

А.Б. Данилова, Е.В. Воробейчиков, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева

ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ФАЗОВО-КОНТРАСТНОЙ МИКРОСКОПИИ Cell-IQ

ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В работе представлены результаты исследования пролиферативного потенциала опухолевых клеток человека на основе технологии долговременной фазово-контрастной микроскопии, реализованной в системе наблюдения за живыми клетками в культуре Cell-IQ (Chip-Man Technologies Ltd, Финляндия). Показано, что долговременная фазово-контрастная микроскопия позволяет получить достаточный объем данных о качественных и количественных изменениях пролиферативной активности опухолевых клеток, культивируемых в статических условиях. Моделирование периода максимальной пролиферативной активности опухолевых клеток повышает информационную эффективность и достоверность анализа образов делящихся клеток на основе технологии Cell-IQ. Получены модели экспоненциального роста различных линий опухолевых клеток, описывающие численные и динамические изменения их пролиферативного потенциала. Результаты моделирования максимальной пролиферативной активности клеток солидных опухолей могут быть использованы для построения системы оценки индивидуальной чувствительности клеток к противоопухолевым препаратам *in vitro*.

Ключевые слова: фазово-контрастная микроскопия, культуры опухолевых клеток, пролиферативная активность, моделирование

В настоящее время метод культивирования клеток человека широко применяется в самых разнообразных сферах науки и практики. Актуальность этого метода обусловлена возможностью получать неограниченное количество клеток для научных и клинических исследований, в том числе неосуществимых *in vivo*; изучать специализированные свойства клеток в строго контролируемых условиях окружающей среды вне коррелятивных влияний целостного организма; проводить исследования на идентичном материале, что важно для выработки стандартных подходов к решению ряда проблем в биологии и медицине [6].

Попытки культивирования клеток солидных опухолей *in vitro* предпринимались уже с начала 20 века. Исследования закономерностей формирования злокачественного фенотипа и механизмов развития опухолей с использованием клеточных моделей были продиктованы необходимостью поиска оптимальных методов лечения злокачественных новообразований. В процессе получения клеточных линий различных опухолей была выявлена интересная особенность: опухоли, из которых были получены хорошо пролиферирующие клеточные линии, клинически проявляли «агрессивное» поведение — практически у всех больных в дальнейшем наблюдали прогрессирование заболевания и развитие отдаленных метастазов, что дало возможность прийти к выводу, что биологически более агрессивные опухолевые клетки лучше адаптируются к росту вне организма и демонстрируют высокий пролиферативный потенциал [8].

Современные технологии микроскопирования культивируемых опухолевых клеток позволяют детализировать их морфологические и функциональные изменения, метаболические и пролиферативные свойства. Примером использования такого подхода является клеточный анализатор Cell-IQ, производства компании «Chip-Man Technologies Ltd», Финляндия. В этом приборе реализована технология долговременной фазово-контрастной микроскопии и система анализа образов пролиферирующих клеток в режиме реального времени. На основе анализа интенсивности пролиферации культивируемых опухолевых клеток возможно создание моделей для определения индивидуальной чувствительности к противоопухолевым препаратам [5, 11]. Однако решение подобных задач требует построения математических моделей, корректно описывающих численные изменения популяции малигнизированных клеток при культивировании *in vitro*.

Поэтому целью настоящего исследования явилось моделирование фазы максимальной пролиферативной активности клеток различных солидных опухолей человека, культивируемых в статических условиях в камере клеточного анализатора Cell-IQ.

