

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КЛЕТОК

**Н. П. Жемойтяк**

*natalliazhamaitsiak@gmail.com;*

*Научный руководитель — О. А. Лаврова, кандидат физико-математических наук,  
доцент*

Целью работы является решение обратной задачи о нахождении неизвестных параметров двух математических моделей цитотоксичности на основании данных экспериментов. Математические модели описывают взаимодействие концентраций веществ и задаются в виде динамических систем второго порядка. На основе найденных параметров математических моделей строятся предсказания, согласованные с экспериментальными данными.

**Ключевые слова:** математическое моделирование; динамическая система; цитотоксичность.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Цитотоксичность – это степень деструктивного воздействия тестируемого (лекарственного) вещества на отдельные клетки. Для описания воздействия веществ на клетки создаются математические модели, которые в некотором приближении описывают процессы изменения концентрации клеток во времени. Эти математические модели можно сопоставить с экспериментальными данными и получить важные характеристики изучаемых процессов. Разработанные вычислительные алгоритмы для решения обратных задач о нахождении параметров математических моделей можно использовать для предсказания жизнеспособности клеток под влиянием конкретного тестируемого вещества, зная его параметры цитотоксичности.

Для исследований были использованы экспериментальные данные жизнеспособности клеток печени *in vitro* при воздействии на них магнитными наночастицами SPIONs@SiO<sub>2</sub>-PDA [1].

## **МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ**

В работе рассмотрены две математические модели: Модель 1 и Модель 2, которые описывают процесс цитотоксичности клеток.

Обозначим через  $C = C(t)$  концентрацию клеток печени, через  $M = M(t)$  концентрацию метаболита, который образуется при воздействии на клетки печени магнитными наночастицами. Модель 1 учитывает эффекты образования и влияния токсичного метаболита на клетки печени при воздействии магнитными наночастицами с заданной концентрацией  $T = const$ :

$$\begin{cases} M' = \alpha T - \beta M, \\ C' = -(\delta M + \gamma)C, \\ M(t_0) = M_0, C(t_0) = C_0. \end{cases}$$

Неизвестными параметрами Модели 1 являются  $\alpha, \beta, \delta, \gamma, M_0, C_0$ . Модель 1 была предложена в [2], она имеет аналитическое решение, см. [3].

Модель 2 учитывает эффекты образования и влияния токсичного метаболита на клетки печени при воздействии прекурсора с заданной концентрацией  $P = const$ :

$$\begin{cases} M' = C(\alpha P - \beta M), \\ C' = a\left(1 - \frac{C}{k}\right)C - (\delta M + \delta_p P)C, \\ M(t_0) = M_0, C(t_0) = C_0. \end{cases}$$

Неизвестными параметрами Модели 2 являются  $\alpha, \beta, a, k, \delta, \delta_p, M_0, C_0$ . Модель 2 предложена в [4], она не имеет решения в аналитическом виде.

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ

Для нахождения неизвестных параметров Модели 1 была использована встроенная функция FindFit из пакета Mathematica с учетом известного аналитического решения Модели 1. Неизвестные параметры  $\gamma, \mu := \alpha\delta$  и  $\beta$  были найдены для заданных значений параметров  $\alpha = \frac{0.1}{24}$  1/ч,  $M_0 = 0, C_0 = 1, t_0$  в два этапа:

1. сначала параметр  $\gamma$  был предсказан по набору экспериментальных данных при отсутствии первичного вещества ( $T = 0$ );
2. затем параметры  $\mu$  и  $\beta$  были предсказаны по нескольким наборам данных для различных ненулевых значений первичного вещества с учетом предсказанного значения  $\gamma$  на первом этапе.

Результаты расчетов на основе Модели 1 для экспериментального набора данных «Lum spions», начиная с  $t_0 = 6$  ч, представлены в табл. 1–2 для предсказанных значений параметров и на рис. 1 для предсказанной функции концентрации клеток печени  $C(t)$  при различных значениях  $T$ .

Таблица 1

Предсказанное значение неизвестного параметра  $\gamma$  Модели 1

Данные	$t_0, \text{ч}$	$\gamma, \text{ч}^{-1}$	$R^2$
Набор «Lum spions»	6	-0.0145289	0.7258

Таблица 2

Предсказанные значения неизвестных параметров  $\mu$  и  $\beta$  Модели 1

Данные	$t_0$ , ч	$\mu$ , ч <sup>2</sup> мМ <sup>-1</sup>	$\beta$ , ч <sup>-1</sup>	$R^2$
Набор «Lum spions»	6	0.00225	$3.995 \cdot 10^{-8}$	0.74887

