

Реализация методики детекции акустического отклика циркулирующих в крови клеток меланомы в системе проточной фотоакустической цитометрии в прикладной программе на базе Android-смартфона

Д. Ю. Будник¹✉, Ю. М. Ишбулатов^{1,2}, А. С. Караваев^{1,2,3}

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

²НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского

³Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН

✉ daniil.budnik@gmail.com

Меланома является самым агрессивным злокачественным новообразованием и быстро прогрессирует до тяжелых стадий. Появление метастаз снижает шанс выживания с 97% до 10% [1]. Для борьбы с меланомой необходима эффективная методика ранней детекции раковых клеток, циркулирующих в кровотоке. Однако принятые в медицинской практике методы, основанные на анализе небольших (до 50 мл) [1] образцов крови, не обеспечивают чувствительность выше 47% [2] или 58% для инвазивных методов с установкой катетера в артерию [3].

Метод проточной фотоакустической цитометрии, основанный на детектировании акустических откликов циркулирующих клеток меланомы на лазерные импульсы, потенциально позволяет детектировать единичные клетки меланомы во всем объеме крови [4]. Данная работа посвящена реализации известного метода детектирования откликов меланомы на базе Android-смартфона для расширения диагностических возможностей методики.

Установка проточной цитометрии использует генератор лазерных импульсов, направленный на крупный сосуд на тыльной стороне кисти. За 20 минут через сечение данного сосуда проходит значительная доля объема крови. Форменные элементы крови и циркулирующие клетки меланомы поглощают тепловую энергию лазера и расширяются, что ведет к генерации акустических откликов. Клетки меланомы темнее и поглощают большее количество тепла и производят более высокоамплитудные отклики [4].

Длительность лазерных импульсов составляет 2 нс на частоте 2 КГц. Акустические отклики регистрируются пьезосенсором. Аналого-цифровой

преобразователь оцифровывает 16 мкс акустического сигнала после каждого лазерного импульса.

На базе микроконтроллера ATmega328P был реализован модуль, подавляющий шумы в сигнале АЦП с помощью фильтра нижних частот и передающий ограниченный по полосе сигнал по телеметрическому Bluetooth-каналу на смартфон. Временные реализации сигнала визуализируются на экране смартфона в реальном времени (с прореживанием при визуализации), для них рассчитывается максимальный размах колебаний. Согласно методике, предложенной в [5], отклики меланомы обладают большим размахом по сравнению с откликами форменных элементов крови, что используется для их детектирования.

В ходе работы был разработан и изготовлен рабочий образец такой системы. Образец был протестирован на тестовых сигналах культуры клеток меланомы, инжесктированных в кровь мышей и контрольных образцах крови здоровых мышей без частиц меланомы. В ходе работы была оценена вероятность детекции циркулирующих в крови частиц, которая составила около 0.7. Ложноположительных выводов в тестах на 10 образцах крови с частицами меланомы выявлено не было.

Список литературы

1. *Mocellin S., Hoon D., Ambrosi A., Nitti D., Rossi C.R.* The prognostic value of circulating tumor cells in patients with melanoma: A systematic review and meta-analysis // *Clin Cancer Res.* 2006. Vol. 12, no. 15. P. 4605–4613.
2. *Hong B., Zu Y.* Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends // *Theranostics.* 2013. Vol. 3, no. 6. P. 377–394.
3. *Gorges T.M., Penkalla N., Schalk T., Joosse S. A., Riethdorf S., Tucholski J., Lücke K., Wikman H., Jackson S., Brychta N., Ahsen O., Schumann C., Krahn T., Pantel T.* Enumeration and molecular characterization of tumor cells in lung cancer patients using a novel in vivo device for capturing circulating tumor cells // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22. no. 9. P. 2197–206.
4. *Galanzha E.I., Menyaev Y.A., Yadem A.C., Sarimollaoglu M., Juratli M.A., Nedosekin D.A., Foster S.R., Jamshidi-Parsian A., Siege E.R., Makhou I., Hutchins L.F., Suen J.Y., Zharov V.P.* In vivo liquid biopsy using Cytophone platform for photoacoustic detection of circulating tumor cells in patients with melanoma // *Sci Transl Med.* 2019. Vol. 11. no. 496. eaat5857.
5. *Galanzha E.I., Shashkov E.V., Spring P.M., Suen J.Y., Zharov V.P.* In vivo, noninvasive, label-free detection and eradication of circulating metastatic melanoma cells using two-color photoacoustic flow cytometry with a diode laser // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69, no. 20. P. 7926–7934.