Материалы и методы

В работе анализировали пролиферативную активность клеточных культур солидных опухолей человека: меланома кожи № 519, 226, 694, 515; рак почки № 291; саркома мягких тканей (лейомиосаркома) № 699 и рак молочной железы № 731. Опухолевые клетки были получены из операционного материала пациентов, проходивших лечение в ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

После механической дезагрегации образцов опухоли выделенные клетки высевали в пластиковые флаконы (Sarstedt, Германия), помещали в CO₂-инкубатор «Heracel» (Termo Electron LTD GmbH, Германия), непрерывно культивировали и пересеивали по методу Frechney [9], используя питательную среду DMEM/F12 (Биолот, Россия), содержащую 20% сыворотки эмбрионов коров (Биолот, Россия), инсулин, трансферрин, селен и гентамицин (Invitrogen, США). При достижении монослоя на разных пассажах клетки снимали с помощью раствора трипсина-версена (Биолот, Россия) и высевали в 12-луночные пластиковые планшеты (ThermoFischer Scientific Nunc, Дания) в количестве 50 тыс. клеток на лунку.

Наблюдение за пролиферативной активностью опухолевых клеток проводили с помощью автоматического клеточного анализатора Cell-IQ (Chip-Man Technologies Ltd, Финляндия) методом фазового контраста в течение 72 часов. Для количественной оценки общего числа живых опухолевых клеток создавали специальный протокол на основе библиотеки различных типов клеточных образцов, который использовали для качественного и количественного анализа изображений делящихся клеток в режиме реального времени.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов корреляционного и регрессионного анализа [2].

Результаты и обсуждение

Полученные культуры опухолевых клеток проявляли значительную вариабельность в морфологии, типе роста и пролиферативной активности (рис. 1). При оценке изменений численности изучаемых клеток различной гистотипической принадлежности (N), культивируемых в камере клеточного анализатора Cell-IQ, полагали, что их максимальная пролиферативная активность происходит в экспоненциальной фазе роста и может быть представлена дифференциальным уравнением:

$$\frac{dN}{dt} = K \times N \quad (1),$$

где: $\frac{dN}{dt}$ — изменение численности клеток в единицу времени; N — численность опухолевых клеток определенного вида; K — коэффициент пропорциональности или интенсивности изменений численности клеток.

Решение уравнения (1) приводит к экспоненциальной функции, описывающей изменение численности клеток (N) в виде:

$$N(t) = N_0 \times \exp(K \times t) \quad (2),$$

где: N_0 — исходное число опухолевых клеток в начальный момент культивирования ($t=0$);

t — время продолжительности экспоненциальной фазы роста, час. Обычно, в условиях *in vitro* модели (2) корректно описывают начальную фазу роста клеток и их максимальную пролиферативную активность при отсутствии каких-либо лимитирующих факторов [1, 4, 12].

Одним из путей определения значений коэффициентов (N_0) и (K) для выражения (2) является построение статистических регрессионных моделей. Модели этого класса базируются на вычислении достоверных корреляций между переменными (N) и значениями (t), а также на идентификации параметров моделей за счет минимизации суммы квадратов отклонений теоретической линии экспоненты от экспериментальных данных для всех точек измерений.

В табл. 1 представлены оценки корреляционной связи между общим числом опухолевых клеток (N) различных линий и продолжительностью их экспоненциального роста (t). Расчеты показывают, что коэффициенты корреляции (r) между показателями (N) и (t) имеют достаточно высокие положительные значения (0,974–0,996), которые достоверны на уровне $p < 0,01$. Эти результаты свидетельствуют о функциональной зависимости между ними и увеличении численности пролиферирующих клеток в период экспоненциального роста.

Изученные культуры опухолевых клеток имеют различную продолжительность экспоненциальной фазы роста. Так, значения параметра (t) при культивировании клеток саркомы № 699 составляет 47 ч, при культивировании клеток рака почки № 291 — 40,05 ч, клеток рака молочной железы — 60,14 ч, клеток меланомы кожи № 515 — 71,3 ч. Величина этого параметра для клеточных линий одного вида также имеет различные значения: для клеток меланомы кожи № 519 — 44,0 ч; № 226 — 36,0 ч; № 694 — 72,0 ч. Однако, общее число клеток в конце экспоненциальной фазы роста увеличивается для рака молочной железы № 731, лейомиосаркомы № 699 и рака почки № 291 только в 1,5–2,2 раза, а для культур клеток меланомы кожи № 694, № 515, № 519, № 226 — в 2,6–3,1 раза, соответственно. Это означает, что опухолевые клетки в фазе экспоненциального роста обладают различным потенциалом пролиферативной активности, который целесообразно учитывать при оценках гетерогенности популяций клеток, характеристике их метаболизма, определения спектра чувствительности к противоопухолевым препаратам *in vitro* и т.д.

