

УДК 0004.04:576.08

В.Г. Адамов, В.В. Каїра, Є.В. Бодня
Донецький національний технічний університет, м. Донецьк
кафедра автоматизованих систем управління
E-mail: kaira@kita.donntu.edu.ua

ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗУВАННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ ДОЗРІВАННЯ КЕРАТИНОЦИТІВ

Abstract

Adamov V.G., Kayira V.V., Bodnya E.V. Research of mathematical prognostication models for keratinocyte's ripening terms determination. The question of cells prognostication is considered. The comparative analysis of existent mathematical methods of prognostication is conducted. Exponential and logarithmic model were chosen for prognostication of keratinocyte's growth.

Keywords: model, prognostication, cage, keratinocyte, analysis of images.

Анотація

Адамов В.Г., Каїра В.В., Бодня Є.В. Дослідження математичних моделей прогнозування для визначення термінів дозрівання кератиноцитів. Розглянуті питання прогнозування термінів дозрівання кліток. Проведений порівняльний аналіз існуючих математичних моделей прогнозування. Експоненціальна і логарифмічна моделі були вибрані для прогнозування зростання кліток кератиноцитів.

Ключові слова: модель, прогнозування, клітина, кератиноцит, аналіз зображень.

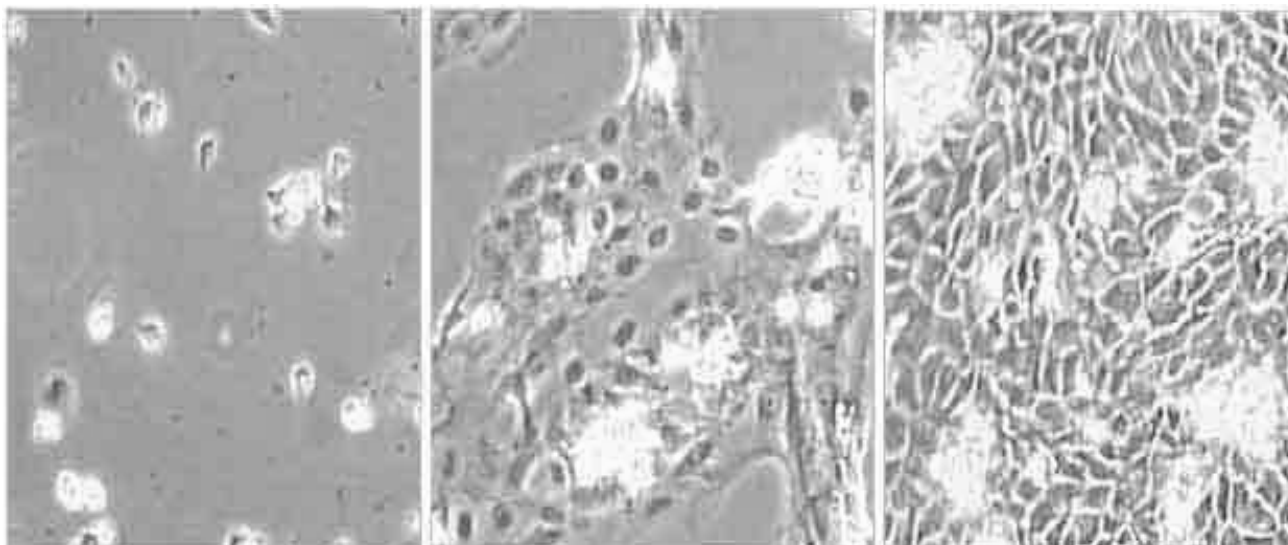
Аннотация

Адамов В.Г., Каира В.В., Бодня Е.В. Исследование математических моделей прогнозирования для определения сроков созревания кератиноцитов. Рассмотрен вопрос прогнозирования сроков созревания клеток. Произведен сравнительный анализ существующих математических моделей прогнозирования. Экспоненциальная и логарифмическая модели были выбраны для прогнозирования роста клеток кератиноцитов.

Ключевые слова: модель, прогнозирование, клетка, кератиноцит, анализ изображений.

Вступ. В даний час в медичних лабораторіях, вирощують культури кліток, для пересадки на пошкоджені ділянки шкіри і для косметичних корекцій. Для цих цілей культивуються базальні кератиноцити.

