

УДК 51.76 : 517.9 : 57.085.23

Получение точечных оценок и законов распределения вероятностей параметров математической модели развития клеточной популяционной системы с учетом контактного торможения

Виноградова М. С.^{1,*}

[*mrnvinogradova@rambler.ru](mailto:mrnvinogradova@rambler.ru)

¹МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

Для математической модели, описывающей динамику развития клеточной популяционной системы, состоящей из нормальных и аномальных стволовых клеток человека, предложена методика построения оценок и законов распределения параметров модели на основе ограниченных выборок экспериментальных данных. Модель представляет собой нелинейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, определяющих изменения численности популяций нормальных и аномальных клеток. Переменными модели служат численности популяций. Модель учитывает ограниченность ресурсов, является нелинейной относительно переменных модели, но линейной относительно неизвестных параметров и рассматривается в области, где развиваются обе популяции. Для решения задачи параметрической идентификации математической модели был получен ее дискретный аналог. Задача идентификации векторов параметров модели была разбита на две независимые подзадачи. На первом этапе найдены оценки параметров, определяющих динамику развития популяции нормальных клеток, на втором – оценки параметров, определяющих динамику развития популяции аномальных клеток. Особенности предложенной методики заключаются в выборе семейства непересекающихся шаблонов, которые позволяют получить как точечные оценки, так и апостериорные законы распределения параметров указанной математической модели при малых выборках. Получены соотношения, позволяющие вычислить точечные оценки и построить функции плотности распределения вероятностей векторов параметров модели на ограниченных выборках экспериментальных данных. При построении законов распределения параметров модели использовался байесовский подход и теория инвариантности Джеффриса. Полученные законы распределения параметров являются обобщенными распределениями Стьюдента.

Ключевые слова: математическая модель; стволовая клетка; параметрическая идентификация; байесовский подход; точечная оценка; функция плотности распределения

Введение

Для исследования динамики развития клеточных популяций в лабораторных условиях (in vitro) наряду с экспериментальными исследованиями активно используются методы математического моделирования [1, 2, 3].

При экспериментальных исследованиях процесса культивирования обычно ограничиваются несколькими точками, характеризующими популяционную систему в начале культивирования, в середине и при завершении процесса [4, 5, 6], поскольку более детальные исследования обычно требуют существенных затрат. Прогнозировать развитие клеточной популяции по таким данным достаточно затруднительно и в связи с этим математическое моделирование может играть значительную роль в анализе процессов, происходящих в клеточных популяциях *in vitro*.

Интерес к культивированию *in vitro* клеточных популяций и особенно к культивированию популяций стволовых клеток в последние десятилетия обусловлен активным развитием клеточной терапии [7, 8, 9]. Клеточный материал в необходимых количествах получают путем культивирования клеток, взятых у пациента или у донора. В силу естественной изменчивости клеток в процессе культивирования в клеточной популяции могут появиться клетки с геномными мутациями, в частности анеуплоидные клетки. Интерес к динамике развития популяционной системы включающей в себя анеуплоидные клетки вызван теорией [10, 11, 12, 13], связывающей развитие рака с наличием в организме значительного количества анеуплоидных клеток.

В работах [14, 15, 16, 17] были предложены и исследованы линейная и нелинейная модели развития клеточных популяций, состоящих нормальных (здоровых) и аномальных (анеуплоидных) клеток. Переменными модели являлись приведенные численности нормальных и аномальных клеток, в параметры модели входят естественные характеристики развития клеточной популяции, такие как средняя продолжительность клеточного цикла в популяции, доли клеток популяции, которые в течении этого цикла разделились в результате митоза, погибли в результате апоптоза или перешли из популяции здоровых клеток в популяцию аномальных клеток. Также в математических моделях учтено, что средние продолжительности клеточного цикла в популяции нормальных и аномальных клеток разные, то есть процессы развития популяций нормальных и аномальных клеток являются разнотемповыми. Линейная модель развития популяционной системы позволяет описывать поведение системы на ранних этапах культивирования, в условия неограниченности ресурсов. Методика идентификации параметров линейной модели описана в работе [18], там же был предложен подход к определению вероятностей реализации возможных сценариев развития клеточной популяционной системы. Базовая нелинейная модель учитывает ограниченность ресурсов.

Целью исследования является построение методики идентификации параметров нелинейной модели, которая позволяет не только получить точечные оценки параметров модели, но и законы их распределения.

Материал статьи организован следующим образом. Работа состоит из пяти разделов и заключения. В первом разделе приведена модель динамики развития клеточных популяций, учитывающая ограниченность ресурсов. Во втором обсуждается задача параметрическая идентификация математической модели, в третьем разделе описан процесс нахождения то-

чечных оценок параметров модели, в четвертом разделе приведена процедура проверки статистической гипотезы о виде закона распределения случайных возмущений модели, в пятом описан процесс построения функций плотности распределения вероятностей параметров математической модели.

1. Базовая нелинейная модель развития популяционной системы

Культивирования на поздних этапах происходит в условиях нехватки места на подложке. Известно, что при увеличении количества клеток на единице площади подложки скорость роста культуры клеток уменьшается, в случае возникновения контакта между клетками рост популяции может прекратиться [19]. Данный эффект получил название "контактного торможения". Применительно к исследуемой популяционной системе этот факт находит свое отражение в первую очередь в наличии функциональной зависимости доли клеток, разделившихся за среднее время клеточного цикла от численности популяций нормальных и аномальных клеток. Предложенная в [20] модель имеет вид

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ((1 - A_0)(1 + M^0(x, y) - 2M^0(x, y)\gamma_0) - 1) x, \\ \frac{dy}{dt} = \mu (-A_1 + M^1(x, y) - A_1M^1(x, y)) y + 2M^0(x, y)(1 - A_0)\gamma_0 x, \end{cases} \quad (1)$$

Здесь:

$M^j(x, y)$, $j = 1, 2$, — функции, вычисляемые по формулам

$$M^j(x, y) = \begin{cases} 0, & f_j(x, y) \leq 0; \\ 1, & f_j(x, y) \geq 1; \\ f_j(x, y), & 0 < f_j(x, y) < 1, \end{cases} \quad j \in \{0, 1\}; \quad (2)$$

где

$$f_j(x, y) = \alpha_j - \beta_{j0}x - \beta_{j1}y; \quad (3)$$

$\mu = \frac{\tau^0}{\tau^1}$ — параметр, введен для учета разнотемповости процессов деления в популяциях;
 τ^j — средняя продолжительность клеточного цикла в j -й популяции клеток;

A_j — доля клеток j -й популяции клеток, погибающих в результате апоптоза на временном интервале длительности τ_j , $0 < A_j < 1$;

γ_0 — доля здоровых клеток популяции нормальных клеток в рассматриваемой популяционной системе, переходящих на временном интервале длительности τ_x в процессе деления в популяцию аномальных клеток Y , $0 < \gamma_0 < 1$;

β_{ij} — коэффициенты, характеризующие уменьшение доли делящихся клеток на временном интервале длительности τ^j как за счет внутрипопуляционной ($j = i$), так и за счет межпопуляционной ($j \neq i$) конкуренции, $\beta_{ij} > 0$, $i, j = 0, 1$;

α_j — доля клеток j -й популяции, разделившихся в результате митоза на временном интервале длительности τ_j в условиях отсутствия конкуренции, $0 < \alpha_j < 1$.