Наличие достоверных корреляционных связей между переменными (N) и значениями величины (t) дает возможность идентифицировать параметры модели (2). В табл. 2 представлены статистические параметры выражения (2) для

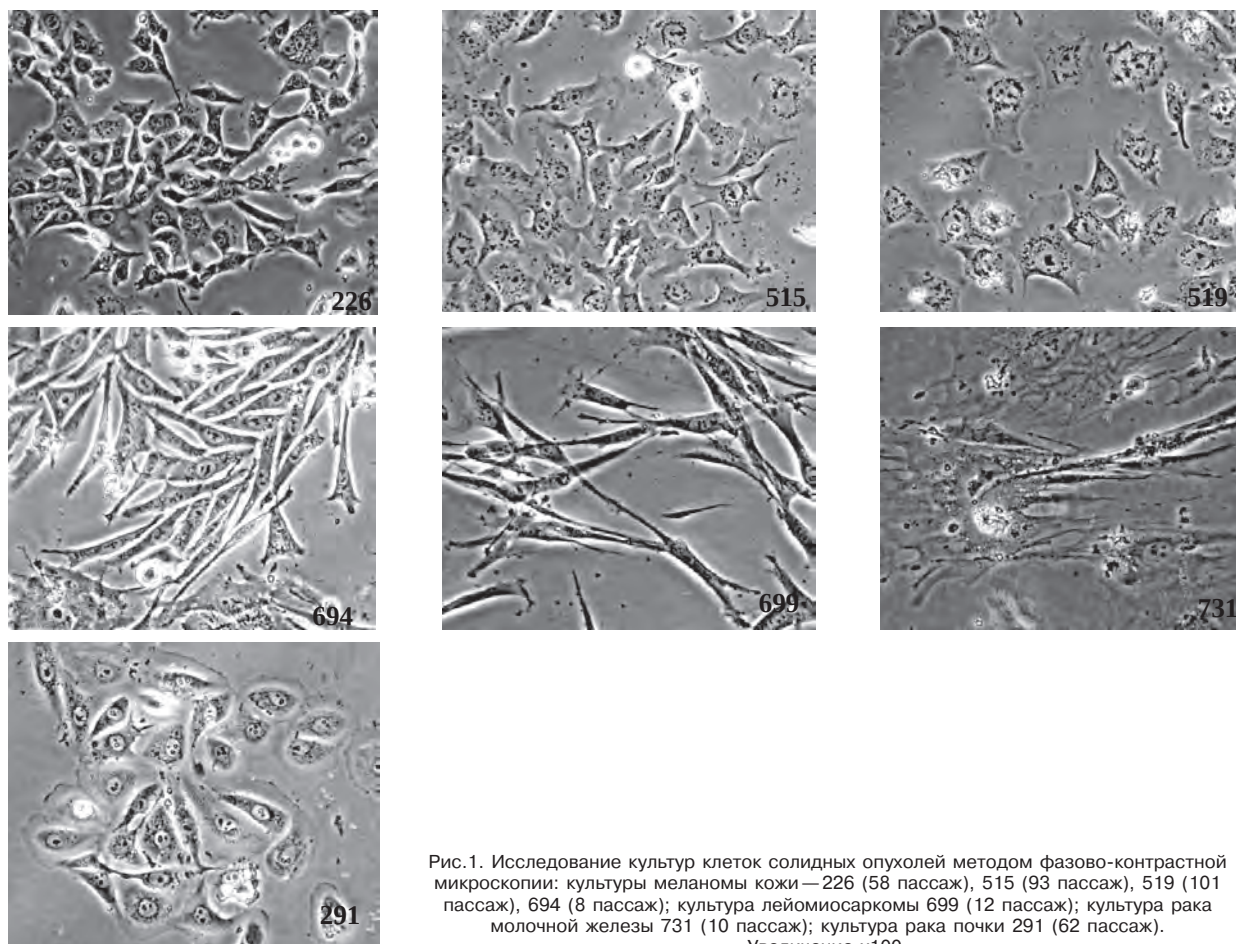


Рис.1. Исследование культур клеток солидных опухолей методом фазово-контрастной микроскопии: культуры меланомы кожи — 226 (58 пассаж), 515 (93 пассаж), 519 (101 пассаж), 694 (8 пассаж); культура лейомиосаркомы 699 (12 пассаж); культура рака молочной железы 731 (10 пассаж); культура рака почки 291 (62 пассаж). Увеличение $\times 100$.

Таблица 1. Значения корреляционной связи между общим числом опухолевых клеток различных линий (N), культивируемых в камере прибора Cell-IQ, и продолжительностью экспоненциальной фазы роста (t)

Название линий опухолевых клеток	Показатели корреляции			Параметры корреляции Коэффициент корреля- ции (r); уровень значимости (p) число наблюдений (n)
	Общее число опухолевых клеток		Продолжительность экспоненциальной фазы роста, (t, ч)	
	No/пз, (M ± σ)	Nmax/пз, (M ± σ)		
Меланома № 519	170,50 ± 17,46	493,12 ± 72,52	44,00	0,988**; 0,000; 881
Меланома № 226	169,20 ± 24,93	517,00 ± 51,44	36,00	0,996**; 0,000; 721
Меланома № 694	148,20 ± 19,30	388,70 ± 53,32	72,00	0,988**; 0,000; 928
Меланома № 515	130,20 ± 15,72	352,00 ± 47,07	71,30	0,988**; 0,000; 1428