На зростання культури впливає ряд чинників, які не піддаються контролю. Тому заздалегідь передбачити якість вирощеного матеріалу або проконтролювати поетапно проміжний стан культури складно або неможливе. Кожне лабораторне втручання, витягання з інкубатора і тому подібне, негативно впливає на зростання. У роботах [1,2] показано, що контролювати зростання культури без лабораторного втручання можна використовуючи аналіз зображення матраца. Матрац — прозора основа, на якій ростуть клітки. Зображення отримують за допомогою інверсійного мікроскопа. У [1] запропоновано контролювати початковий етап зростання культури, оскільки культура кератиноцитів, що зростає, за 5–9 днів формує моношар кліток (рис. 1). При подальшому зростанні виходить багатошарова культура кліток, зображення якої аналізувати на предмет зростання складно.



а)

б)

в)

Рисунок 1 — Утворення моношару кліток
(а — на першу добу після виділення, б — треті, в — шоста доба, моношар)

Утворення рівномірного моношару необхідна вимога для отримання якісної тканини. Оскільки клітки прикріплені до матраца не жорстко і в процесі зростання тканини вони можуть зміщуватися, під дією інших кліток, що ростуть [1]. Якщо в одній з ділянок матраца утворилося крупне скупчення кліток, то ця частина дозріє швидше. У таких випадках може бути отриманий матеріал, непридатний для пересадки: одна його частина буде такою, що перезріла, інша що недозріває — такі ділянки після культивування доводиться обрізати або, при браку матеріалу для операції, повторювати процес культивування повністю. Реєструючи швидкість росту на початковому етапі можна виконувати прогноз швидкості росту культури використовуючи існуючі моделі.

Постановка завдання.

Метою статті є аналіз існуючих моделей прогнозування, за допомогою яких можна визначити термін дозрівання культури кератиноцитів. Для побудови моделі і визначення термінів дозрівання кератиноцитів необхідно виконати наступні експерименти і обробити отримані дані.

1. При зміні живильного середовища проводиться ряд знімків матраца з культурою, що росте. Зйомка проводиться цифровою фотокамерою встановленою на інверсійний мікроскоп із стократним збільшенням, при цьому файл зображення зберігається з роздільною здатністю 512×512 пікселів, записується дата і час його створення.

2. Упорядкувати знімки по даті і отримати ряд $N1, N2, N3., Nn$. По даті і часу визначити кількість хвилин між сусідніми знімками $t1, t2, t3., tn$.

3. Розробити програмне забезпечення, описане [2,3], визначити відсоткове заповнення знімка і отримати ряд $P1, P2, P3., Pn$.

4. Використати посівну концентрацію кліток і відсоткове заповнення знімка визначити кількість кліток в кожному знімку по формулі:

$$K_i = \frac{P_{i+1}}{P_i} \cdot K_{i-1}, \quad (1)$$

де P_i — відсоткове заповнення i -го знімка.

5. Розрахувати процентний приріст культури в хвилину по формулі:

$$S_i = \frac{P_{i+1} - P_i}{t_i}. \quad (2)$$

6. Використовуючи методи регресійного аналізу знайти коефіцієнти моделей зростання.

7. Протестувати отримані моделі.

8. Вибрати модель і протестувати її прогноз терміну дозрівання кератиноцитів.

Використовуючи вибрані моделі і початкові дані здійснити прогноз термінів дозрівання культури. Процентне заповнення розраховується доки P_i не буде дорівнювати 100%. Процентне заповнення розраховується по формулі :

$$P_{i+1} = \frac{K_i \cdot P_i}{K_{i-1}}. \quad (3)$$

Після утворення моношару кількість клітин у культурі розраховується по формулі:

$$K_i = \frac{K_{i-1} \cdot F(K_{i-1}) \cdot 1440}{100} + K_{i-1}, \quad (4)$$

де $F(K_{i-1})$ — обранні моделі для дослідження з таблиці 1.

Визначити час, коли дозріє культура по формулі:

$$t_i = t_{i-1} + 1440, \quad (5)$$

$$t_n = t_i, \text{ якщо } K_i = 2 \cdot K_m, \quad (6)$$

де t_n — прогнозований час терміну дозрівання культури, K_m — кількість клітин у моношарі.

Рішення задачі.