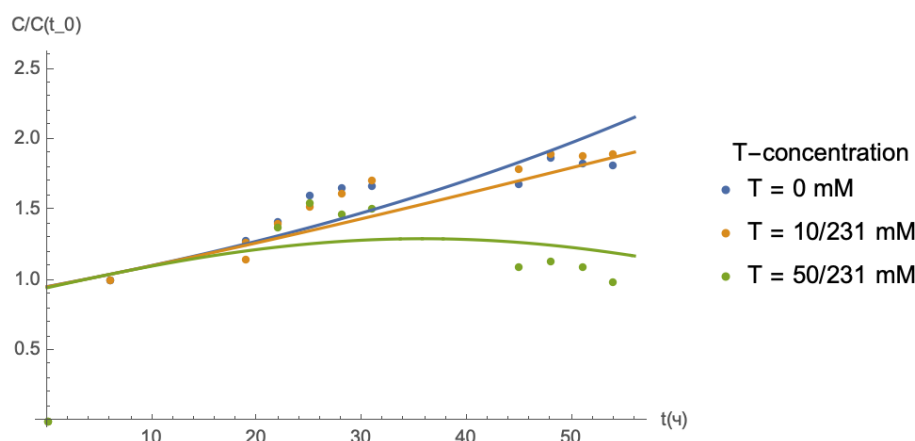


Рис 1. Данные экспериментального набора «Lum spions» для различных значений концентрации магнитных наночастиц  $T$  (точечные маркеры) и графики предсказаний изменения концентрации клеток печени  $C(t)$  на основе Модели 1 (сплошные линии)

Для нахождения неизвестных параметров Модели 2 была использована встроенная функция NonLinearModelFit из пакета Mathematica с учетом численного решения Модели 2 с помощью встроенной функции NDSolve. Неизвестные параметры  $\beta$ ,  $a$ ,  $k$ ,  $\delta$ ,  $\delta_p$  были найдены для заданных значений параметров  $\alpha = \frac{0.1}{24}$  1/ч,  $M_0 = 0$ ,  $C_0 = 1$ ,  $t_0$ . Результаты расчетов на основе Модели 2 для экспериментального набора данных «Lum spions», начиная с  $t_0 = 6$  ч, представлены в табл. 3 для предсказанных значений параметров и на рис. 2 для предсказанной функции концентрации клеток печени  $C(t)$  при различных значениях  $P$ .

Таблица 3

## Предсказанные значения неизвестных параметров Модели 2

Данные	$t_0$ , ч	$a$ , ч <sup>-1</sup>	$\beta$ , ч <sup>-1</sup>	$k$ , мМ	$\delta$ , ч <sup>-1</sup> мМ <sup>-1</sup>	$\delta_p$ , ч <sup>-1</sup> мМ <sup>-1</sup>	$R^2$
Набор «Lum spions»	6	0.056	0	2.12	0.98	-0.03	0.996

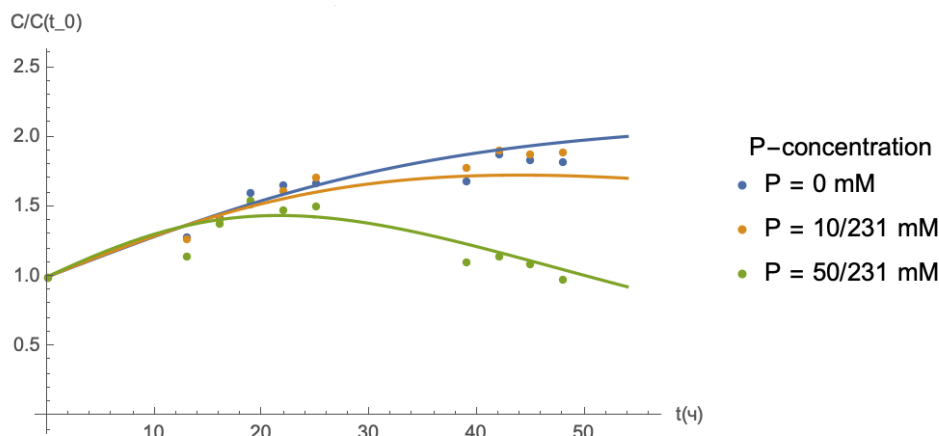


Рис. 2. Данные экспериментального набора «Lum spions» для различных значений концентрации прекурсора  $P$  (точечные маркеры) и графики предсказаний изменения концентрации клеток печени  $C(t)$  на основе Модели 2 (сплошные линии)

По значению коэффициента детерминации  $R^2$  (чем ближе значение к единице, тем лучше соответствие математической модели данным), см. табл. 1–3, можно сделать вывод, что Модель 2 лучше описывает процесс цитотоксичности клеток, представленный экспериментальными данными, чем Модель 1. По графикам на рис. 1–2 можно сделать аналогичный вывод, что предсказания Модели 2 лучше согласуются с экспериментальными данными, чем предсказания Модели 1.

### Библиографические ссылки

1. Synthesis and Characterization of a Biocompatible Nanoplatfom Based on Silica-Embedded SPIONs Functionalized with Polydopamine / *M. Romano [etc.]* // ACS Biomater. Sci. Eng. 2023. Vol. 9, №1. P. 303–317.
2. *Yeon J., Na D., Park J.* Hepatotoxicity assay using human hepatocytes trapped in micro-holes of a microfluidic device // *Electrophoresis*. 2010. Vol. 31. P. 3167–3174.
3. *Жемойтяк Н.* Математическое моделирование цитотоксичности // Курсовая работа, 2022.
4. Mathematical prediction of polydopamine-coated silica-embedded SPIONs biocompatibility / *V. Goranov [etc.]* // International Conference on Bioinformatics, Biomedicine, Biotechnology and Computational Biology (EUC3BCB). 27th – 28th June 2023 Pilsen, Czech Republic. Принято к опубликованию.