Рак почки № 291	114,86 ± 14,29	248,57 ± 11,66	40,05	0,990**; 0,000; 727
Лейомиосаркома № 699	135,80 ± 14,97	236,00 ± 18,25	47,04	0,985**; 0,000; 867
Рак молочной железы № 731	148,80 ± 15,16	222,20 ± 38,24	60,14	0,974**; 0,000; 144

Примечание: ** Корреляция значима на уровне $p < 0,01$ (2-сторон.); пз — поле зрения; N_0 — исходное число клеток при $t = 0$, ч; $N_{\max}$ — максимальное число клеток в конце экспоненциальной фазы роста; M — среднее значение общего числа клеток; σ — стандартное отклонение.

исследованных линий опухолевых клеток. Анализ коэффициентов (N_0) и (K) на основе оценки критерия (T) и уровня значимости (p) показывает весьма высокий уровень их статистической значимости ($p < 0,01$). Это позволяет использовать значения коэффициентов (N_0) и (K) для построения соответствующих функциональ-

ных зависимостей, описывающих количественные изменения общего числа опухолевых клеток (N) в поле зрения (пз) клеточного анализатора Cell-IQ за время экспоненциального роста (t) в виде:

$$N(t)_{(M \text{ №} 519)} = 170,75 \times \exp(0,025 \times t) \quad (3);$$

$$N(t)_{(M \text{ №} 226)} = 195,49 \times \exp(0,028 \times t) \quad (4);$$

Таблица 2. Статистические характеристики экспоненциальных моделей, описывающих *in vitro* изменения общего числа опухолевых клеток (N) за время их экспоненциальной фазы роста (t)