Для вирішення поставленого завдання необхідно провести дослідження часових рядів методом екстраполяції. Для цього вибрані наступні залежності: лінійна, експоненціальні, логарифмічні, поліноміальні, S-образні залежності зростання (гомперца і логістична крива), що наведені у таблиці 1.

Таблиця 1 — Вибрані моделі для аналізу

Назва моделі	Вид моделі
Лінійна модель	$Y = ax + b$
Експоненціальна модель	$Y = ab^t$
Модифікована експоненціальна модель	$Y = k + ab^t$
Логарифмічна модель	$Y = k \log_a x + b$
Поліноміальна 2го ступеня	$Y = ax^2 + bx + c$
Поліноміальна 3го ступеня	$Y = ax^3 + bx^2 + cx + z$
Модель Гомперца	$Y = ka^{b^t}$
Логістична модель	$Y = \frac{k}{1 + ae^{-\alpha t}}$

функцією відносна погрішність, якою склала 11,21%. Близький за точністю результат показала експоненціальна модель і поліноміальна модель 2го порядку. Похибка експоненціальної моделі склала 11,81%, а поліноміальної — 13,45%. Похибка у S-образних кривих опинилася не більше 14,13%. Похибка результату лінійної і поліноміальної моделей 3го порядку склала більше 15%.

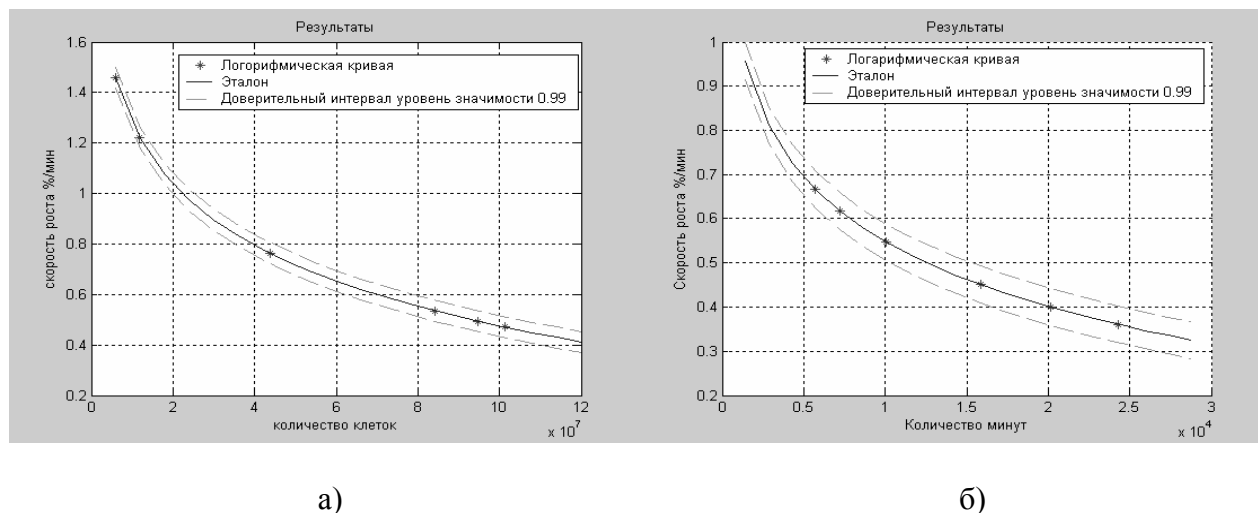


Рисунок 2 — Залежності швидкості росту

Таблиця 2 — Результати моделювання, відхилення швидкості росту досліджуваних моделей від еталонної моделі.

Назва моделі	Похибка %
Лінійна	16,61
Експоненціальна	11,81
Логарифмічна	11,21
Поліноміальна 2го порядку	13,45
Поліноміальна 3го порядку	15,91
Крива Гомперца	14,13
Логістична крива	13,54

Після того, як були визначені моделі зростання і їх відхилення від еталонної моделі, були проведені експерименти за визначенням термінів дозрівання культури кератиноцитів. Отримані результати, були порівняні з еталонним терміном дозрівання культури, визначили погрішність і відхилення від еталону. На рисунку 3а наведений графік результатів моделювання залежності швидкості росту культури від терміну вирощування культури. По цій залежності відповідно до (4) розраховується залежність кількості клітин від часу. На малюнку 3б приведена залежність швидкості росту від часу. Розраховувати кількість клітин від часу за допомогою побудовання регресії цієї залежності не представляється можливим — похибка в усіх стандартних моделях значно перевищує рівень 50 відсотків (рисунок 3в).

