

ВИКОРИСТАННЯ ЗАДАЧІ ПАКУВАННЯ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ КОМПЛЕКСІВ

Дубинський В.М.¹, Яськова Є.Г.²

Науковий керівник – д-р техн. наук, проф. Романова Т.Є.

¹Харківський національний університет радіоелектроніки,
м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
м. Харків, Україна

e-mail: tarom27@yahoo.com

The research is focused on utilizing packing problems to study structures of therapeutic nanocomplexes. Packing groups of objects (molecules) within a given volume is considered, taking into account allowable distances between core and orbit components. A mathematical model is provided as a mixed integer nonlinear programming problem. This problem is aimed at achieving maximum therapeutic efficiency. The work holds substantial potential for enhancing treatment methodologies and broadening the application of mathematical modeling in the field of medical sciences.

Макро-, мікро- і наносистеми, створені з сучасних біосумісних матеріалів і з'єднані з лікарською формою, застосовуються для лікування важких захворювань, включаючи діабет, астму, пухлини різної етіології та ін. Метою появи таких систем доставки ліків є поліпшення фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, запобігання токсичності, імуногенності систем для ліпшої терапевтичної ефективності [1, 2].

Наноконплекси, які мають одну центральну молекулу (СО – core component) з іншими молекулами (ОС – orbit components), що обертаються навколо неї, належать до категорії координаційних комплексів. Вони складаються з центрального атома або йону, який з'єднаний з групою атомів, йонів, молекул [3].

У цій роботі розроблено математичну модель для оптимізації пакування груп об'єктів (наноконплексів). Нехай є набір об'єктів, які є спрощеною моделлю наноконплексу: $C_i = F_i \cup D_i$, $i = 1, 2, \dots, N$. Тут F_i – куля з радіусом r , яка є спрощеною моделлю молекули (СО), D_i – куля з радіусом $R > r$, яка є спрощеною моделлю молекули (ОС), що обертається на заданій відстані навколо центрального об'єкта за визначеною орбітою.

Нехай $v_i = (x_i, y_i, z_i)$ – координати центру кулі F_i , $i = 1, 2, \dots, N$. Положення кулі D_i відносно кулі F_i визначається двома кутами $0 \leq \theta_i \leq \pi$ та $0 \leq \varphi_i \leq 2\pi$. Нехай $u_i = (x_{di}, y_{di}, z_{di})$ – координати центру кулі D_i , тоді $x_{di} = x_i + \rho \sin \theta_i \cos \varphi_i$, $y_{di} = y_i + \rho \sin \theta_i \sin \varphi_i$, $z_{di} = z_i + \rho \cos \theta_i$, де $\rho = \Delta + r + R$, Δ – відстань між кулями D_i та F_i , $i \in \{1, 2, \dots, N\}$. Також задано мінімально допустимі відстані δ_f між кожною парою куль F_i та δ_d між ко-

жною парою куль D_i . Наноконплекси можуть вільно рухатися в паралелепіпеді $P = \{X \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq x \leq l, 0 \leq y \leq w, 0 \leq z \leq h\}$.

Задача. Знайти максимальну кількість об'єктів $n^* \leq N$ із заданого набору $C_i, i = 1, 2, \dots, N$, які можна розмістити в паралелепіпеді P з урахуванням обмежень на відстані δ_f та δ_d .

Математична модель задачі має такий вигляд:

$$n^* = \sum_{i=1}^N H_i(v_i, \theta_i, \varphi_i), v = (v_1, \theta_1, \varphi_1, v_2, \theta_2, \varphi_2, \dots, v_N, \theta_N, \varphi_N) \in D \subset \mathbb{R}^{5N}, \quad (1)$$

$$D = \{v \in \mathbb{R}^{5N} : H_i(v_i, \theta_i, \varphi_i) \cdot H_j(v_j, \theta_j, \varphi_j) \cdot \Phi_{ij}(v_i, \theta_i, \varphi_i, v_j, \theta_j, \varphi_j) \geq 0\}, \quad (2)$$

де $H_i(v_i, \theta_i, \varphi_i) = 1$, якщо $\Phi_i(v_i, \theta_i, \varphi_i) \geq 0$, та $H_i(v_i, \theta_i, \varphi_i) = 0$, якщо $\Phi_i(v_i, \theta_i, \varphi_i) < 0$. Тут $\Phi_i(v_i, \theta_i, \varphi_i)$ – phi-функція об'єктів C_i та $P^* = \mathbb{R}^3 \setminus \text{int } P$, яка описує умову включення C_i до P , $\Phi_{ij}(v_i, \theta_i, \varphi_i, v_j, \theta_j, \varphi_j)$ – псевдонормалізована phi-функція об'єктів C_i та C_j , яка описує їхнє розміщення з урахуванням обмежень на відстані між компонентами наноконплексу.

Для розв'язання задачі пакування (1)–(2) може бути застосовано метод декомпозиції [4] та сучасні розв'язувачі для пошуку локальних екстремумів.

Побудовану математичну модель може бути використано для дослідження та вдосконалення терапевтичних наноконплексів C60-Dox [5].

Список використаних джерел:

1. Byun M. J., Lim J., Kim S. N., Park D. H., Kim T. H., Park W., Park C. G. Advances in Nanoparticles for Effective Delivery of RNA Therapeutics. *BioChip*. 2022. Vol. 16. P. 128–145.
2. Sung Y. K., Kim S. W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomater Res*. 2020. Vol. 24. P. 1–12.
3. Poblócki K., Drzeżdżon J., Kostrzewa T., Jacewicz D. Coordination Complexes as a New Generation Photosensitizer for Photodynamic Anticancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22. P. 1–16.
4. Romanova T., Stoyan Y., Pankratov A., Litvinchev I., Marmolejo J. A. Decomposition algorithm for irregular placement problems // Vasant P., Zelinka I., Weber G. W. (eds). ICO 2019. Advances in Intelligent Systems and Computing. Springer, Cham, 2020. Vol. 1072. P. 214–221.
5. Romanova T., Grebinyk A., Pankratov A., Stoyan Y., Nechyporenko A., Prylutskyu Y., Grebennik I., Frohme M.. Modeling and Computer Simulation of Nanocomplexation for Cancer Therapy // Marmolejo-Saucedo J. A., Rodríguez-Aguilar R., Vasant P., Litvinchev I., Retana-Blanco B. M. (eds). COMPSE 2022. EAI/Springer Innovations in Communication and Computing. Springer, Cham, 2024. P. 257–272.