Название линий опухолевых клеток	Обозначения параметра модели	Коэффициенты модели, $M \pm m$	Критерий (T)	Уровень значимости (p)	Критерий Фишера (F); Уровень значимости (p); Коэффициент детерминации (R ²)
меланома № 519	N0	170,75 ± 0,23	727,44	0,000 (<0,01)	212304,67; 0,000 (<0,01); 99,59
	K	0,025 ± 0,00005	460,76	0,000 (<0,01)	
меланома № 226	N0	195,49 ± 0,61	321,95	0,000 (<0,01)	35115,07; 0,000 (<0,01); 97,99
	K	0,028 ± 0,0002	187,39	0,000 (<0,01)	
меланома № 694	N0	152,53 ± 0,24	635,34	0,000 (<0,01)	128503,94; 0,000 (<0,01); 99,28
	K	0,013 ± 0,00004	358,47	0,000 (<0,01)	
меланома № 515	N0	149,38 ± 0,33	462,94	0,000 (<0,01)	57431,54; 0,000 (<0,01); 97,58
	K	0,013 ± 0,002	239,65	0,000 (<0,01)	
рак почки № 291	N0	116,55 ± 0,27	431,27	0,000 (<0,01)	42459,05; 0,000 (<0,01); 98,32
	K	0,019 ± 0,0001	206,06	0,000 (<0,01)	
лейомиоаркома № 699	N0	121,74 ± 0,26	476,89	0,000 (<0,01)	38129,06; 0,000 (<0,01); 97,78
	K	0,014 ± 0,0001	195,27	0,000 (<0,01)	
рак молочной железы № 731	N0	156,18 ± 0,70	231,12	0,000 (<0,01)	2395,80; 0,000 (<0,01); 94,40
	K	0,006 ± 0,0001	48,95	0,000 (<0,01)	

Примечание: N0 — константа, характеризующая исходные средние значения общего числа опухолевых клеток (N) в поле зрения клеточного анализатора Cell-IQ в начале экспоненциального роста ($t = 0$, ч); K — коэффициент, характеризующий эффект увеличения общего числа опухолевых клеток (N) в поле зрения клеточного анализатора Cell-IQ в период экспоненциального роста ($t \neq 0$, ч); $M \pm m$ — среднее значение коэффициента и его ошибка.

$$N(t)_{(M \text{ №694})} = 152,53 \times \exp(0,013 \times t) \quad (5);$$

$$N(t)_{(M \text{ №515})} = 149,38 \times \exp(0,013 \times t) \quad (6);$$

$$N(t)_{(RC \text{ №291})} = 116,55 \times \exp(0,019 \times t) \quad (7);$$

$$N(t)_{(S \text{ №699})} = 121,74 \times \exp(0,014 \times t) \quad (8);$$

$$N(t)_{(BC \text{ №731})} = 156,18 \times \exp(0,006 \times t) \quad (9).$$

Полученные значения критерия (F), уровни их значимости ($p < 0,01$), коэффициенты детерминации (R^2) демонстрируют статистическую достоверность и высокую информационную способность моделей (3–9). Графическая интерпретация выражений (3–9) на рис. 2 и 3 показывают, что максимальные изменения величины (N) наблюдаются у клеток меланомы кожи № 226, 519 при значениях $K=0,028$ – $0,025$, средние изменения величины (N) отмечаются у клеток меланомы кожи № 694, 515 при значениях $K=0,013$; рака почки № 291 при значениях $K=0,019$; лейомиосаркомы № 699 при значениях $K=0,014$, а минимальные изменения указанной величины отмечаются у клеток рака молочной железы № 731 при значениях $K=0,006$. Это означает, что наряду с различным временем продолжительности экспоненциальной фазы роста клеток (t), значения коэффициента (K) можно рассматривать в качестве дополнительной характеристики пролиферативной активности опухолевых клеток в условиях *in vitro*.

Увеличение положительных значений коэффициента $K > 0$ приводит к повышению числа пролиферирующих клеток (N), при $K=0$ и $t \rightarrow \infty$ чис-

ло пролиферирующих клеток остается без изменений или $N(t)=N_0$, при $K < 0$ или увеличении отрицательных значений коэффициента число (N) будет экспоненциально уменьшаться, и в предельном случае мы получим: $N(t)=N_0 \times \exp(-K \times t)$ (10). Следовательно, при известных значениях коэффициента (K), продолжительности экспоненциального роста (t) и параметра (N_0) решение (2) и (10) дает возможность получить широкий спектр количественных изменений величины (N) соответствующей направленности и выраженности.