На підставі проведеного порівняння можна оцінити результати отриманих термінів дозрівання культури кліток від еталонного терміну дозрівання кератиноцитів. Кращою результат показали логарифмічна і експоненціальна моделі. У прогнозі терміну

дозрівання культури, експоненціальна модель дала краще результати, ніж в прогнозі швидкості росту. Термін дозрівання культури відхилився від еталону на 11,11%, а швидкість росту від еталону відхилилася на 11,81%. Чого не можна сказати про логарифмічну модель відхилення терміну дозрівання склало 11,33%, коли відхилення в зростанні склало 11,21%. Непоганий результат показали поліноміальна модель 2го порядку і моделі S-образних кривих. Гірший результат у лінійній моделі, її погрешність склала 20,31%. Результати експерименту зведені в таблицю 3.

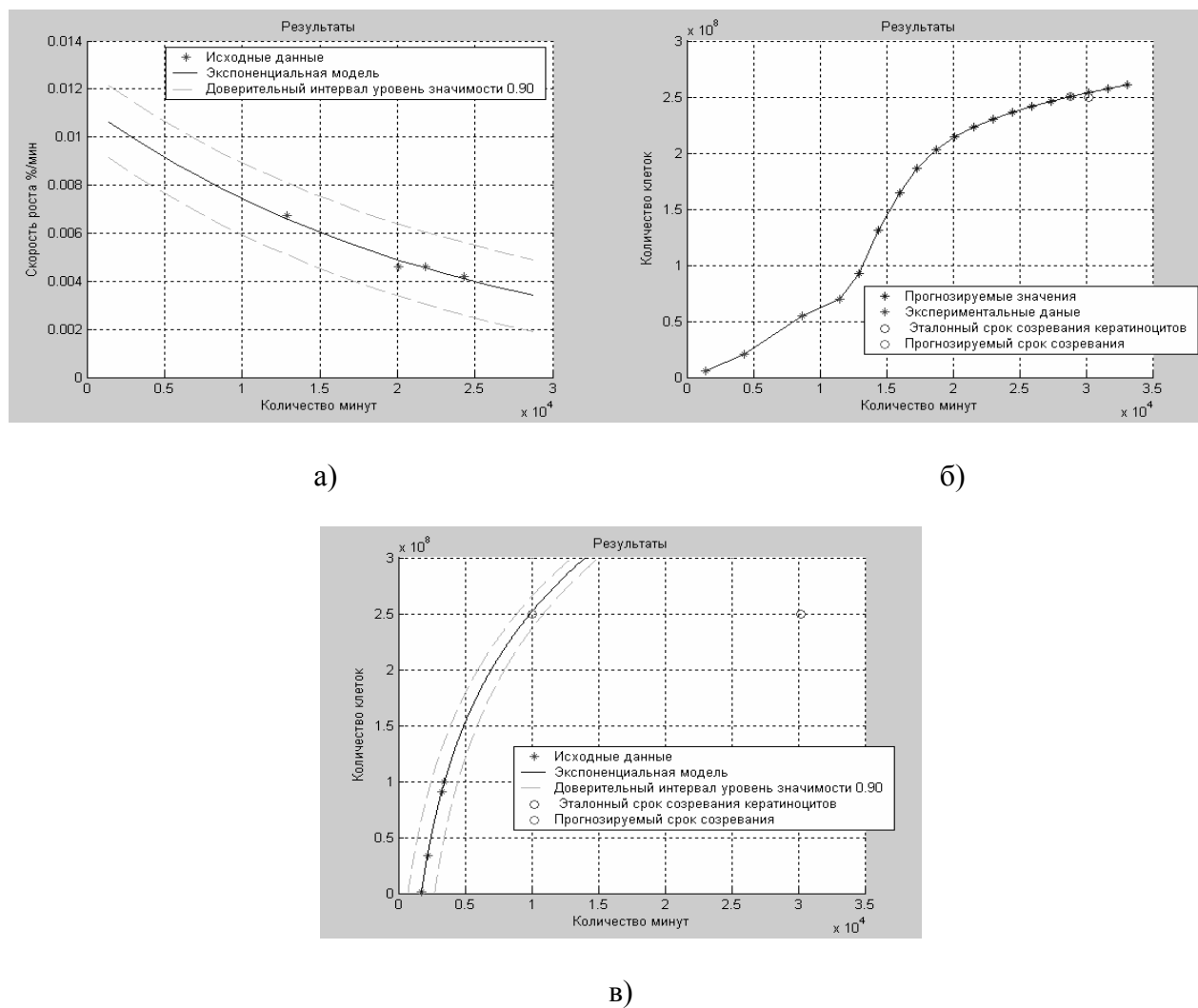


Рисунок 3 — Залежності швидкості росту з відміченим терміном дозрівання культури кератиноцитів

