



Оригинальная статья

Оценка нелинейной динамики поврежденности клеточных структур как перспективный метод персонализированной онкодиагностики

Наймарк О.Б.¹ • Никитюк А.С.¹ • Небогатиков В.О.² • Гришко В.В.²

Актуальность. Модуляционная интерференционная микроскопия – одна из перспективных технологий для проведения ранней персонализированной диагностики онкологических заболеваний, поскольку позволяет в режиме реального времени получать изображение живых функционирующих клеток с нанометровым разрешением, а также проводить оценку пространственно-временной динамики их субклеточных структур. **Цель** – выявить маркеры злокачественной трансформации клеток на основе многомасштабного пространственно-временного анализа данных лазерной интерферометрии *in situ* регистрации динамики субклеточных структур. **Материал и методы.** Материалом служили клеточные линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 и эпителиальных клеток почки человека HEK 293, предоставленные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва). Измерения динамики флуктуаций фазовой толщины живых клеток проводили с помощью лазерного модуляционного интерференционного микроскопа MIM-340 (АО «ПО «УОМЗ», Россия). Для оценки полученных

данных использовали алгоритм мультифрактального анализа флуктуаций с исключенным трендом (MF-DFA). **Результаты.** При сравнении спектров скейлинговых экспонент и соответствующих им спектров сингулярностей флуктуаций минимального и максимального диаметров фазовых изображений эпителиальных клеток почки культуры HEK 293 и клеток аденокарциномы молочной железы культуры MCF-7 установлено, что динамика раковых клеток обладает ярко выраженными свойствами монофрактала: линейная зависимость скейлинговых экспонент τ от действительного параметра q и «точечный» спектр сингулярностей (ширина спектра не превышает значения 0,1). Динамика нормальных клеток демонстрирует мультифрактальные свойства: нелинейная зависимость $\tau(q)$ и колоколообразный спектр сингулярностей (ширина спектра больше значения 0,1). **Заключение.** Предложен новый подход к оценке поврежденности субклеточных структур в процессе онкогенеза на основе анализа динамики флуктуаций фазовой толщины живых клеток в реальном времени. Объективными критериями злокачественного перерождения являются признаки

монофрактальности. Полученные результаты в дальнейшем могут оказаться перспективными в качестве ранних диагностических маркеров злокачественной трансформации (повреждения) клеток и определения чувствительности/устойчивости клеток опухоли конкретного пациента к противоопухолевым препаратам.

Ключевые слова: лазерная интерференционная микроскопия, клетки аденокарциномы молочной железы MCF-7, эпителиальные клетки почки человека HEK 293, пространственно-временные инварианты, поврежденность раковых клеток

Для цитирования: Наймарк О.Б., Никитюк А.С., Небогатиков В.О., Гришко В.В. Оценка нелинейной динамики поврежденности клеточных структур как перспективный метод персонализированной онкодиагностики. Альманах клинической медицины. 2018;46(8):742–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-8-742-747.

Поступила 31.05.2018;
принята к публикации 29.11.2018

Важным аспектом трансляционных исследований в онкологии признан поиск молекулярно-биологических маркеров злокачественных новообразований для оптимизации процесса профилактики, диагностики, лечения и прогнозирования исходов заболевания. Решение проблемы лежит в реализации междисциплинарного подхода, позволяющего эффективно трансформировать фундаментальные исследования в практические технологии клинической медицины. Новые возможности для проведения ранней персонализированной онкодиагностики открывает использование инновационных технических решений сверхразрешающей визуализации и количественной оценки

особенностей механобиологического состояния клеточных структур в условиях физиологической нормы и/или патологического повреждения (англ. cell damage, tissue damage).

К таким перспективным технологиям можно отнести модуляционную интерференционную микроскопию. С ее помощью можно в режиме реального времени получать изображение живых функционирующих клеток с нанометровым разрешением, а также проводить оценку пространственно-временной динамики флуктуаций «фазовых толщин» их субклеточных структур [1–4].

Цель настоящей работы – поиск новых маркеров злокачественной трансформации клеток на



основе многомасштабного пространственно-временного анализа данных лазерной интерферометрии *in situ* регистрации динамики субклеточных структур.