Модель представляет собой нелинейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, определяющих изменения суммарной численности популяций нормальных и аномальных клеток. Несмотря на то, что формально полученная система определена на всей плоскости xOy , переменные x и y не могут принимать отрицательные значения, согласно биологическому смыслу моделируемых процессов.

В работе [17] было показано, что множество $G = \{(x, y) : x \geq 0, y \geq 0\}$ является инвариантным компактом для динамической системы (1). Из-за кусочно-линейного характера соотношения (2) множество G необходимо разбить на четыре подмножества, на каждом из которых система (1) имеет разный вид.

Из четырех подмножеств множества G наибольший интерес представляет множество $G_1 = \{(x, y) : x \geq 0; y \geq 0; f_0(x, y) \geq 0; f_1(x, y) \geq 0\}$, так как в этом множестве размножаются оба типа клеток популяционной системы. С учетом (2) и (3) система (1) на множестве G_1 имеет вид

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy, \\ \frac{dy}{dt} = h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy + h_{15}y^2, \end{cases} \quad (4)$$

где

$$\begin{aligned} h_{01} &= (1 - A_0)(1 - 2\gamma_0)\alpha_0 - A_0, & h_{02} &= -\beta_{00}(1 - A_0)(1 - 2\gamma_0), \\ h_{03} &= -\beta_{01}(1 - A_0)(1 - 2\gamma_0), & h_{11} &= 2\alpha_0(1 - A_0)\gamma_0, \\ h_{12} &= \mu((1 - A_1)\alpha_1 - A_1), & h_{13} &= -2\beta_{00}(1 - A_0)\gamma_0, \\ h_{14} &= -(\mu\beta_{10}(1 - A_1) + 2\beta_{01}(1 - A_0)\gamma_0), & h_{15} &= -\mu\beta_{11}(1 - A_1). \end{aligned} \quad (5)$$

Система (4) записана в модельном времени. Переход к модельному времени задавался соотношением $t = \frac{\tau}{\tau_0}$, где τ_0 — средняя продолжительность клеточного цикла в популяции нормальных клеток, а τ — реальное время. Переменными модели являются нормированные величины $x = X/X_0$, $y = Y/X_0$, где X_0 численности нормальных клеток в начальный момент времени.

2. Постановка задачи параметрической идентификации математической модели

Перейдем в системе (4) к реальному времени τ и ненормированным численностям, т.е. выполним обратные замены. После соответствующих преобразований система (4) примет вид

$$\begin{cases} \frac{dX}{d\tau} = \tilde{h}_{01}X + \tilde{h}_{02}X^2 + \tilde{h}_{03}XY, \\ \frac{dY}{d\tau} = \tilde{h}_{11}X + \tilde{h}_{12}Y + \tilde{h}_{13}X^2 + \tilde{h}_{14}XY + \tilde{h}_{15}Y^2, \end{cases} \quad (6)$$

где

$$\tilde{h}_{01} = \frac{h_{01}}{\tau_0}; \quad \tilde{h}_{0j} = \begin{cases} \frac{h_{01}}{\tau_0}, & j = 1; \\ \frac{h_{0j}}{\tau_0 X_0}, & j = 2, 3; \end{cases} \quad \tilde{h}_{1j} = \begin{cases} \frac{h_{1j}}{\tau_0}, & j = 1, 2; \\ \frac{h_{1j}}{\tau_0 X_0}, & j = 3, 4, 5; \end{cases}$$

параметры h_{ij} определены в (5).

Для решения задачи параметрической идентификации математической модели (6) необходимо получить ее дискретный аналог. Обозначим через X_k, Y_k численности нормальных и аномальных клеток в момент времени t_k , а через X_{k+1}, Y_{k+1} — численность этих клеток в момент времени t_{k+1} . Будем предполагать, что измерения численности нормальных и аномальных клеток проводятся через равные промежутки времени Δt , поскольку в результате эксперимента можно оценить количество клеток только в фиксированные моменты времени [7, 8, 5]. Запишем разностные уравнения, соответствующие уравнениям (6):

$$\begin{cases} \frac{X_{k+1} - X_k}{\Delta t} = \tilde{h}_{01}X_k + \tilde{h}_{02}X_k^2 + \tilde{h}_{03}X_kY_k, \\ \frac{Y_{k+1} - Y_k}{\Delta t} = \tilde{h}_{11}X_k + \tilde{h}_{12}Y_k + \tilde{h}_{13}X_k^2 + \tilde{h}_{14}X_kY_k + \tilde{h}_{15}Y_k^2. \end{cases} \quad (7)$$

В момент времени t_{k+1} численности нормальных и аномальных клеток задаются следующими соотношениями:

$$\begin{cases} X_{k+1} = (\tilde{h}_{01}\Delta t + 1)X_k + \tilde{h}_{02}\Delta tX_k^2 + \tilde{h}_{03}\Delta tX_kY_k, \\ Y_{k+1} = \tilde{h}_{11}\Delta tX_k + (\tilde{h}_{12}\Delta t + 1)Y_k + \tilde{h}_{13}\Delta tX_k^2 + \tilde{h}_{14}\Delta tX_kY_k + \tilde{h}_{15}\Delta tY_k^2. \end{cases} \quad (8)$$

Запишем математическую модель (8) в виде:

$$\begin{cases} X_{k+1} = h_{01}^dX_k + h_{02}^dX_k^2 + h_{03}^dX_kY_k, \\ Y_{k+1} = h_{11}^dX_k + h_{12}^dY_k + h_{13}^dX_k^2 + h_{14}^dX_kY_k + h_{15}^dY_k^2, \end{cases} \quad (9)$$

где

$$\begin{aligned} h_{01}^d &= \tilde{h}_{01}\Delta t + 1, & h_{12}^d &= \tilde{h}_{12}\Delta t + 1, \\ h_{02}^d &= \tilde{h}_{02}\Delta t, & h_{13}^d &= \tilde{h}_{13}\Delta t, \\ h_{03}^d &= \tilde{h}_{03}\Delta t, & h_{14}^d &= \tilde{h}_{14}\Delta t, \\ h_{11}^d &= \tilde{h}_{11}\Delta t, & h_{15}^d &= \tilde{h}_{15}\Delta t. \end{aligned} \quad (10)$$

Параметрам h_{ij}^d можно дать следующую содержательную интерпретацию. Параметры h_{0j}^d определяют динамику развития популяции нормальных клеток, а параметры h_{1j}^d — динамику развития популяции аномальных клеток. Рост численности популяций нормальных и аномальных клеток характеризуют параметры h_{01}^d, h_{11}^d и h_{12}^d , параметры h_{01}^d и h_{12}^d определяют рост численности популяций за счет процессов митоза, параметр h_{11}^d характеризует рост числа аномальных клеток за счет перерождения нормальных клеток в аномальные. Остальные параметры характеризуют уменьшение численности популяций за счет внутривидовой и межвидовой конкуренции.

