

---

DOI: <https://doi.org/10.15407/kvt192.02.084>

УДК 602.9:611.018

**С.М. ЗЛЕПКО**<sup>1</sup>, д-р. техн. наук, проф.,  
зав. каф. біомедичної інженерії

e-mail: smzlepko@ukr.net

**Т.А. ЧЕРНИШОВА**<sup>2</sup>, лікар

e-mail: tetyana.che@gmail.com

**О.Е. МАЄВСЬКИЙ**<sup>3</sup>, д-р. мед. наук, проф.,

зав. каф. гістології

e-mail: maevskyalex8@gmail.com

**В.С. КРИВОНОСОВ**<sup>4</sup>, доц. каф. біомедичної інженерії

e-mail: yhtverf007@ukr.net

**О.Ю. АЗАРХОВ**<sup>4</sup>, д-р. мед. наук, проф.,

зав. каф. біомедичної інженерії

e-mail: azarhov55@mail.ru

<sup>1</sup> Вінницький національний технічний університет,  
Хмельницьке шосе, 95, 21021, м. Вінниця, Україна

<sup>2</sup> Медичний центр Національного авіаційного університету,  
п-кт Космонавта Комарова, 1, 03058, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М. Пирогова,  
вул. Пирогова, 56, 21000, м. Вінниця, Україна

<sup>4</sup> Приазовський державний технічний університет,  
вул. Університетська, 7, 87500, м. Маріуполь, Україна

## **ІНФОРМАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН В КРОВІ ЛЮДИНИ**

---

*Розроблення інформаційних систем і технологій оброблення медичних зображень клітин, отриманих у дослідженні гістологічних препаратів, є одним із найважливіших і пріоритетних напрямків сучасної медичної науки. Виявлення циркулюючих пухлинних клітин уразі різних локалізацій злоякісних новоутворень наразі є одним із актуальних питань в онкології. Відмінною особливістю циркулюючих пухлинних клітин є агресивний метастатичний потенціал, що дозволяє розглядати їх як основний механізм пухлинної прогресії. У статті наведено методи виявлення циркулюючих пухлинних клітин, проаналізовано сучасні методи та алгоритми оброблення і відновлення біомедичних зображень. Поетапно наведено роботу інформаційної технології визначення циркулюючих пухлинних клітин в крові людини. Здійснено порівняння розробленої технології та наявних аналогів. На відміну від наявних аналогів, розроблена технологія виявляє циркулюючі пухлинні клітини з діаметром 4 мкм у дослідженні зразків крові пацієнтів з мілкоклітинним раком легенів.*

**Ключові слова:** інформаційна технологія, циркулююча пухлинна клітина, медичне зображення, гістологія, оброблення, визначення, критерій.

ЗЛЕПКО С.М., ЧЕРНИШОВА Т.А., МАЄВСЬКИЙ О.Е., КРИВОНОСОВ В.С., АЗАРХОВ О.Ю., 2018

## **ВСТУП**

Розроблення інформаційних систем і технологій оброблення медичних зображень клітин, отриманих у дослідженні гістологічних препаратів, є одним із найважливіших і пріоритетних напрямків сучасної медичної науки. Використання мікроскопічних зображень ракових клітин має велике значення для виявлення злоякісних і ракових клітин, визначення морфологічних змін клітин, їх ідентифікації і підрахунку. Це зумовило той факт, що саме процедура автоматичного підрахунку кількості ядер клітин є ключовим моментом у створенні систем і технологій, орієнтованих на аналіз медичних зображень гістологічних препаратів [1].

Виявлення циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК) за різних локалізацій злоякісних новоутворень в теперішній час є одним з актуальних питань в онкології. Відмінною особливістю ЦПК є агресивний метастатичний потенціал, набутий в результаті еволюції клона, що дозволяє розглядати їх як основний механізм пухлинної прогресії. Вивчення біологічних характеристик ЦПК, на відміну від більшості інших злоякісних клітин, які є в первинній пухлині, дозволило говорити про принципово нові онкомаркери, що мають високе прогностичне значення [1, 2].