Материал и методы

Материалом для исследования служили клеточные линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 и эпителиальных клеток почки человека НЕК 293, предоставленные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Клетки культивировали в 25 мл флаконах с модифицированной по способу Дулбекко средой Игла (DMEM), 10% фетальной бычьей сывороткой, 2 миллимоль L-глутамином и 1% гентамицином при температуре 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% содержанием CO₂. Жизнеспособность клеток оценивали микроскопическим методом с трипановым синим (Serva, США).

Для проведения измерений клетки MCF-7 и НЕК 293 в концентрации 10⁵ кл/мл высевали в чашки Петри на покровные стекла и выдерживали 24 часа для их закрепления. Затем покровные стекла прижимали к кремниевой подложке с отражающей поверхностью и заранее нанесенной силиконовой смазкой Molykote 111 с целью получения плоской микрикамеры. Всего было исследовано 15 клеток культуры MCF-7 и 18 клеток культуры НЕК 293.

Измерения фазовой толщины живых клеток проводили на базе лаборатории биологически активных соединений Института технической химии УрО РАН с помощью лазерного модуляционного интерференционного микроскопа МММ-340 (АО «ПО «УОМЗ», Россия). В качестве источника когерентного излучения использовали полупроводниковый лазер с длиной волны 655 нм. Фазовые изображения (топограммы) исследуемых цитообъектов были получены с помощью объектива с 20-кратным увеличением. Вертикальное и поперечное разрешение составило 0,3 и 100 нм соответственно. Локальные фазовые сдвиги определяли трехшаговым методом [5]. После измерений выполняли предварительную обработку топограмм: удаляли линейный наклон, обусловленный температурным дрейфом, и фоновый шум. Частота записи изображений составляла 3 Гц.

Для исследования динамических данных в топограммах живых клеток, полученных методом модуляционной интерференционной микроскопии, выделяли диаметры (минимальный

и максимальный) и использовали алгоритм мультифрактального анализа флуктуаций с исключенным трендом (MF-DFA) [6–8].

На первом шаге алгоритма вычисляли кумулятивную сумму от исходной функции $x(i)$:

$$u(j) = \sum_{i=1}^j (x(i) - \bar{x}), \quad (1)$$

где $u(j)$ – кумулятивная сумма флуктуаций максимального ($\text{diameter}_{\text{max}}$) или минимального ($\text{diameter}_{\text{min}}$) диаметров клеток, j – количество клеток, $x(i)$ – среднее значение флуктуаций диаметров отдельной клетки (i), \bar{x} – среднее значение флуктуаций диаметров проанализированных клеток.

Далее массив значений $u(j)$ разбивали на $N_s = N/s$ интервалов длиной s каждый, которые обозначали как $u_v(k) = u(l+k)$, где $1 \leq k \leq s$, $l = (v-1)s$, $1 \leq v \leq N_s$. Для всех интервалов вычисляли локальный наклон (линейный тренд $y_v(k) = ak + b$) и определяли среднеквадратичные отклонения ($F^2(v, s)$):

$$F^2(v, s) = \frac{1}{s} \sum_{k=1}^s (u_v(k) - y_v(k))^2, \quad (2)$$

которые, в свою очередь, усредняли по всем интервалам:

$$[F(s)]^2 = \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} F^2(v, s). \quad (3)$$

Для определения мультифрактального спектра строили флуктуационные функции для различных значений q :

$$F_q(s) = \begin{cases} \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} [F^2(v, s)]^{q/2} \right\}^{1/q}, & q \neq 0 \\ \text{Exp} \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \text{Ln} [F^2(v, s)] \right\}, & q = 0 \end{cases} \quad (4)$$

В выражении (4) q является степенью, отражающей влияние вклада крупномасштабных (при $q > 0$) и мелкомасштабных флуктуаций (при $q < 0$). По полученным флуктуационным функциям $F_q(s)$, где s играет роль масштаба, в диапазоне масштабов $s_{\text{min}} \leq s \leq s_{\text{max}}$, на котором справедлива степенная зависимость $F_q(s): s^{h(q)}$, строили обобщенные показатели Гельдера $h(q)$. И по ним вычисляли спектр скейлинговых экспонент $\tau(q)$:

$$\tau(q) = qh(q) - 1. \quad (5)$$

На заключительном шаге алгоритма с использованием преобразования Лежандра определяли мультифрактальный спектр $f(a)$:

Наймарк Олег Борисович – д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий лабораторией физических основ прочности¹

✉ 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (919) 496 15 02.
E-mail: naimark@icmm.ru