Обозначим через X_k и Y_k наблюдаемые значения компонент вектора состояния системы, а через \tilde{X}_k, \tilde{Y}_k — сами эти компоненты.

В итоге получим соотношения

$$\begin{pmatrix} \tilde{X}_{k+1} \\ \tilde{Y}_{k+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} h_{01}^d & 0 & h_{02}^d & h_{03}^d & 0 \\ h_{11}^d & h_{12}^d & h_{13}^d & h_{14}^d & h_{15}^d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{X}_k \\ \tilde{Y}_k \\ \tilde{X}_k^2 \\ \tilde{X}_k Y_k \\ \tilde{Y}_k^2 \end{pmatrix}. \quad (11)$$

Относительно оцениваемых параметров $h_{01}^d, \dots, h_{15}^d$ полученная модель является линейной. Для решения задачи идентификации и одновременного получения законов распределения параметров математической модели воспользуемся методом, основанным на использовании байесовского подхода [21] и теоремы об эквивалентности [22], предложенным в [18], [23]. Решение данной задачи удобно разделить на три этапа.

На первом этапе найдем точечные оценки \hat{h}_{ij}^d , параметров h_{ij}^d модели (11).

На втором этапе проверим статистическую гипотезу о виде закона распределения случайных возмущений исходной модели состояния.

В случае, если проверка статистической гипотезы о виде закона распределения случайных возмущений показала, что гипотеза о нормальном распределении случайных возмущений должна быть отклонена, решить задачу параметрической идентификации математической модели (11) предложенными методами не удастся. В противном случае, если гипотеза о нормальном распределении случайных возмущений принята, можно приступать к третьему этапу.

На третьем этапе решения задачи идентификации параметров находим законы распределения параметров нелинейной модели.

3. Нахождение точечных оценок параметров нелинейной модели

Воспользуемся методом, предложенным в [22], для нахождения точечных оценок \hat{h}_{ij}^d элементов матрицы параметров h_{ij}^d модели (11). Математическую модель представим в виде

$$\begin{pmatrix} X_{2k} \\ Y_{2k} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} h_{01}^d & 0 & h_{02}^d & h_{03}^d & 0 \\ h_{11}^d & h_{12}^d & h_{13}^d & h_{14}^d & h_{15}^d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_{2k-1} \\ Y_{2k-1} \\ X_{2k-1}^2 \\ X_k Y_{2k-1} \\ Y_{2k-1}^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon \\ \eta \end{pmatrix}, \quad (12)$$

где матрицы-строки

$$\varepsilon = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_N) \in M_{1 \times N}(R), \quad \eta = (\eta_1, \dots, \eta_N) \in M_{1 \times N}(R) \quad (13)$$

являются реализациями случайных возмущений (случайных ошибок наблюдения), обусловленных случайными возмущениями самой математической модели (11) и погрешностями в экспериментальных данных.

Задачу идентификации векторов параметров модели (12) можно разбить на две независимые подзадачи, как это было сделано в работе [23]. На первом этапе найдем оценки параметров h_{0j}^d , определяющих динамику развития популяции нормальных клеток, на втором — оценки параметров h_{1j}^d , определяющих динамику развития популяции аномальных клеток. Это возможно, поскольку обратная связь между реализацией случайного возмущения ε в первом из уравнений состояния в математической модели (12) и реализацией случайного возмущения η во втором из уравнений состояния отсутствует и, следовательно, их ковариационная матрица имеет диагональный вид.

Построим n -й двухточечный шаблон первого уравнения состояния в (12) $\{t_{2n-1}; t_{2n}\}$. Пусть X_{2n-1} , X_{2n} — экспериментальные значения численностей популяций нормальных клеток в моменты фиксации t_{2n-1} и t_{2n} соответственно, где $t_{2n-1} = (2n - 1)\Delta t$, $t_{2n} = 2n\Delta t$.

Сформируем массивы экспериментальных данных для нахождения оценки параметров, определяющих динамику развития популяции нормальных клеток, используя указанный шаблон:

$$X_{\text{ч}} \triangleq (X_2, X_4, \dots, X_{2N}) \in M_{1 \times N}(R), \quad X_{\text{нч}} \triangleq (X_1, X_3, \dots, X_{2N-1}) \in M_{1 \times N}(R). \quad (14)$$

Согласно (12), (14)

$$X_{\text{ч}} = h_{01}^d X_{\text{нч}} + h_{02}^d X_{\text{нч}}^2 + h_{03}^d X_{\text{нч}} Y_{\text{нч}} + \varepsilon = H_0^d Z_x + \varepsilon, \quad (15)$$

где

$$H_0^d = (h_{01}^d, h_{02}^d, h_{03}^d), \quad (16)$$

$$Z_x \triangleq \begin{pmatrix} X_1 & X_3 & \dots & X_{2N-1} \\ X_1^2 & X_3^2 & \dots & X_{2N-1}^2 \\ X_1 Y_1 & X_3 Y_3 & \dots & X_{2N-1} Y_{2N-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{\text{нч}} \\ X_{\text{нч}}^2 \\ X_{\text{нч}} Y_{\text{нч}} \end{pmatrix}, \quad (17)$$

матрица-строка ε определена в (13).

Сформируем массивы экспериментальных данных для нахождения оценки параметров, определяющих динамику развития популяции аномальных клеток. Для этого построим n -й двухточечный шаблон второго уравнения состояния в (12) $\{t_{2n-1}; t_{2n}\}$, в узлах которого известны экспериментальные значения Y_{2n-1} , Y_{2n} в моменты времени t_{2n-1} и t_{2n} соответственно, где $t_{2n-1} = (2n - 1)\Delta t$, $t_{2n} = 2n\Delta t$. Тогда

$$Y_{\text{ч}} \triangleq (Y_2, Y_4, \dots, Y_{2N}) \in M_{1 \times N}(R), \quad Y_{\text{нч}} \triangleq (Y_1, Y_3, \dots, Y_{2N-1}) \in M_{1 \times N}(R). \quad (18)$$

Из (12), (14) и (18) получим

$$Y_{\text{ч}} = h_{11}^d X_{\text{нч}} + h_{12}^d Y_{\text{нч}} + h_{13}^d X_{\text{нч}}^2 + h_{14}^d X_{\text{нч}} Y_{\text{нч}} + h_{15}^d Y_{\text{нч}}^2 + \eta = H_1^d Z_y + \eta, \quad (19)$$

Здесь

$$H_1^d = (h_{11}^d, h_{12}^d, h_{13}^d, h_{14}^d, h_{15}^d), \quad (20)$$

$$Z_y \triangleq \begin{pmatrix} X_1 & X_3 & \dots & X_{2N-1} \\ Y_1 & Y_3 & \dots & Y_{2N-1} \\ X_1^2 & X_3^2 & \dots & X_{2N-1}^2 \\ X_1 Y_1 & X_3 Y_3 & \dots & X_{2N-1} Y_{2N-1} \\ Y_1^2 & Y_3^2 & \dots & Y_{2N-1}^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{\text{нч}} \\ Y_{\text{нч}} \\ X_{\text{нч}}^2 \\ X_{\text{нч}} Y_{\text{нч}} \\ Y_{\text{нч}}^2 \end{pmatrix}, \quad (21)$$

матрица-строка η определена в (13).