Наличие зависимостей (3–9) изменений общего числа опухолевых клеток (N) от времени экспоненциального роста (t) позволяет оценить интенсивность или скорость пролиферативной активности клеток (V_N) в виде:

$$\frac{dN}{dt} \equiv V_{(N)} = N_0 \times K \times \exp(K \times t) \quad (11),$$

где: $V_{(N)}$ — скорость изменений пролиферативной активности клеток за единицу времени. Решение (11) приводит к значениям изменений параметра $V_{(N)}$ за время (t) для случаев (3–9):

$$V_{(N)}_{(M \text{ №519})} = 4,27 \times \exp(0,025 \times t) \quad (12);$$

$$V_{(N)}_{(M \text{ №226})} = 5,47 \times \exp(0,028 \times t) \quad (13);$$

$$V_{(N)}_{(M \text{ №694})} = 1,98 \times \exp(0,013 \times t) \quad (14);$$

$$V_{(N)}_{(M \text{ №515})} = 1,94 \times \exp(0,013 \times t) \quad (15);$$

$$V_{(N)}_{(RC \text{ №291})} = 2,21 \times \exp(0,019 \times t) \quad (16);$$

$$V_{(N)}_{(S \text{ №699})} = 1,70 \times \exp(0,014 \times t) \quad (17);$$

$$V_{(N)}_{(BC \text{ №731})} = 0,94 \times \exp(0,006 \times t) \quad (18).$$

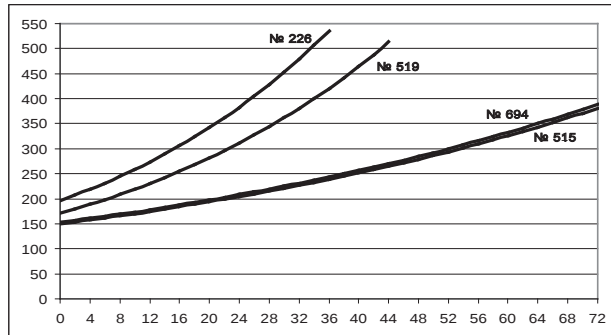


Рис.2. Зависимости изменений общего числа различных линий клеток меланомы кожи (N) в поле зрения (пз) клеточного анализатора Cell-IQ от продолжительности экспоненциальной фазы роста (t). Ось абсцисс: продолжительность экспоненциальной фазы роста, t , ч. Ось ординат: общее число клеток в поле зрения, N /пз.

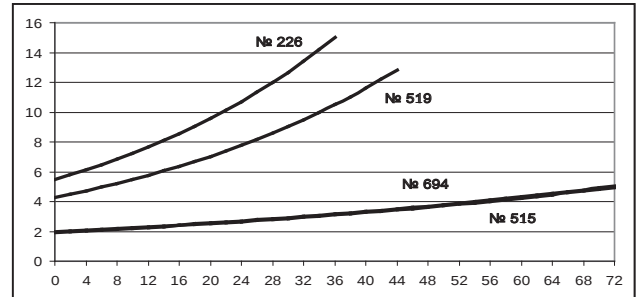


Рис.4. Интенсивность изменений общего числа линий клеток меланомы (V_N) в поле зрения (пз) клеточного анализатора Cell-IQ в период экспоненциальной фазы роста (t). Ось абсцисс: продолжительность экспоненциальной фазы роста, t , ч. Ось ординат: интенсивность изменений общего числа клеток в поле зрения, V_N , кл./ч.

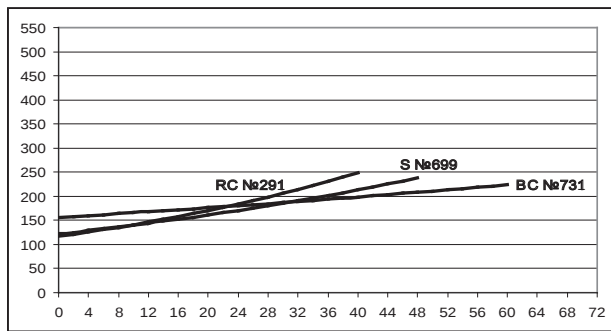


Рис.3. Зависимости изменений общего числа клеток (N) рака почки (RC №291), лейомиосаркомы (S №699) и рака молочной железы (BC №731) в поле зрения (пз) клеточного анализатора Cell-IQ от продолжительности экспоненциальной фазы роста (t). Ось абсцисс: продолжительность экспоненциальной фазы роста, t , ч. Ось ординат: общее число клеток в поле зрения, N /пз.