Никитюк Александр Сергеевич – мл. науч. сотр. лаборатории физических основ прочности¹

Небогатиков Владимир Олегович – канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаборатории биологически активных соединений²

Гришко Виктория Викторовна – канд. хим. наук, доцент, заведующая лабораторией биологически активных соединений²

¹ «Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук» – филиал ФГБН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»; 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1, Российская Федерация

² «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал ФГБН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»; 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3, Российская Федерация

$$\begin{cases} \alpha = \frac{d\tau}{dq} \\ f(\alpha) = q\alpha - \tau(q) \end{cases} \quad (6)$$

Если спектр содержит одинаковые значения $f(a)$, то это означает, что анализируемый сигнал обладает монофрактальными свойствами, в противном случае – мультифрактальными. Ширина спектра $|a(q=-\infty) - a(q=+\infty)|$ определяет степень мультифрактальности, а характерные значения функции спектра сингулярностей $f(a)$ и ее производной при различных положительных значениях $q=0, 1, 2$ и т.д. характеризуют фрактальные размерности.

Результаты обработки оригинальных данных динамики флуктуаций фазовых толщин нормальных и раковых клеток легли в основу дискриминации пространственно-временных инвариантов при оценке структурно-функциональных изменений клеток, ассоциированных с их поврежденностью в процессе иммортализации.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены типичные фазовые изображения эпителиальной клетки почки культуры НЕК 293 (см. рис. 1А) и клетки аденокарциномы

молочной железы культуры MCF-7 (см. рис. 1Б) в псевдоцвете в зависимости от фазовой толщины их субклеточных структур. Четко визуализируются границы живых функционирующих клеток, тонкий слой цитоплазмы, ядра и ядрышки, что позволяет в процессе динамического наблюдения с высокой точностью оценивать изменение их формы, размеров, плотности и т.д.

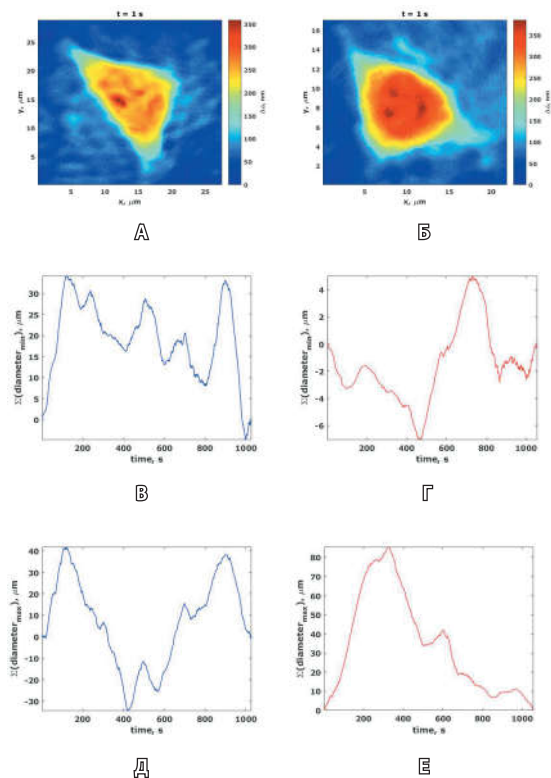
Кумулятивные суммы флуктуаций минимального и максимального диаметров фазовых изображений совокупности цитообъектов анализируемых клеточных линий (см. рис. 1В, Г, Д, Е) рассчитывали согласно соотношению (1).

Промежуточные и итоговый результаты мультифрактального анализа флуктуаций с исключенным трендом приведены на рис. 2. Флуктуационные функции рассчитывали по соотношению (4) при $q=-2...2$. Для определения спектра скейлинговых экспонент сначала вычисляли показатели Гёльдера, а затем применяли соотношение (5). Применив преобразование Лежандра (6), находили спектры сингулярностей анализируемых данных.

Сравнивая полученные спектры скейлинговых экспонент и соответствующие им спектры сингулярностей флуктуаций минимального и максимального диаметров фазовых изображений эпителиальных клеток почки культуры НЕК 293 и клеток аденокарциномы молочной железы культуры MCF-7, можно сделать вывод, что динамика раковых клеток обладает ярко выраженными свойствами монофрактала, в то время как динамика нормальной клетки демонстрирует мультифрактальные свойства. Монофракталу соответствуют линейная зависимость скейлинговых экспонент от действительного параметра q и «точечный» спектр сингулярностей (ширина спектра не превышает значения 0,1). Мультифракталу, напротив, соответствуют нелинейная зависимость $\tau(q)$ и колоколообразный спектр сингулярностей (ширина спектра больше значения 0,1).