Решая матричные уравнения (15) и (19), получаем оценки вектора параметров первого H_0^d (16) и второго H_1^d (20) уравнений модели:

$$\widehat{H}_0^d = X_{\text{ч}} Z_x^+, \quad (22)$$

$$\widehat{H}_1^d = Y_{\text{ч}} Z_y^+, \quad (23)$$

где Z_x^+ — матрица, псевдообратная по отношению к матрице Z_x , определенной соотношением (17); Z_y^+ — матрица, псевдообратная по отношению к матрице Z_y , определенной соотношением (21).

4. Проверка статистической гипотезы о виде закона распределения случайных возмущений математической модели

На втором этапе решения задачи идентификации параметров модели (11) необходимо проверить статистическую гипотезу нормальном распределении случайных возмущений модели (невязок). Запишем невязки в виде

$$\hat{\varepsilon} \equiv [\hat{\varepsilon}_1, \hat{\varepsilon}_2, \dots, \hat{\varepsilon}_N] \triangleq X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x, \quad \hat{\eta} \equiv [\hat{\eta}_1, \hat{\eta}_2, \dots, \hat{\eta}_M] \triangleq Y_{\text{ч}} - \widehat{H}_1^d Z_y, \quad (24)$$

где матрицы экспериментальных данных $X_{\text{ч}}$, Z_x , $Y_{\text{ч}}$ и Z_y определены равенствами (14), (17), (18) и (21) соответственно, \widehat{H}_0^d , \widehat{H}_1^d — оценки вектора параметров первого и второго уравнений модели. В качестве критерия согласия будем использовать критерий Колмогорова адаптированный Тюриным [24, 25] к выборкам малого объема. Алгоритм проверки статистической гипотезы о нормальном распределении невязок хорошо изложен в [18, 23]. Была выбрана гипотезы: основная — невязки являются реализациями нормальных случайных величин, и стандартная альтернативная — невязки не представляют собой реализации нормальных случайных величин. Уровень значимости α был выбран равным 0,05, пороговое значение квантиля — $\lambda_{\alpha} = 0,895$.

Если нет оснований для отклонения основной гипотезы, то, как было показано в работах [21, 26], байесовские апостериорные законы распределения параметров H_0^d и H_1^d , построенные с учетом теории инвариантности Джеффриса, являются обобщенными распределениями Стьюдента.

5. Построение функций плотности распределения вероятностей

Третий этап решения задачи параметрической идентификации математической модели (11) состоит в построении функций плотности распределения вероятностей векторов параметров H_0^d и H_1^d указанной математической модели. Параметры соответствующих законов распределения необходимо знать для построения интервальные оценки для элементов векторов параметров математической модели. Воспользуемся результатами полученными в [23] для построения функций плотности распределения вероятностей параметров рассматриваемой модели.

Построение функции плотности распределения вероятностей вектора параметров модели H_0^d . Характер динамики численности популяции нормальных клеток в модели (11) определяется выражением (15) и имеет вид

$$X_{\text{ч}} = H_0^d Z_x + \varepsilon,$$

где матрица-строка ε определена в (13), матрица Z_x определена в (17), матрица-строка $H_0^d = (h_{01}^d, h_{02}^d, h_{03}^d)$ определяет характер динамики суммарной численности популяции нормальных клеток.

Считаем, что все возмущения ε_k , $k = 1, \dots, N$, есть нормально распределенные случайные величины. Для величин ε_k , $k = 1, \dots, N$, математические ожидания $M(\varepsilon_k)$ равны нулю, дисперсии $D(\varepsilon_k)$ равны σ^2 , случайные величины ε_i и ε_j не коррелированы. Заметим, что зависимые параметры $x_k^{\text{ч}}$, учитывая допущения о нестохастической природе $x_k^{\text{нч}}$, также являются нормально распределенными случайными величинами.

В первом уравнении модели (12) воздействие неучтенных случайных факторов и ошибок определяется с помощью дисперсии случайных возмущений σ^2 . Несмещенной оценкой дисперсии случайных возмущений σ^2 является выборочная остаточная дисперсия S_ε^2

$$S_\varepsilon^2 = \frac{(X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x)(X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x)^T}{N - 1} = \frac{\widehat{\varepsilon}\widehat{\varepsilon}^T}{N - 1} = \frac{\sum_{k=1}^N \widehat{\varepsilon}_k^2}{N - 1},$$

где $\widehat{\varepsilon} = X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x$ — выбочная оценка реализации случайного возмущения ε_k .

Для оценки вектора параметров модели H_0^d применим метод наименьших квадратов. Обозначим величину, равную сумме квадратов отклонений расчетных значений состояния системы $\widehat{H}_0^d Z_x$ от их экспериментальных значений $X_{\text{ч}}$, через S_0^2 . Тогда

$$S_0^2 = \widehat{\varepsilon}\widehat{\varepsilon}^T = \sum_{k=1}^N \widehat{\varepsilon}_k^2. \quad (25)$$

Величина S_0^2 пропорциональна выборочной дисперсии S_ε^2 .

Для нахождения оценки вектора параметров \widehat{H}_0^d методом наименьших квадратов минимизируем величину

$$S_0^2 = (X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x)(X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x)^T. \quad (26)$$

Заметим, что

$$X_{\text{ч}}(\widehat{H}_0^d Z_x)^T = X_{\text{ч}} Z_x^T (\widehat{H}_0^d)^T = \widehat{H}_0^d Z_x X_{\text{ч}}^T, \quad (27)$$

так как произведения матриц $\widehat{H}_0^d Z_x X_{\text{ч}}^T$ и $X_{\text{ч}} Z_x^T (\widehat{H}_0^d)^T$ есть скалярные величины, поскольку $\widehat{H}_0^d \in M_{1 \times 3}$, $Z_x \in M_{3 \times N}$, $X_{\text{ч}}^T \in M_{N \times 1}$ и, следовательно, $\widehat{H}_0^d Z_x X_{\text{ч}}^T, X_{\text{ч}} Z_x^T (\widehat{H}_0^d)^T \in M_{1 \times 1}$.

После раскрытия скобок в (26) с учетом (27) получим

$$S_0^2 = X_{\text{ч}} X_{\text{ч}}^T - 2\widehat{H}_0^d Z_x X_{\text{ч}}^T + \widehat{H}_0^d Z_x Z_x^T (\widehat{H}_0^d)^T. \quad (28)$$

Продифференцируем выражение (28) по H_0^d и запишем необходимое условие экстремума

$$-2Z_x X_{\text{ч}}^T + 2Z_x Z_x^T (\widehat{H}_0^d)^T = 0.$$

С учетом равенства $(Z_x Z_x^T)^T = Z_x Z_x^T$ из последнего соотношения находим оценку вектора H_0^d в явном виде:

$$\widehat{H}_0^d = X_{\text{ч}} Z_x^T (Z_x Z_x^T)^{-1} \equiv X_{\text{ч}} Z_x^+. \quad (29)$$

Функция S_0^2 , определенная равенством (28), является сильно выпуклой, поскольку матрица $Z_x Z_x^T$ является положительно определенной. Полученное необходимое условие минимума является и достаточным [29]. Найденное значение \widehat{H}_0^d соответствует минимуму функции $S_0^2(H_0^d)$. Отметим, что полученное представление (29) совпадает с (22) [27, 28].