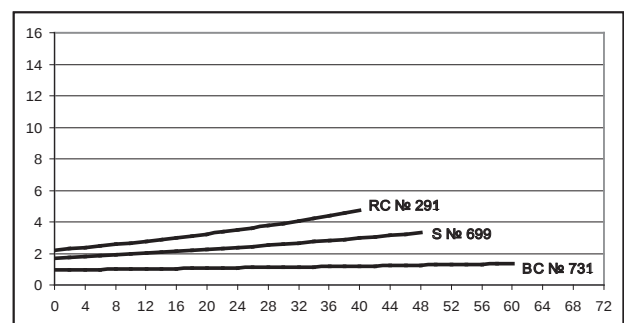


Рис.5. Интенсивность изменений общего числа клеток (V_N) рака почки (RC № 291), лейомиосаркомы (S № 699) и рака молочной железы (BC № 731) в поле зрения (пз) клеточного анализатора Cell-IQ в период экспоненциальной фазы роста (t). Ось абсцисс: продолжительность экспоненциальной фазы роста, t , ч. Ось ординат: интенсивность изменений общего числа клеток в поле зрения, V_N , кл./ч.

На рис. 4 и 5 представлена графическая интерпретация выражений (12–18). Результаты расчетов показывают, что высокая скорость изменений пролиферативной активности (V_N кл./ч) регистрируется только у клеток меланомы № 519 (4,27–12,83) и № 226 (5,47–14,98) и свидетельствует о наличии быстрой динамики увеличения числа клеток за время экспоненциального роста. Культуры меланомы кожи № 694 и 515 имеют длительный интервал времени экспоненциального роста, но умеренная скорость изменений их пролиферативной активности (1,98–5,04) и (1,94–4,95), соответственно, показывает умеренную динамику увеличения численности клеток. Незначительная интенсивность изменений величины (V_N) наблюдается и у клеток рака почки № 291 (2,21–4,71), что также демонстрирует умеренную динамику повышения числа пролиферирующих клеток. Низкая скорость изменений пролиферативной активности отмечается у клеток лейомиосаркомы № 699 (1,70–3,33) и клеток рака молочной железы № 731 (0,94–1,35), что свидетельствует о наличии медленной динамики

повышения численности данного вида опухолевых клеток. Следовательно, количественные изменения величины (V_N) целесообразно использовать для характеристики быстрой, умеренной и медленной динамики пролиферативной активности опухолевых клеток, находящихся в фазе экспоненциального роста.

Результаты проведенных исследований показывают, что для моделирования пролиферативной активности опухолевых клеток *in vitro* могут быть использованы экспоненциальные зависимости, корректно описывающие количественные изменения численности клеток (N) от времени (t). Это не вызывает противоречий с методологическими и аналитическими подходами, применяемыми для построения моделей кинетического роста популяций живых биологических объектов при отсутствии лимитирующих факторов [3, 7, 10]. Однако, в случае влияния таких факторов на пролиферативную активность опухолевых клеток, полученные модели экспоненциального роста клеток потребуют дополнительной детализации. Например, воз-

действие на клетки какого-либо лекарственного препарата приведет к поиску соответствующих констант как для детерминированных, так и вероятностно-статистических моделей, описывающих снижение их пролиферативного потенциала. В дальнейшем это позволит корректно подойти к оценке корреляционной связи чувствительности опухолевых клеток к противоопухолевым препаратам в условиях *in vitro* и *in vivo*, что представляется актуальным для построения системы подбора химиопрепаратов для персонализированной терапии онкологических больных.