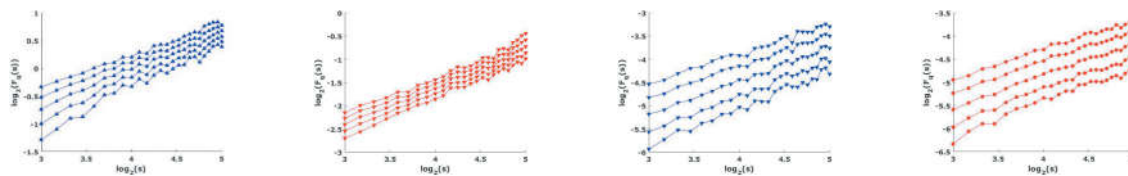
Достоверность результатов обработки и выводов об объективности критериев злокачественного перерождения подтверждается данными о ширине спектров, характеризующих мульти- и монофрактальную динамику флуктуаций минимального и максимального диаметров фазовых изображений для здоровых и раковых клеток. При этом стоит отметить, что при сравнении нормальных и раковых клеток линий MCF-7 и НЕК 293 их физиологическая принадлежность не является определяющей, так как критерий злокачественного перерождения оценивается на основе анализа динамики

Рис. 1. Типичные фазовые изображения эпителиальной клетки почки культуры НЕК 293 (А) и клетки аденокарциномы молочной железы культуры MCF-7 (Б). Темно-красный цвет соответствует ядрышку или ядрышкам клеток, красный цвет – ядру, желтый – цитоплазме. Динамика кумулятивных сумм флуктуаций минимального диаметра (В, Г) и максимального диаметра (Д, Е) фазовых изображений клеток НЕК 293 и MCF-7. По оси ординат – кумулятивные суммы флуктуаций диаметров (мкм); по оси абсцисс – время регистрации динамики фазовых показателей, с

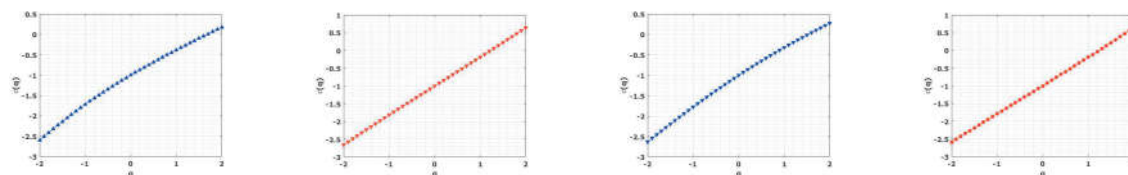




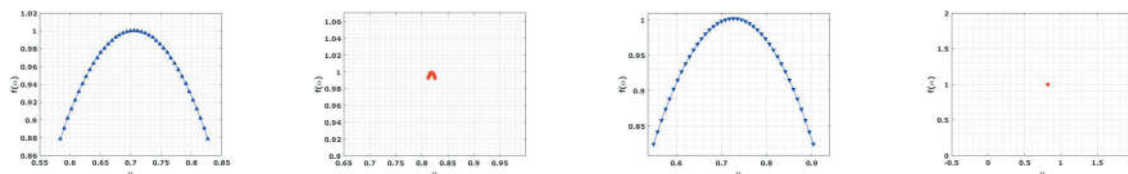
Флуктуационные функции



Спектры скейлинговых экспонент



Спектры сингулярностей



А

Б

В

Г

клеток в относительных показателях, а именно степень зависимости спектра скейлинговых экспонент и ширина спектра сингулярностей. Универсальные закономерности критичности обсуждаются в работах [6, 9].

Положительный опыт использования в онкодиагностике результатов исследования живых клеток методом динамической когерентной фазовой микроскопии ранее уже был получен группой российский онкологов [10]. Анализ галереи фазовых изображений опухолевых и фоновых клеток позволил обнаружить наиболее характерные признаки их злокачественной трансформации: были выявлены различия в количественных морфометрических параметрах и спектрах флуктуации фазовой толщины. Так, для нормальных клеток молочной железы наиболее характерными оказались интенсивные спектральные компоненты в диапазоне 0,2–6 Гц, для клеток рака молочной железы – 8–17,3 Гц.