Согласно формуле Байеса [21], совместная апостериорная функция плотности распределения вероятностей вектора параметров H_0^d и дисперсии σ^2 может быть представлена в виде

$$f(H_0^d, \sigma^2 | X_{\text{ч}}, Z_x) \sim f(H_0^d, \sigma^2) f(X_{\text{ч}} | Z_x, H_0^d, \sigma^2), \quad (30)$$

где $f(X_{\text{ч}} | Z_x, H_0^d, \sigma^2)$ — условная плотность распределения вероятностей новых наблюдений $X_{\text{ч}}$ при определенных значениях вектора параметров H_0^d, σ^2 и Z_x , $f(H_0^d, \sigma^2)$ — совместная априорная функция плотности распределения вероятностей для вектора параметров H_0^d и σ^2 . Функцию $f(X_{\text{ч}} | Z_x, H_0^d, \sigma^2)$ будем рассматривать как функцию правдоподобия для параметров H_0^d и σ^2 , обозначим ее через $l(H_0^d, \sigma^2 | X_{\text{ч}}, Z_x)$.

При нормальном распределении ошибок ε_i и заданных значениях Z_x, H_0^d и σ^2 апостериорную функцию плотности распределения вероятностей $f(X_{\text{ч}} | Z_x, H_0^d, \sigma^2)$ можно записать в виде

$$f(X_{\text{ч}} | Z_x, H_0^d, \sigma^2) \sim (\sigma^2)^{-N/2} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} (X_{\text{ч}} - Z_x H_0^d)(X_{\text{ч}} - Z_x H_0^d)^T\right]. \quad (31)$$

Выражение $(X_{\text{ч}} - Z_x H_0^d)(X_{\text{ч}} - Z_x H_0^d)^T$ с учетом (25) и (29) преобразуем к виду

$$(X_{\text{ч}} - Z_x H_0^d)(X_{\text{ч}} - Z_x H_0^d)^T = S^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T. \quad (32)$$

Функция правдоподобия для параметров H_0^d и σ^2 задается как плотность распределения вероятностей совместного появления результатов выборки в виде $x_k^{\text{ч}}, z_k^x, k = \overline{1, N}$,

$$l(H_0^d, \sigma^2 | X_{\text{ч}}, Z_x) = \prod_{k=1}^N f(x_k^{\text{ч}}, z_k^x | H_0^d, \sigma^2).$$

Получим функцию правдоподобия для параметров H_0^d и σ^2 , рассматривая правую часть соотношения (31) как функцию от H_0^d и σ^2 при фиксированных $X_{\text{ч}}$ и Z_x и учитывая выражение (32):

$$l(H_0^d, \sigma^2 | X_{\text{ч}}, Z_x) \sim (\sigma^2)^{-\frac{N}{2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} S_0^2 - \frac{1}{2\sigma^2} (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T \right]. \quad (33)$$

Совместную априорную функцию плотности распределения вероятностей $f(H_0^d, \sigma^2)$ будем считать расплывчатой [26, 21]. Примем допущение, что элементы вектора H_0^d и дисперсия σ^2 независимо распределены, т.е.

$$f(H_0^d, \sigma^2) = f(H_0^d) f(\sigma^2).$$

Положим константой априорную функцию плотности распределения вероятностей вектора H_0^d [26], поскольку о значении элементов вектора параметров H_0^d ничего сказать нельзя, и формально элементы вектора H_0^d могут принимать любые значения от $-\infty$ до ∞ . При этом

$$f(H_0^d) = \text{const}. \quad (34)$$

Поскольку σ^2 есть положительная величина, априорная функция плотности распределения вероятностей σ^2 будет иметь вид [26]

$$f(\sigma^2) \sim \frac{1}{\sigma}. \quad (35)$$

С учетом (33), (34) и (35) соотношение (30), определяющее совместную апостериорную функцию плотности распределения вероятностей неизвестного вектора параметров H_0^d и выборочной дисперсии σ^2 , примет вид

$$f(H_0^d, \sigma^2 | X_{\text{ч}}, Z_x) \sim (\sigma^2)^{-\frac{N+1}{2\sigma^2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (S_0^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T) \right]. \quad (36)$$

Для упрощения записи положим $\chi = \sigma^{-2}$ и перепишем выражение (36) следующим образом:

$$f(H_0^d, \chi | X_{\text{ч}}, Z_x) \sim \chi^{\frac{N+1}{2}} \exp \left[-\frac{\chi}{2} (S_0^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T) \chi \right]. \quad (37)$$

Проинтегрируем (37) по χ для получения апостериорной функции плотности распределения вероятностей вектора параметров H_0^d [21]. В результате получим

$$f(H_0^d | X_{\text{ч}}, Z_x) \sim (S_0^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T)^{-\frac{N}{2}} \times \\ \times \int_0^{\infty} \frac{\exp \left[-\frac{\chi}{2} (S_0^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T) \right] \chi^{\frac{N+1}{2}}}{(S_0^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) Z_x Z_x^T (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T)^{-\frac{N}{2}}} d\chi. \quad (38)$$

Можно показать, что интеграл в выражении (38) сходится и его значение равно константе, поэтому плотность совместного распределения вероятностей вектора параметров модели H_0^d может быть представлена так:

$$f(H_0^d | X_{\text{ч}}, Z_x) \sim \left[S_0^2 + (H_0^d - \widehat{H}_0^d) (Z_x Z_x^T) (H_0^d - \widehat{H}_0^d)^T \right]^{-\frac{N}{2}}. \quad (39)$$

Здесь

$$S_0^2 \triangleq (X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x)(X_{\text{ч}} - \widehat{H}_0^d Z_x)^T \equiv \widehat{\varepsilon} \widehat{\varepsilon}^T,$$

матрицы экспериментальных данных $X_{\text{ч}}$ и Z_x определены равенствами (14) и (17), оценка \widehat{H}_0^d вектора параметров H_0^d — равенством (22).

Можно видеть, что полученный апостериорный закон распределения вектора параметров H_0^d , построенный на основании байесовского подхода с учетом теории инвариантности Джеффриса [21, 26], является обобщенным распределением Стьюдента.

Построение функции плотности распределения вероятностей вектора параметров модели H_1^d . В математической модели (11) характер динамики суммарной численности популяции аномальных клеток полностью определяется выражением (15):

$$Y_{\text{ч}} = H_1^d Z_y + \eta,$$

где матрица-строка η определена в (13); матрица Z_y , определена в (21); матрица-строка $H_1^d = (h_{11}^d, h_{12}^d, h_{13}^d, h_{14}^d, h_{15}^d)$ определяет характер динамики суммарной численности популяции аномальных клеток.

