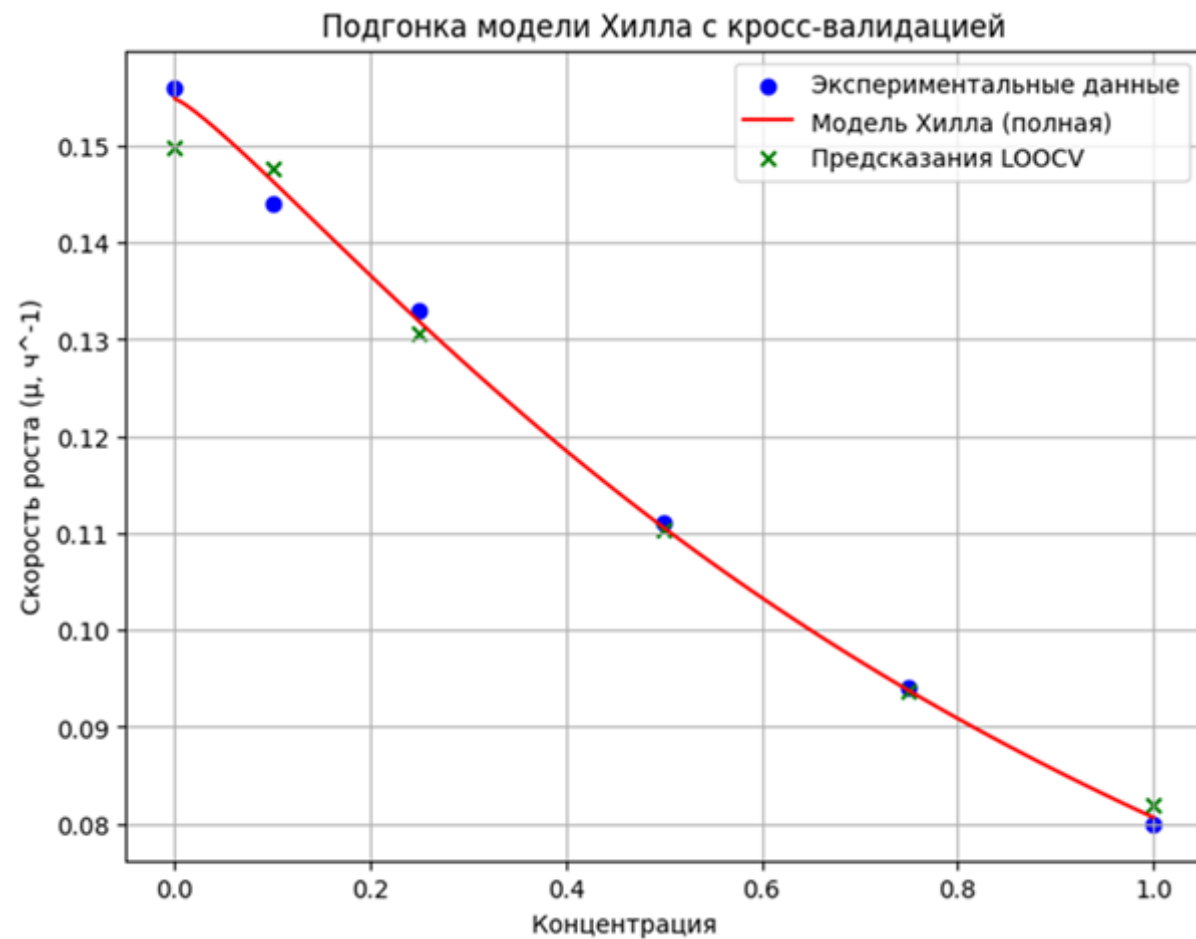
MAPE = 0.78%

Качество кросс-валидации (LOOCV):

$R^2_{cv} = 0.9862$

RMSE_{cv} = 0.0032

MAPE_{cv} = 1.93%



Подгонка фармакодинамической модели Хилла с кросс-валидацией штамма 64030

Модель Хилла

Штамм *Escherichia coli* 62999 (промежуточно-устойчивый)

Параметры модели Хилла (полная подгонка):

$\mu_{\max} = 0.2036 \text{ ч}^{-1}$

$IC_{50} = 0.9182$

$n = 0.9886$

Качество полной подгонки:

$R^2 = 0.9960$

RMSE = 0.0024

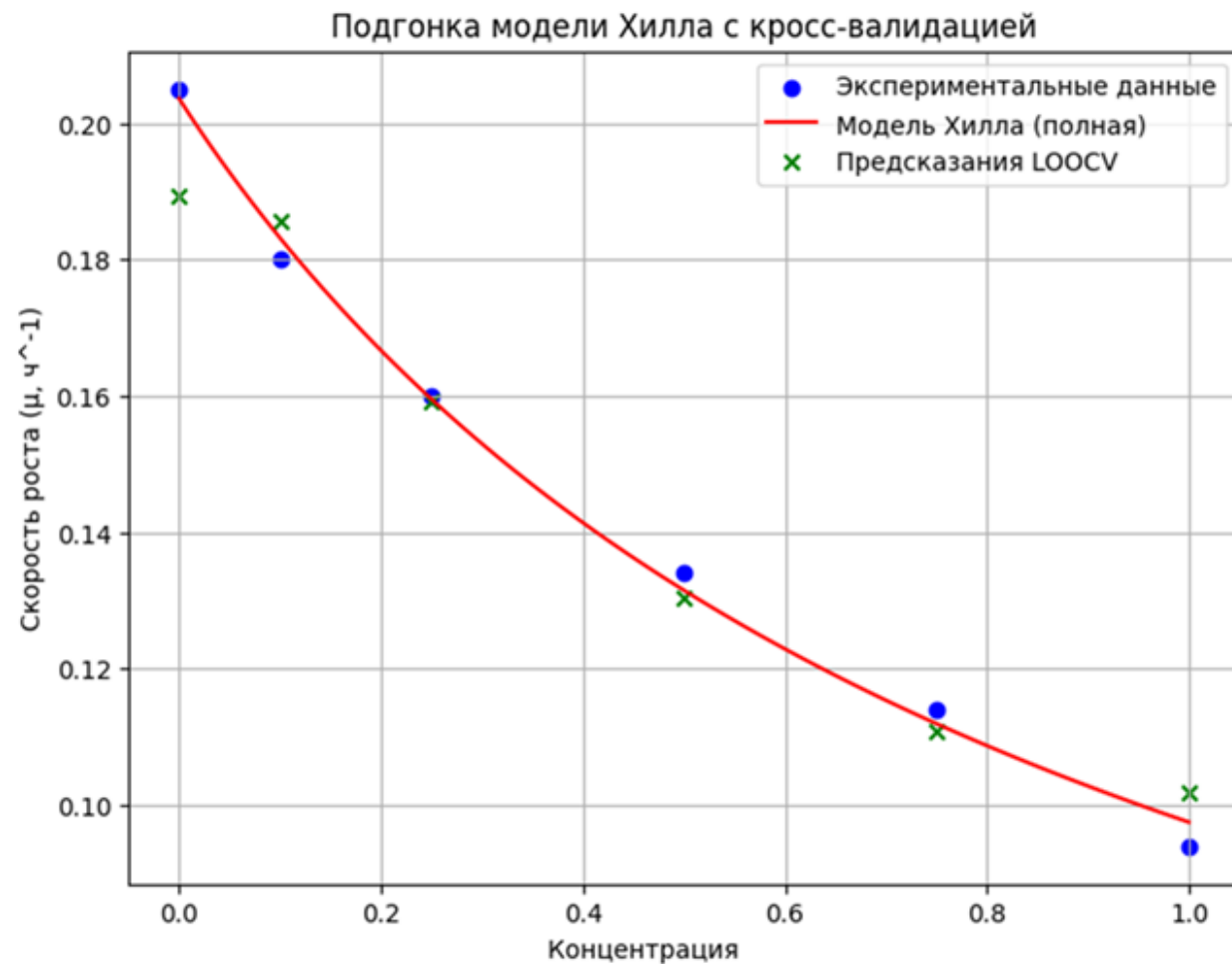
MAPE = 1.69%

Качество кросс-валидации (LOOCV):