Выводы

1. Моделирование периода максимальной пролиферативной активности опухолевых клеток на основе технологии продолжительной фазово-контрастной микроскопии Cell-IQ в режиме реального времени повышает информационную объективность анализа их пролиферативного потенциала.

2. Полученные математические модели позволяют достоверно оценить количественные изменения пролиферативной активности опухолевых клеток (N) в период экспоненциального роста (t), а также динамику этих изменений (V_N) при отсутствии лимитирующих факторов.

3. Оценка предельных случаев пролиферативного потенциала опухолевых клеток в виде выражений: $N(t)=N_0 \times \exp(K \times t)$ и $N(t)=N_0 \times \exp(-K \times t)$ позволяет получить первичную информацию о спектре возможных изменений их пролиферативной активности и воздействии на клетки противоопухолевых препаратов в условиях *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ю.А., Котин В.В. Кинетические модели роста на разных биологических уровнях развития // Журнал физической химии. — 2010. -Т. 84. — № 10. — С. 1964–1979.
2. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии / Под ред. Ю.М. Комарова. — Теоретическая статистика. — Т. 1. — М., 2000. — 412 с.
3. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии // Изд-во РХД. — М-Ижевск, 2011 — 560 с.
4. Araujo R. P., McElwain D. L. S. A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling // Bull. Math. Biology. — 2004. — Vol. 66. — P. 1039–1091.
5. Baguley B.C., Hicks K.O., Wilson W.R. Tumor cell culture as in drug development // Anticancer drug development. — 2002, Academic Press. — P. 269-284.

6. Cree J.A. Cancer cell culture. Methods and protocols / second edition. — 2011, Humana press, N.-Y., London. — 458 p.
7. Daukste L., Basse B., Baguley B.C., Wall D.J. Mathematical determination of cell population doubling times for multiple cell lines // Bull. Math. Biol. — 2012. — Vol. 74 (10). — P. 2510-2534.
8. Ebert T., Bander N.H., Finstad C.L., Ramsawak R.D. et al. Establishment and characterization of human renal cancer and normal kidney cell lines // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — № 1. — P. 5531-5536.
9. Freshney R.I. Culture of animal cells: A manual of basic technique. — N.-Y.-Chichester: Wiley&Sons, publ. — 2000. — 577 p.
10. Komarova N.L. Spatial stochastic models of cancer: fitness, migration, invasion // Math. Biosci Eng. — 2013. — Vol. 10 (3). — P.761-775.
11. Lovitt C.J., Shelper T.B., Avery V.M. Advanced Cell Culture Techniques for Cancer Drug Discovery // Biology (Basel). — 2014. — Vol. 3 (2). — P.345–367.
12. Rubin A., Rizinchenko G. Mathematical Biophysics // Springer, 2014. — Vol. XV. — 273 p.

Поступила в редакцию 04.09.2014 г.

A.B. Danilova, E.V. Vorobeychikov, I.A. Baldueva, T.L. Nekhaeva

The evaluation of proliferative activity of tumor cells based on the technology of long-term phase-contrast microscopy technology CELL-IQ

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

This work presents results of long-term phase-contrast microscopy research of proliferative potential of tumor cell lines utilizing live-cell imaging technology Cell-IQ (Chip-Man Technologies Ltd, Finland). It was found that the machine vision technology allowed to obtain sufficient body of evidence about high-quality and quantitative changes of proliferative activity of the tumor cells cultivated in static conditions. The present study demonstrates that modeling of time interval of maximum proliferative activity of tumors cells increases information efficacy and reliability of the analysis of dividing cell patterns using Cell-IQ technology. The models of exponential growth of various tumor cell lines, describing their quantitative and dynamic changes of expansion potential have been received. Modeling of maximum tumor cells proliferative activity can be applied for development of test-system of individual cell sensitivity to anticancer drugs *in vitro*.

Key words: phase-contrast microscopy, live-cell imaging, proliferative activity, tumor cells, modeling