Как и при построении функции плотности распределения вероятностей параметров H_0^d , считаем все ошибки наблюдения η_k , $k = 1, \dots, N$, нормально распределенными случайными величинами с математическим ожиданием, равным нулю, и дисперсией, равной σ^2 . Случайные величины η_i и η_j не коррелированы.

По аналогии с методикой построения функции плотности распределения вероятностей параметров H_0^d , несмещенной оценкой дисперсии случайных возмущений σ^2 является остаточная выборочная дисперсия

$$S_{\eta}^2 = \frac{(Y_{\text{ч}} - \widehat{H}_1^d Z_y)(Y_{\text{ч}} - \widehat{H}_1^d Z_y)^T}{N - 1} = \frac{\widehat{\eta} \widehat{\eta}^T}{N - 1} = \frac{1}{N - 1} \sum_{k=1}^N \widehat{\eta}_k^2,$$

где $\widehat{\eta} = Y_{\text{ч}} - \widehat{H}_1^d Z_y$ — выбочная оценка реализации случайного возмущения η_k .

Обозначим через S_1^2 величину, пропорциональную выборочной дисперсии возмущений σ^2 :

$$S_1^2 = \sum_{k=1}^N \widehat{\eta}_k^2. \quad (40)$$

Применяя метод наименьших квадратов для оценки вектора H_1^d , получим

$$\widehat{H}_1^d = Y_{\text{ч}} Z_y^T (Z_y Z_y^T)^{-1} = Y_{\text{ч}} Z_y^+. \quad (41)$$

Представим совместную апостериорную функцию плотности распределения вероятностей вектора параметров H_1^d и дисперсии σ^2 в виде

$$f(H_1^d, \sigma^2 | Y_{\text{ч}}, Z_y) \sim f(H_1^d, \sigma^2) f(Y_{\text{ч}} | Z_y, H_1^d, \sigma^2), \quad (42)$$

где $f(Y_{\text{ч}}|Z_y, H_1^d, \sigma^2)$ — условная плотность распределения вероятностей новых наблюдений $Y_{\text{ч}}$ при определенных значениях вектора параметров H_1^d, σ^2 и Z_y ; $f(H_1^d, \sigma^2)$ — совместная априорная функция плотности распределения вероятностей для вектора параметров H_1^d и σ^2 .

Запишем апостериорную функцию плотности распределения вероятностей при нормальном распределении ошибок η_i и заданных значениях Z_y, H_1^d и σ^2

$$f(Y_{\text{ч}}|Z_y, H_1^d, \sigma^2) \sim (\sigma^2)^{-\frac{N}{2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(Y_{\text{ч}} - Z_y H_1^d)(Y_{\text{ч}} - Z_y H_1^d)^{\text{T}}\right]. \quad (43)$$

Далее, по аналогии с методикой построения функции плотности распределения вероятностей параметров H_0^d , рассмотрим $f(Y_{\text{ч}}|Z_y, H_1^d, \sigma^2)$ как функцию правдоподобия и положим, что априорные функции плотности распределения вероятностей вектора H_1^d постоянны ($f(H_1^d) = \text{const}$), а дисперсии σ^2 имеют вид $f(\sigma^2) \sim \frac{1}{\sigma}$. Тогда плотность совместного распределения вероятностей вектора параметров модели H_1^d можно представить следующим образом:

$$f(H_1^d|Y_{\text{ч}}, Z_y) \sim \left[S_1^2 + (H_1^d - \widehat{H}_1^d)(Z_y Z_y^{\text{T}})(H_1^d - \widehat{H}_1^d)^{\text{T}}\right]^{-\frac{N}{2}}. \quad (44)$$

Здесь $S_1^2 \triangleq (Y_{\text{ч}} - \widehat{H}_1^d Z_y)(Y_{\text{ч}} - \widehat{H}_1^d Z_y)^{\text{T}} \equiv \widehat{\eta}\widehat{\eta}^{\text{T}}$, матрицы экспериментальных данных $X_{\text{ч}}, Z_z$ определены равенствами (18) и (21), а оценка \widehat{H}_1^d вектора параметров H_1^d — равенством (23).

Апостериорный закон распределения вектора параметров H_1^d , также как и (39), является обобщенным распределением Стьюдента.

Заключение

Разработанная методика получения точечных оценок параметров математической модели, описывающей динамику селективного размножения клонообразующей популяции аномальных клеток в культуре стволовых клеток человека при стандартных лабораторных условиях культивирования с учетом контактного торможения. На основе байесовского подхода получены функции плотности распределения вероятностей параметров математической модели. Знание функций плотности распределения вероятностей параметров математической модели необходимо для нахождения их маргинальных функций плотности распределения и построения на их основе доверительных интервалов для параметров модели. Доверительные интервалы могут служить основой для оценки вероятности реализации различных сценариев развития клеточных популяций.

Оценка вероятности реализации различных сценариев развития клеточных популяций может быть проведена, например, методами математического моделирования, основываясь на идеях предложенных в работе [18].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 13-07-00720.

Список литературы

1. Kresnowati M.T., Forde G.M., Chen X.D. Model-based analysis and optimization of bioreactor for hematopoietic stem cell cultivation // *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2011. Vol. 34, no. 1. P. 81–93. DOI: [10.1007/s00449-010-0449-z](https://doi.org/10.1007/s00449-010-0449-z)
2. Winkler D.A., Burden F.R. Robust, quantitative tools for modelling ex-vivo expansion of haematopoietic stem cells and progenitors // *Molecular BioSystems*. 2012. Vol. 8, no. 3. P. 913–920. DOI: [10.1039/c2mb05439f](https://doi.org/10.1039/c2mb05439f)
3. Ducrot A., Le foll F., Magal P., Murakawa H., Pasquier J., Webb G.F. An in vitro cell population dynamics model incorporating cell size, quiescence, and contact inhibition // *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. 2011. Vol. 21, iss. supp01. P. 871–892. DOI: [10.1142/S0218202511005404](https://doi.org/10.1142/S0218202511005404)
4. Бочков Н.П., Никитина В.А., Буяновская О.А., Воронина Е.С., Гольдштейн Д.В., Кулешов Н.П., Ржанинова А.А., Чаушев И.Н. Анеуплоидия в стволовых клетках, выделенных из жировых тканей человека // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008. Т. 146, № 9. С. 320–323.
5. Бочков Н.П., Никитина В.А., Воронина Е.С., Кулешов Н.П. Методическое пособие по тестированию клеточных трансплантатов на генетическую безопасность // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2009. № 4. С. 183–189.
6. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К., Воронина Е.С., Кулешов Н.П. Статистический анализ клонообразования в культурах стволовых клеток человека // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2011. № 2. С. 63–66.
7. Бочков Н.П., Никитина В.А. Цитогенетика стволовых клеток человека // *Молекулярная медицина*. 2008. № 3. С. 40–47.
8. Бочков Н.П., Никитина В.А., Рослова Т.А., Чаушев И.Н., Якушина И.И. Клеточная терапия наследственных болезней // *Вестник РАМН*. 2008. № 10. С. 20–28.
9. Осипова Е.Ю., Шаманская Т.В., Пурбуева Б.Б., Устюгов А.Ю., Астрелина Т.А., Яковлева М.В., Румянцев С.А. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток ex vivo в различных питательных средах (обзор литературы и собственный опыт) // *Онкогематология*. 2010. № 3. С. 65–71.
10. Duesberg P., Mandrioli D., McCormack A., Nicholson J.M. Is carcinogenesis a form of speciation? // *Cell Cycle*. 2011. No. 10, P. 2100–2114.
11. Duesberg P., Li R., Fabarius A., Hehlmann R. Aneuploidy and Cancer: From Correlation to Causation // *Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis* / Dittmar T., Zaenker K.S., Schmidt A., eds. Basel: Karger. 2006. P. 16–44 (ser. Contributions to Microbiology, vol. 13). DOI: [10.1159/000092963](https://doi.org/10.1159/000092963)