$R^2_{cv} = 0.9584$

RMSE_{cv} = 0.0078

MAPE_{cv} = 4.19%



Подгонка фармакодинамической модели Хилла с кросс-валидацией штамма 62999

Модель Хилла

Штамм *Escherichia coli* 63774 (чувствительный)

Параметры модели Хилла (полная подгонка): $\mu_{\max} =$

0.1500 ч⁻¹

$IC_{50} = 0.8317$

$n = 1.0146$

Качество полной подгонки:

$R^2 = 0.9894$

RMSE = 0.0030

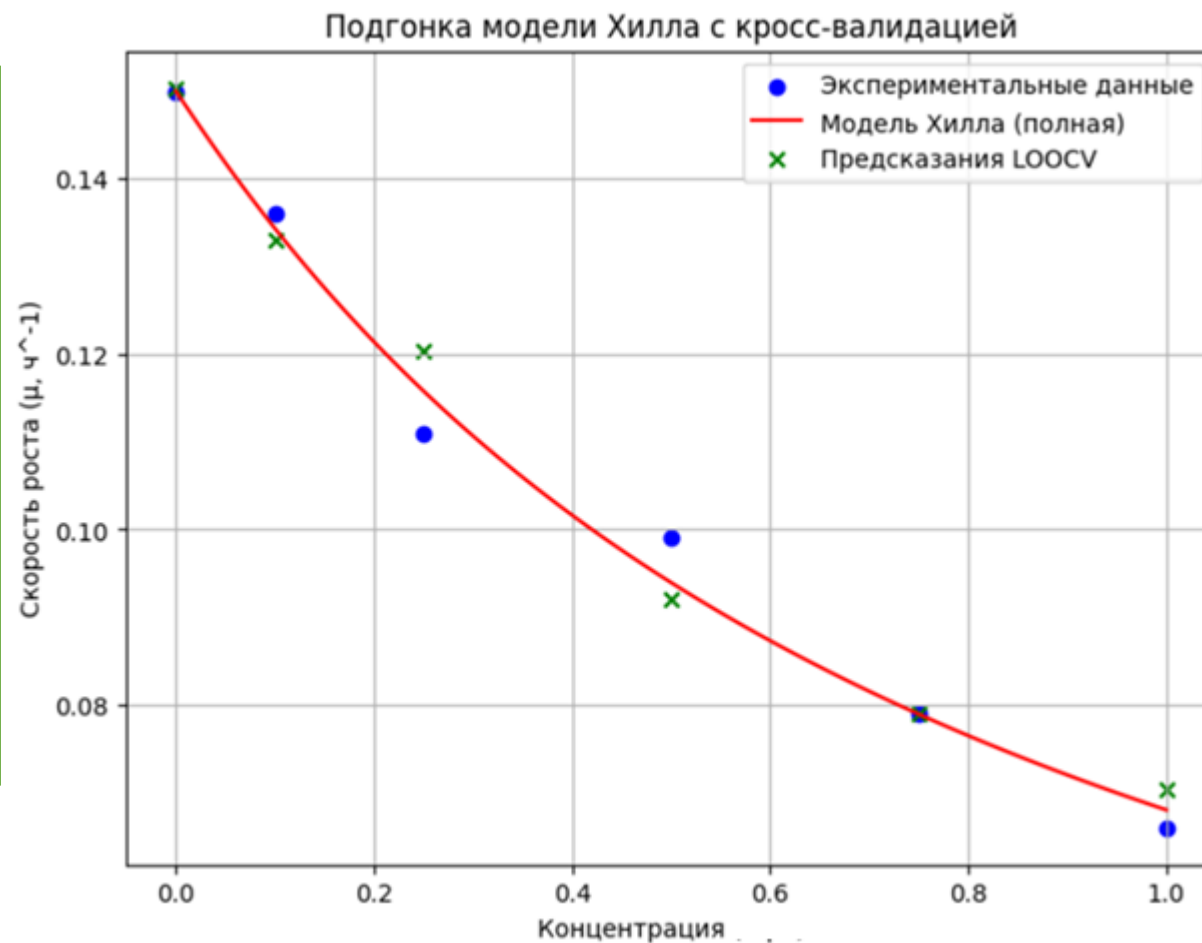
MAPE = 2.30%

Качество кросс-валидации (LOOCV):