Висновки. У роботі було розглянуто ряд моделей зростання, були проведені експерименти в процесі вирощування і на підставі отриманих даних розрахували параметри моделей. Виконали аналіз моделей зростання для прогнозування швидкості росту і термінів дозрівання кератиноцитів. Порівняльний аналіз моделей показав, що найменша похибка виявилася у експоненціальної і логарифмічної моделей. Результат отриманий у експериментах з поліноміальною моделлю 2го порядку і S-образних кривих є задовільним. Поліноміальна модель 3го порядку і лінійна модель мають найбільшу похибку. Таким чином, в результаті виконаних досліджень встановлено, що для прогнозу термінів дозрівання культури кератиноцитів доцільно використовувати логарифмічну модель і експоненціальну модель швидкості росту культури. Прогнозування кількості

клітин стандартними моделями без урахування залежності швидкості їх росту неможливо внаслідок великої похибки. Не зважаючи на те що, непоганий результат отриманий поліноміальною моделлю 2го порядку, в даному завданні її не варто використовувати, оскільки такі моделі використовують для опису процесів з монотонним характером розвитку і відсутністю меж зростання. Використовувати для прогнозів поліноми високих ступенів недоцільно, оскільки отримані таким чином апроксимуючі функції відображатимуть випадкові відхилення, що і підтвердив експеримент. Для класу експоненціальних кривих, на відміну від поліномів, характерною є залежність приростів від величини самої функції. Ці криві добре описують процеси, що мають "лавиноподібний" характер, коли приріст залежить від досягнутого рівня функції, що характерний для зростання культури кліток. Таким чином, для подальших досліджень і розрахунку кількості клітин кератиноцитів доцільно використовувати логарифмічну модель і експоненціальну модель. Визначена точність прогнозу термінів дозрівання культури з використанням цих моделей.

Таблиця 3 — Результати моделювання, відхилення термінів дозрівання культури досліджуваних моделей від еталонного терміну.

Назва моделі	Похибка (хвил.) / Рівень надійності		
	0,9	0,95	0,99
Лінійна	±176582	±18466	±23187
Експоненціальна	±711	±929	±1379
Логарифмічна	±1654	±2163	±3211
Поліноміальна 2го порядку	±5226	±7491	±9061
Поліноміальна 3го порядку	±10065	±11836	±13287
Крива Гомперца	±7655	±8999	±9253
Логістична крива	±7917	±9001	±10644

Література

1. Адамов В.Г. Компьютерная система прогнозирования сроков созревания кератиноцитов / В.Г. Адамов, В.В. Каира // Моделирование та керування станом еколого-економічних систем регіону. — К: Міжнар. наук.-навч. центр інформаційних технологій та систем НАН України та МОН України. — 2006. — Вип. 3. — С. 3–13.
2. Каира В.В. Исследование и выбор метода выделения признаков изображения при прогнозировании сроков созревания кератиноцитов / В.В. Каира // Наук. пр. ДонНТУ, Сер. Обчислювальна техніка. — Д: ДонНТУ. — 2007. — Вип. 12(118). — С. 83–91.
3. Адамов В.Г. Исследование и выбор нейросетевого классификатора признаков изображения при оценке состояния и прогнозировании сроков созревания кератиноцитов / В.Г. Адамов, В.В. Каира, Е.В. Бодня // Вестник СевГТУ, Серия: Автоматизация процессов и управление, выпуск 83, Севастополь 2007. — С. 161–167.
4. Технологическое прогнозирование / Электронный ресурс. Способ доступа: URL: <http://www.metodolog.ru/01175/01175.html>.

Здано в редакцію:
18.03.2009р.

Рекомендовано до друку:
д.т.н, проф. Скобцов Ю.О.