12. Duesberg P., Fabarius A., Hehlmann R. Aneuploidy, the Primary Cause of the Multilateral Genomic Instability of Neoplastic and Preneoplastic Cells // *IUBMB Life*. 2004. Vol. 56, no. 2. P. 65–81. DOI: [10.1080/15216540410001667902](https://doi.org/10.1080/15216540410001667902)
13. Тимошевский В.А., Назаренко С.А. Биологическая индикация мутагенных воздействий и генетической нестабильности у человека путем учета числовых хромосомных нарушений // *Информационный вестник ВОГиС*. 2006. Т. 10, № 3. С. 530–539.
14. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К., Кулешов Н.П. Математическая модель суммарных численостей взаимодействующих клеточных популяций // *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки*. 2011, № 1. С. 18–24.
15. Виноградова М.С. Качественный анализ модели функционирования взаимодействующих клеточных популяций // *Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн.* 2011. № 11. С. 1–20. Режим доступа: <http://technomag.edu.ru/doc/251409.html> (дата обращения: 20.08.2015).
16. Виноградова М.С. Динамическая модель клеточной популяционной системы // *Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн.* 2013. № 12. С. 175–192. DOI: [10.7463/1213.0646463](https://doi.org/10.7463/1213.0646463)
17. Виноградова М.С. Анализ сценариев развития клеточной популяционной системы // *Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн.* 2014. № 11. С. 607–622. DOI: [10.7463/1114.0735732](https://doi.org/10.7463/1114.0735732)
18. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К. Оценка вероятности реализации вариантов развития взаимодействующих клеточных популяций // *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки*. 2011, № 3. С. 31–43.
19. Abercrombie M. Contact inhibition in tissue culture // *In Vitro*. 1970. Vol. 6, no. 2. P. 128–142. DOI: [10.1007/BF02616114](https://doi.org/10.1007/BF02616114)
20. Виноградова М.С. Исследование нелинейной модели развития клеточной популяционной системы // *Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн.* 2014. № 8. С. 123–138. DOI: [10.7463/0814.0720269](https://doi.org/10.7463/0814.0720269)
21. Зельнер А. Байесовские методы в эконометрии. М.: Статистика, 1980. 440 с.
22. Волков И.К. Условия идентифицируемости математических моделей эволюционных процессов по дискретным косвенным измерениям вектора состояния // *Известия РАН. Техническая кибернетика*. 1994. № 6. С. 55–72.
23. Виноградова М.С. Параметрическая идентификация модели взаимодействующих клеточных популяций на основе байесовского подхода // *Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал*. 2012. № 11. С. 155–182. DOI: [10.7463/1112.0490900](https://doi.org/10.7463/1112.0490900)
24. Тюрин Ю.Н. Непараметрические методы статистики. М.: Знание, 1978. 64 с.
25. Тюрин Ю.Н. О предельном распределении Колмогорова — Смирнова для сложной гипотезы // *Известия АН СССР. Математика*. 1984. Т. 48, № 6. С. 1314–1343.

26. Jeffreys H. Theory of probability. Oxford: Clarendon Press, 1983. 459 с.
27. Алберт А. Регрессия, псевдоинверсия и рекуррентное оценивание. М.: Наука, 1977. 224 с.
28. Гантмахер Ф.Р. Теория матриц. М.: Наука, 1988. 552 с.
29. Беллман Р. Введение в теорию матриц. М.: Наука, 1969. 368 с.

Point Estimates and Probability Distribution of Mathematical Model Parameters of Evolving Cell Population System Taking into Account Contact Inhibition

Vinogradova M. S.^{1,*}

[*mrnvinogradova@rambler.ru](mailto:mrnvinogradova@rambler.ru)

¹Bauman Moscow State Technical University, Russia

Keywords: mathematical model, stem cell, parameter identification, Bayesian inference, point estimation, probability density function

The paper considers a mathematical model describing dynamics of the cell population system consisting of normal and abnormal stem cells. It offers a technique to provide the estimates and a distribution of the model parameters on the basis of limited sampling of experimental data. The model is a non-linear system of ordinary differential equations of the first order to determine the changing populations of normal and abnormal cells. The number of populations serves as the model variables. The model takes into account the limited resources and is nonlinear regarding the model variables, but it is linear with respect to unknown parameters and is considered in the domain where both populations evolve. To solve the problem of parametric identification of mathematical model was obtained its discrete analogue. The task of identifying vectors of the model parameters was divided into two independent sub-tasks. The first stage estimated parameters, which determined dynamics of the normal cell population evolution. The second one estimated parameters defining dynamics of the abnormal cell population evolution. The features of the proposed technique are to select a family of disjoint templates that allows us to have both the point estimates and the posterior distributions of the mathematical model parameters for small samples. Relationships are obtained to allow us to calculate point estimates and construct a probability density function of the vectors of the model parameters using the limited samples of experimental data. When building a distribution of the model parameters a Bayesian approach and a Jeffrey's theory of invariance were used. The obtained distributions of parameters are the generalized t -distribution.

References

1. Kresnowati M.T., Forde G.M., Chen X.D. Model-based analysis and optimization of bioreactor for hematopoietic stem cell cultivation. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2011, vol. 34, no. 1, pp. 81–93. DOI: [10.1007/s00449-010-0449-z](https://doi.org/10.1007/s00449-010-0449-z)