$R^2_{cv} = 0.9683$

RMSE_{cv} = 0.0053

MAPE_{cv} = 4.12%



Подгонка фармакодинамической модели Хилла с кросс-валидацией
штамма 63774

Модель Хилла

Штамм *Escherichia coli* 63889 (устойчивый)

Параметры модели Хилла (полная подгонка):

$\mu_{\max} = 0.1783 \text{ ч}^{-1}$

$IC_{50} = 1.5753$

$n = 0.5896$

Качество полной подгонки:

$R^2 = 0.9676$

$RMSE = 0.0048$

$MAPE = 3,32\%$

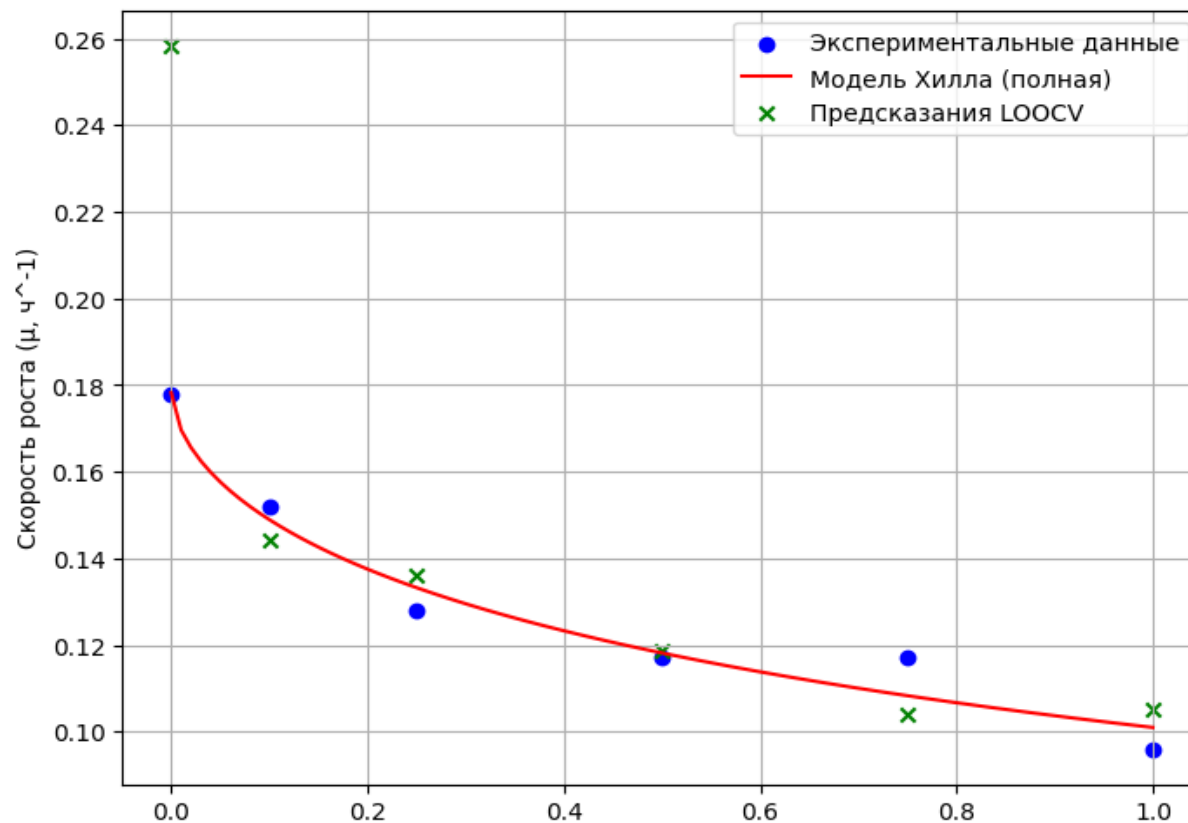
Качество кросс-валидации (LOOCV):

$R^2_{cv} = -0.6007$

$RMSE_{cv} = 0.0338$

$MAPE_{cv} = 13.10\%$

$$\mu(I) = \mu_{\max} \frac{I^n}{IC_{50}^n + I^n}$$



Подгонка фармакодинамической модели Хилла с кросс-валидацией штамма 63889

Полиномиальная модель

Штамм *Escherichia coli* 63889 (устойчивый)

$$\mu = aI^3 + bI^2 + cI + d \quad (3)$$

где:

I - концентрация антибиотика,

μ - скорость роста (ч^{-1}),

Коэффициенты модели:

d - свободный член,

c - линейный член,

b - квадратичный член,

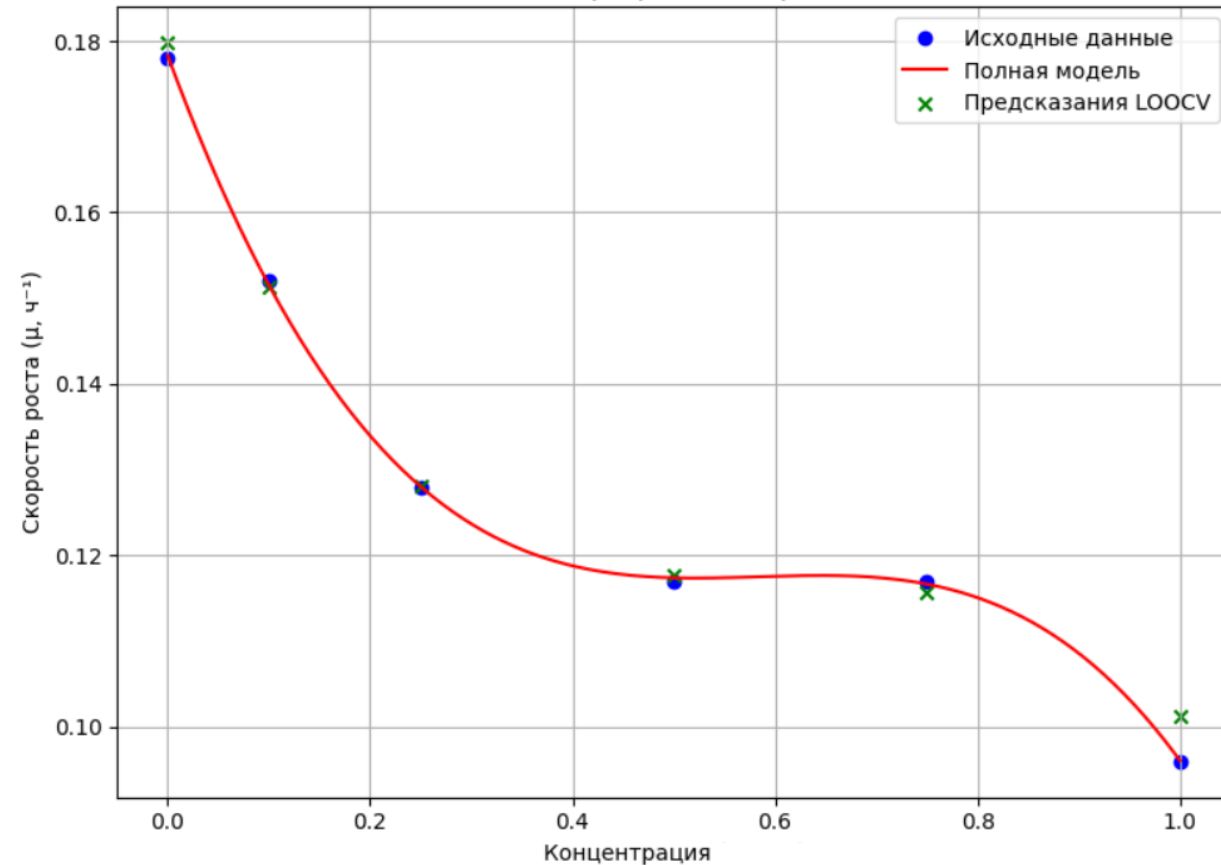
a - кубический член.