Представленная оценка степени поврежденности клеток по данным пространственно-временной динамики флуктуаций основана на впервые установленных авторами закономерностях критичности при развитии поврежденности

в конденсированных средах – структурно-скейлинговые переходы в ансамблях дефектов [11].

Параметры порядка, ассоциированные с дефектами, характеризуют коллективные моды «открытых комплексов», представляющих собой области консолидированных разрывов водородных связей в биомолекулярных цепях, взаимодействие которых характеризует «нормальную» и критическую динамику клеток, ассоциированную с поврежденностью. Эволюция «открытых комплексов» определяется тремя установленными типами коллективных мод (бризеров, автосолиitonных волн и диссипативных структур обострения), с которыми связывают динамику биологических молекул (процессы транскрипции и денатурации) и клеточных структур (пластификация, деление) [9]. Способность клетки обнаруживать спектр коллективных мод определяется ее динамической устойчивостью (мультифрактальностью). Вырождение спектра (признаки монофрактальности), соответствующее «подчинению» динамики клетки коллективным модам «обострения», может рассматриваться как признак критической динамики развития поврежденности, предшествующий неконтролируемому делению клетки в условиях иммортализации.

Рис. 2.

Мультифрактальный анализ данных модуляционной интерференционной микроскопии раковых и нераковых клеток (линий MCF-7 и HEK 293): флуктуационные функции, спектры скейлинговых экспонент и спектры сингулярностей кумулятивной суммы флуктуаций минимального (А, Б) и максимального (В, Г) диаметров фазовых изображений эпителиальных клеток почки культуры HEK 293 (синий цвет) и клеток аденокарциномы молочной железы культуры MCF-7 (красный цвет). По оси абсцисс на графиках флуктуационных функций отложено $\log_2(s)$, по оси ординат – $\log_2(F_q(s))$. По оси абсцисс на графиках спектров скейлинговых экспонент отложено q , по оси ординат – $\tau(q)$. По оси абсцисс на графиках спектров сингулярностей отложено α , по оси ординат – $f(\alpha)$



Практическое использование полученных данных в клинической практике непосредственно связано с возможностью применения новых объективных количественных критериев оценки функционального состояния нормальных или злокачественно трансформированных клеток в условиях *in situ* для ранней онкодиагностики. Метод не требует сложной подготовки препаратов, фиксирования или окрашивания, дополнительных реактивов и оборудования, длительного времени для выполнения анализа фазовых флуктуаций. Показатели моно- или мультифрактальности исследуемых цитообъектов являются универсальными и характеризуют общие закономерности «поврежденности» клеток. Вместе с тем такой подход к оценке цитологического материала, полученного от конкретных пациентов, в ближайшей перспективе предполагает уникальную возможность определения индивидуальной чувствительности/устойчивости клеток опухоли к таргетным препаратам до назначения соответствующей терапии. Это будет способствовать выбору оптимальной тактики лечения, снижению случаев опухолевой прогрессии, риска развития

рецидивов и метастазирования при его низкой эффективности.

Заключение

Предложен новый оригинальный подход к оценке структурно-функциональных изменений отдельных цитообъектов, ассоциированных с их поврежденностью в процессе онкогенеза, на основе данных пространственно-временной динамики флуктуаций фазовых толщин нормальных и раковых клеток.

Объективными критериями злокачественного перерождения являются признаки монофрактальности: линейная зависимость скейлинговых экспонент и «точечный» спектр сингулярностей кумулятивной суммы флуктуаций диаметров фазовых изображений анализируемых клеток.

Полученные нами результаты в дальнейшем могут оказаться перспективными не только в качестве ранних диагностических маркеров злокачественной трансформации (повреждения) клеток, но и при реализации персонального подхода к лечению онкологических больных в плане оценки чувствительности/устойчивости клеток опухоли конкретного пациента к таргетным препаратам. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-41-590235).