2. Winkler D.A., Burden F.R. Robust, quantitative tools for modelling ex-vivo expansion of haematopoietic stem cells and progenitors. *Molecular BioSystems*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 913–920. DOI: [10.1039/c2mb05439f](https://doi.org/10.1039/c2mb05439f)
3. Ducrot A., Le foll F., Magal P., Murakawa H., Pasquier J., Webb G.F. An in vitro cell population dynamics model incorporating cell size, quiescence, and contact inhibition. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 2011, vol. 21, iss. supp01, pp. 871–892. DOI: [10.1142/S0218202511005404](https://doi.org/10.1142/S0218202511005404)
4. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Buyanovskaya O.A., Voronina E.S., Gol'dshteyn D.V., Kuleshov N.P., Rzhabinova A.A., Chaushev I.N. Aneuploidy of stem cells isolated from human adipose tissue. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2008, vol. 146, no. 3, pp. 320–323. (English translation: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2008, vol. 146, iss. 3, pp. 344–347. DOI: [10.1007/s10517-008-0293-1](https://doi.org/10.1007/s10517-008-0293-1)).
5. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Voronina E.S., Kuleshov N.P. Methodological Guidelines for Genetic Safety Testing of Cell Transplants. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*, 2009, no. 4, pp. 183–189. (English translation: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, vol. 148, iss. 4, pp. 677–683. DOI: [10.1007/s10517-010-0793-7](https://doi.org/10.1007/s10517-010-0793-7)).
6. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K., Voronina E.S., Kuleshov N.P. Statistical Analysis of Clone Formation in Cultures of Human Stem Cells. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*, 2011, no. 2, pp. 63–66. (English translation: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, vol. 151, iss. 4, pp. 498–501. DOI: [10.1007/s10517-011-1366-0](https://doi.org/10.1007/s10517-011-1366-0)).
7. Bochkov N.P., Nikitina V.A. Cytogenetics of human stem cells. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine*, 2008, no. 3, pp. 40–47. (in Russian)
8. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Roslova T.A., Chaushev I.N., Yakushina I.I. Cellular therapy of hereditary diseases. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2008, no. 10, pp. 20–28. (in Russian)
9. Osipova E.Yu., Shamanskaya T.V., Purbueva B.B., Ustyugov A.Yu., Astrelina T.A., Yakovleva M.V., Rumyantsev S.A. Ex vivo expansion of mesenchymal stem cells in different culture conditions (the literature review and own experience). *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2010, no. 3, pp. 65–71. (in Russian)
10. Duesberg P., Mandrioli D., McCormack A., Nicholson J.M. Is carcinogenesis a form of speciation? *Cell Cycle*, 2011, no. 10, pp. 2100–2114.
11. Duesberg P., Li R., Fabarius A., Hehlmann R. Aneuploidy and Cancer: From Correlation to Causation. In: Dittmar T., Zaenker K.S., Schmidt A., eds. *Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis*. Basel, Karger, 2006, pp. 16–44. (Ser. Contributions to Microbiology; vol. 13.). DOI: [10.1159/000092963](https://doi.org/10.1159/000092963)

12. Duesberg P., Fabarius A., Hehlmann R. Aneuploidy, the Primary Cause of the Multilateral Genomic Instability of Neoplastic and Preneoplastic Cells. *IUBMB Life*, 2004, vol. 56, no. 2, pp. 65–81. DOI: [10.1080/15216540410001667902](https://doi.org/10.1080/15216540410001667902)
13. Timoshevsky V.A., Nazarenko S.A. Biological Indication of the Mutagenic Influences and Genetic Instability in Human Using Evaluation of Numerical Chromosome Aberrations. *Informatsionny Vestnik VOGiS = VOGiS Herald*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 530–539 (in Russian).
14. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K., Kuleshov N.P. Mathematical Model of Dynamics of Total Quantities of Interacting Cell's Populations. *Vestnik MGTU im. N.E. Bauman. Ser. Estestvennyye nauki = Herald of the Bauman MSTU. Ser. Natural science*, 2011, no. 1, pp. 18–24. (in Russian)
15. Vinogradova M.S. The qualitative analysis of model of functioning cooperating cellular populations. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2011, no. 11, pp. 1–20. Available at: <http://technomag.edu.ru/doc/251409.html>, accessed 07.07.2014. (in Russian)
16. Vinogradova M.S. A dynamic model of the cellular population system. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2013, no. 12, pp. 175–192. DOI: [10.7463/1213.0646463](https://doi.org/10.7463/1213.0646463) (in Russian)
17. Vinogradova M.S. Analysing Scenarios of Cell Population System Development. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2014, no. 11, pp. 607–622. DOI: [10.7463/1114.0735732](https://doi.org/10.7463/1114.0735732) (in Russian)
18. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K. Estimating the Probability of Implementation of Variants of Development of Interacting Cell's Populations]. *Vestnik MGTU im. N.E. Bauman. Ser. Estestvennyye nauki = Herald of the Bauman MSTU. Ser. Natural science*, 2011, no. 3, pp. 31–43. (in Russian)
19. Abercrombie M. Contact inhibition in tissue culture. *In Vitro*, 1970, vol. 6, no. 2, pp. 128–142. DOI: [10.1007/BF02616114](https://doi.org/10.1007/BF02616114)
20. Vinogradova M.S. Investigation of the Nonlinear Model of the Cellular Population System Development. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2014, no. 8, pp. 123–138. DOI: [10.7463/0814.0720269](https://doi.org/10.7463/0814.0720269) (in Russian)
21. Zel'ner A. *Bajesovskie metody v ekonometrii* [Bayesian methods in econometrics]. Moscow, Statistika publ., 1980. 440 p. (in Russian)
22. Volkov I.K. Identifiability conditions of mathematical models of evolutionary processes over discrete indirect measurements of the state vector. *Izvestija Rossiiskoi akademii nauk. Tehnicheskaja kibernetika = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Technical Cybernetics*, 1994, no. 6, pp. 55–72. (in Russian)
23. Vinogradova M.S. Parametrical identification of a model of cooperating cellular populations on the basis of Bayesian approach. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science*

and *Education of the Bauman MSTU*, 2012, no. 11, pp. 155–182. DOI: [10.7463/1112.0490900](https://doi.org/10.7463/1112.0490900)
(in Russian)

24. Tyurin Yu.N. *Nepametricheskie metody statistiki* [Nonparametric methods of statistics]. Moscow, Znanie publ., 1978. 64 p.
25. Tyurin Yu.N. ON the limit distribution of Kolmogorov-Smirnov statistics for a composite hypothesis *Izvestija AN SSSR. Matematika*, 1984, vol. 48, no. 6. pp. 1314–1343. (English Translation: *Mathematics of the USSR — Izvestiya*, 1985, vol. 25, no. 3, pp. 619–646 DOI: [10.1070/IM1985v025n03ABEH001311](https://doi.org/10.1070/IM1985v025n03ABEH001311)).
26. Jeffreys H. *Theory of probability*. Oxford, Clarendon Press, 1983. 459 p.
27. Albert A. *Regression, And The Moor-Penrose Pseudoinverse*. New York and London, Academic Press, 1972. 180 p. (Mathematics in Science and Engineering, vol. 94). (Russ. ed.: —authAlbert A. *Regressiia, psevdoinversiia i rekurentnoe otsenivanie*. Moscow, Nauka publ., 1977. 224 p.).
28. Gantmacher F.R. *Teorija matrirts* [The theory of matrices]. Moscow, Nauka publ., 1988. 552 p. (in Russian)
29. Bellman R. *Introduction to Matrix Analysis*. 2nd ed. Philadelphia, SIAM, 1997. 428 p. (Ser. Classics in applied mathematics; vol. 19). (Russ. ed.: *Vvedenie v teoriju matrirts*. Moscow, Nauka publ., 1969. 368 p.)