Качество кросс-валидации (LOOCV) полиномиальной модели:

R^2_{cv} : 0.9923

RMSE_cv: 0.0023

MAPE_cv: 1.46%



Подгонка полиномиальной модели с кросс-валидацией штамма 63889

Прогнозирование на основе созданных фармакодинамических моделей

Результат прогноза фармакодинамической модели Хилла

Штамм	Прогноз
	$\mu(I) = \mu_{max} \frac{I^n}{IC_{50}^n + I^n}$
Устойчивый штамм 64030	При I = 0.3 МИК
	$\frac{IC_{50}^n}{IC_{50}^n + I^n} \approx \frac{0.123}{0.155} \approx 0.7935$
	$\mu(I) = 0.155 \cdot 0.794 \approx 0.123 \text{ ч}^{-1}$
	При I = 0.6 МИК
	$\frac{IC_{50}^n}{IC_{50}^n + I^n} = \frac{0.103}{0.155} \approx 0.664516$
	$\mu(I) = 0.155 \cdot 0.6645 \approx 0.103$

Результаты прогноза фармакодинамической полиномиальной модели

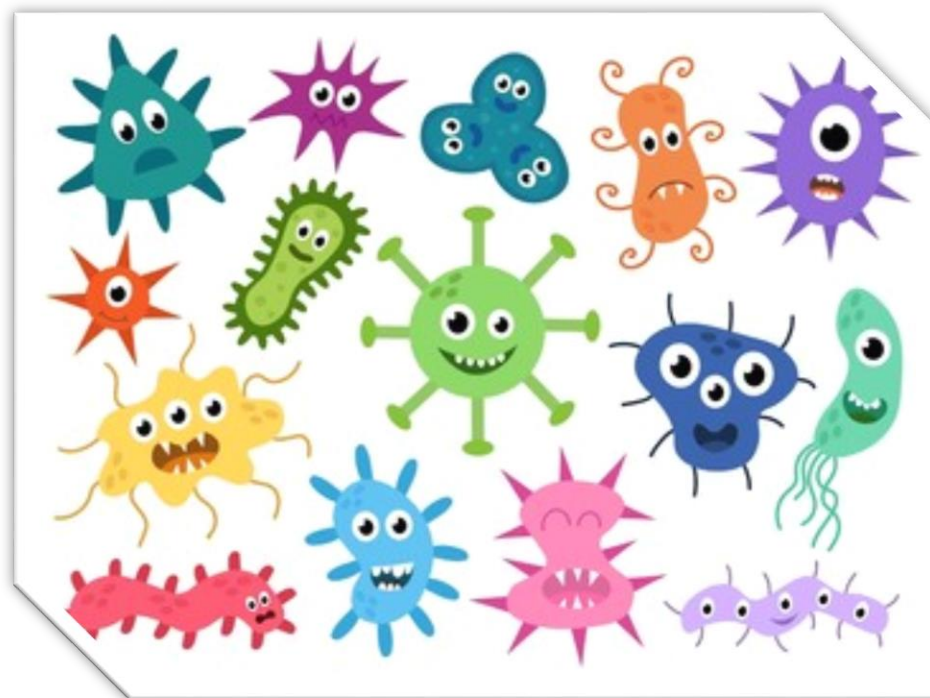
Штамм	Прогноз
	$\mu = aI^3 + bI^2 + cI + d$
Устойчивый штамм 63838	При I = 0.3 МИК
	$\mu = -0.003186 + 0.00495 - 0.0228 + 0.178 = 0.124 \text{ ч}^{-1}$
	При I = 0.6 МИК
	$\mu = -0.025488 + 0.0198 - 0.0456 + 0.178 = 0.118 \text{ ч}^{-1}$

Полученные результаты валидации подтверждают применимость моделей Хилла для прогнозирования поведения бактериальных популяций и оптимизации антимикробной терапии.

Применение полиномиальной модели третьей степени позволило более точно описать зависимость удельной скорости роста. Модель продемонстрировала высокую предсказательную и обобщающую способность, значительно превосходя модель Хилла по точности описания экспериментальных данных, что подтверждает её пригодность для прогнозирования кинетики роста и количественной оценки антимикробной активности при варьировании дозировок антибиотика. Однако для увеличения точности моделей необходимо использовать большее количество точек.

Математические модели позволяют количественно описывать рост микробов и прогнозировать развитие антибиотикорезистентности. Они помогают оптимизировать стратегии применения антибиотиков и контролировать микробное сообщество.

Интеграция моделей с экспериментальными данными и современными инструментами анализа делает их эффективным инструментом исследований и практических решений.



Спасибо за внимание