Литература

1. Тychинский ВП. Динамическая фазовая микроскопия: возможен ли «диалог» склеткой? Успехи физических наук. 2007;177(5): 535–52. doi: 10.3367/UFNr.0177.200705c.0535.
2. Василенко ИА, Кардашова ЗЗ, Тychинский ВП, Вишенская ТВ, Лифенко РА, Валов АЛ, Иванюта ИВ, Агаджанян БЯ. Клеточная диагностика: возможности витальной компьютерной микроскопии. Вестник последилового медицинского образования. 2009;(3–4):64–8.
3. Majeed H, Sridharan S, Mir M, Ma L, Min E, Jung W, Popescu G. Quantitative phase imaging for medical diagnosis. J Biophotonics. 2017;10(2):177–205. doi: 10.1002/jbio.201600113.
4. Bishitz Y, Gabai H, Girshovitz P, Shaked NT. Optical-mechanical signatures of cancer cells based on fluctuation profiles measured by interferometry. J Biophotonics. 2014;7(8):624–30. doi: 10.1002/jbio.201300019.
5. Игнат'ев ПС, Индукаев КВ, Осипов ПА, Сергеев ИК. Лазерная интерференционная микроскопия для нанобиотехнологий. Медицинская техника. 2013;(1):27–30.
6. Naimark O. Nonlinear dynamics and damage induced properties of soft matter with application in oncology. AIP Conference Proceedings. 2017;1882(1):020052. doi: 10.1063/1.5001631.
7. Gerasimova-Chechkina E, Toner B, Marin Z, Audit B, Roux SG, Argoul F, Khalil A, Gileva O, Naimark O, Arneodo A. Comparative Multi-fractal Analysis of Dynamic Infrared Thermograms and X-Ray Mammograms Enlightens Changes in the Environment of Malignant Tumors. Front Physiol. 2016;7:336. doi: 10.3389/fphys.2016.00336.
8. Naimark OB, Nikitiuk AS, Baudement MO, Forne T, Lesne A. The physics of cancer: The role of epigenetics and chromosome conformation in cancer progression. AIP Conference Proceedings. 2016;1760(1):020051. doi: 10.1063/1.4960270.
9. Tsuchiya M, Selvarajoo K, Piras V, Tomita M, Giuliani A. Local and global responses in complex gene regulation networks. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 2009;388(8):1738–46. doi: 10.1016/j.physa.2008.12.030.
10. Чиссов ВИ, Тychинский ВП, Волченко НН, Решетов ИВ, Кретушев АВ, Вышенская ТВ, Славнова ЕН, Барыгина ВВ, Клемшов ИВ. Когерентная фазовая микроскопия опухолей на модели рака молочной железы. Российский онкологический журнал. 2006;(2):11–5.
11. Naimark OB. Defect induced transitions as mechanisms of plasticity and failure in multifield continua (review paper). In: Capriz G, Mariano P, editors. Advances in multifield theories of continua with substructure. Boston: Birkhauser; 2004. p. 75–114.

References

1. Tychinskii VP. Dynamic phase microscopy: is a “dialogue” with the cell possible? Phys Usp. 2007;(50):513–28. doi: 10.1070/PU2007v-050n05ABEH006222.
2. Vasilenko IA, Kardashova ZZ, Tychinskii VP, Vishenskaya TV, Lifenko RA, Valov AL, Ivanyuta IV, Agadzhanian BYa. Cellular diagnostics: the possibilities of vital computer microscopy. Journal of Postgraduate Medical Education. 2009;(3–4): 64–8. Russian.
3. Majeed H, Sridharan S, Mir M, Ma L, Min E, Jung W, Popescu G. Quantitative phase imaging for medical diagnosis. J Biophotonics. 2017;10(2): 177–205. doi: 10.1002/jbio.201600113.
4. Bishitz Y, Gabai H, Girshovitz P, Shaked NT. Optical-mechanical signatures of cancer cells based on fluctuation profiles measured by interferometry. J Biophotonics. 2014;7(8):624–30. doi: 10.1002/jbio.201300019.
5. Ignat'ev PS, Indukaev KV, Osipov PA, Sergeev IK. Laser interference microscopy for



nanobiotechnologies. *Med Tekh.* 2013;(1): 27–30. Russian.

6. Naimark O. Nonlinear dynamics and damage induced properties of soft matter with application in oncology. *AIP Conference Proceedings.* 2017;1882(1):020052. doi: 10.1063/1.5001631.
7. Gerasimova-Chechkina E, Toner B, Marin Z, Audit B, Roux SG, Argoul F, Khalil A, Gileva O, Naimark O, Arneodo A. Comparative Multi-fractal Analysis of Dynamic Infrared Thermograms and X-Ray Mammograms Enlightens Changes in the Environment of Malignant Tu-

mors. *Front Physiol.* 2016;7:336. doi: 10.3389/fphys.2016.00336.

8. Naimark OB, Nikitiuk AS, Baudement MO, Forne T, Lesne A. The physics of cancer: The role of epigenetics and chromosome conformation in cancer progression. *AIP Conference Proceedings.* 2016;1760(1):020051. doi: 10.1063/1.4960270.
9. Tsuchiya M, Selvarajoo K, Piras V, Tomita M, Giuliani A. Local and global responses in complex gene regulation networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.* 2009;388(8): 1738–46. doi: 10.1016/j.physa.2008.12.030.

10. Chissov VI, Tychinsky VP, Volchenko NN, Reshetov IV, Kretushev AV, Vyshenskaya TV, Slavnova EN, Barygina VV, Klemeshov IV. Coherent phasic microscopy of the tumors on the model of breast cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2006;(2):11–5. Russian.
11. Naimark OB. Defect induced transitions as mechanisms of plasticity and failure in multifield continua (review paper). In: Capriz G, Mariano P, editors. *Advances in multifield theories of continua with substructure.* Boston: Birkhauser; 2004. p. 75–114.

Evaluation of nonlinear dynamics of the cell structure damage as a promising method for personalized cancer diagnostics

O.B. Naimark¹ • A.S. Nikityuk¹ • V.O. Nebogatikov² • V.V. Grishko²

Background: Modulation interference microscopy is one of the promising technologies for early personalized cancer diagnostics, while it gives the possibility to obtain real-time images of living functioning cells at a nanometer resolution, as well as to assess spatio-temporal changes of their intracellular structures. **Aim:** To identify the markers of malignant transformation of cells based on a multiple scale spatio-temporal of the data obtained by laser interferometry during *in situ* registration of changes in intracellular structures. **Materials and methods:** The study was performed with the breast adenocarcinoma MCF-7 cell line and human kidney epithelial cells HEK 293 provided by the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia). Changes in fluctuation of the living cell phase thickness were measured with a laser modulation interference microscope MIM-340 (PA UOMZ, Russia). The multifractal detrended fluctuation analysis (MF-DFA) was used to assess the results obtained. **Results:** By comparison of the scaling exponential spectra and corresponding spectra of the singular fluctuations in the minimal and maximal diameters of the phase pictures of HEK 293 cells and MCF-7 cells, it was shown that the cancer cell dynamics has definite monofractal properties: a linear dependency of the scaling exponents τ from the

actual q parameter and “dotted” singularity spectrum (the spectral width does not exceed 0.1). The dynamics of healthy cell demonstrated multifractal properties, such as a non-linear dependency $\tau(q)$ and a bell shaped singularity spectrum (the spectral width over 0.1). **Conclusion:** We have proposed a new approach to assess the intracellular structural damage during oncogenesis. The signs of monofractality are objective criteria of malignization. The results obtained seems promising as early diagnostic markers of cancer transformation (damage) of cells and determination of tumor cell sensitivity/resistance to anti-tumor agents in an individual patient.

Key words: laser interference microscopy, MCF-7 breast adenocarcinoma cells, human kidney epithelial cells HEK 293, spatio-temporal invariants, cancer cell damage

For citation: Naimark OB, Nikityuk AS, Nebogatikov VO, Grishko VV. Evaluation of nonlinear dynamics of the cell structure damage as a promising method for personalized cancer diagnostics. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(8):742–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-8-742-747.

Received 31 May 2018; accepted 29 November 2018

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

The work has been performed with financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), grant No 16-41-590235.

Oleg B. Naimark – ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength¹

✉ 1 Akademika Koroleva ul., Perm, 614013, Russian Federation. Tel.: +7 (919) 496 15 02.

E-mail: naimark@icmm.ru

Aleksandr S. Nikityuk – Junior Research Fellow, Laboratory of Physical Foundation of Strength¹

Vladimir O. Nebogatikov – PhD in Biology, Junior Research Fellow, Laboratory of Biological Active Compounds²

Viktoriya V. Grishko – PhD in Chemistry, Associate Professor, Head of Laboratory of Biological Active Compounds²

¹Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 1 Akademika Koroleva ul., Perm, 614013, Russian Federation

²Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 3 Akademika Koroleva ul., Perm, 614013, Russian Federation