В теперішній час ЦПК в крові у хворих раннім раком (NO) молочної залози виявляється в 30% випадків, у хворих місцево розповсюдженим раком (N+) — в 36%, у хворих метастатичним раком — в 70% випадків [2].

## **ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ**

Проблема виявлення і розпізнавання ЦПК набула своєї актуальності в останні декілька десятиліть. На сьогодні є більш ніж 40 методів і засобів, орієнтованих на вирішення проблеми ЦПК, однак абсолютна більшість з них ще далека від своєї реалізації. Найбільшого поширення отримали п'ять методів, систем і технологій (рис. 1), які дозволяють виявити або підтвердити наявність циркулюючих пухлинних клітин в крові людини, що свідчить про придбання пухлиною нових якостей — інвазивності і здатності до метастазування, що може слугувати новим прогностичним маркером, який відображає ефективність припухлинного лікування [3, 5, 7].

Оптимізувати процес отримання високоінформативних та якісних біомедичних зображень дозволяє класифікація методів та апаратів, в якій, на наш погляд, надано: а) найбільш поширені методи; б) методи, оптимальні за структурою та ефективністю; в) методи, які забезпечені потужною математичною підтримкою; г) методи, що максимально відповідають критерію оптимальності (рис. 2) [8].

Метод ISET, що дозволяє виділяти неушкоджені ЦПК, є єдиним клінічно перевіреним методом для цитопатологічної діагностики ЦПК за звичайними цитопатологічними критеріями, які застосовуються лікарями-цитологами для оцінювання мазка за Папаніколау або у разі тонкоголкової біопсії [5]. Цю особливість ISET підтверджено в дослідженні за участю десяти цитопатологів, які наосліп проаналізували кров 770-ти пацієнтів, оброблену ISET методом, включаючи 569-ть хворих різними типами раку і 201 суб'єкта без раку [9]. Крім того, ISET має набагато вищу чутливість,

ніж інші методи ізоляції пухлинних мікроембол (ЦПМ) або кластерів, що складаються з декількох ЦПК. Вважають, що присутність ЦПМ корелює з поганим прогнозом. Сама здатність ISET виділяти і кількісно оцінювати ЦПК і ЦПМ крові дозволила ввести в практику термін «Циркулюючі пухлинні мікроемболи» [10, 11, 12].

Кілька незалежних команд порівняли ISET з CellSearch у пацієнтів з мілкоклітинним раком легенів, раком молочної залози, раком простати, меланою і раком підшлункової залози і показали, що ISET значно більш чутливий метод, ніж CellSearch [7, 13].

**Мета** роботи полягає у підвищенні точності, чутливості і специфічності процесу виділення та визначення ЦПК в крові людини шляхом створення відповідної інформаційної технології.

Вивчення ЦПК, ймовірно, принесе значну клінічну та економічну користь завдяки можливості неінвазивної діагностики по крові у пацієнтів, яким потрібна таргетна терапія. Однак слід пам'ятати, що нові діагностичні методики можуть слугувати також і джерелами терапевтичних помилок та необґрунтованих витрат. Метод ISET розроблено спеціально для діагностичного виявлення ЦПК та їх подальшого аналізу. У цьому контексті необхідно підкреслити, що виділення ЦПК, можливо, дозволить неінвазивно визначати рецидиви раку на ранній стадії. Застосування методик з високою пропускну здатністю і можливістю характеризувати виділені в кровотоці ЦПК дозволить впроваджувати неінвазивні біомаркери для персоналізованої і ефективної медичної допомоги в найближчому майбутньому [4].

## РЕЗУЛЬТАТИ

Технологія виділення ЦПК за розміром (ISET) з вакуумною фільтрацією передбачає фільтрацію крові пацієнтів через полікарбонатну мембрану з заданими розмірами пор (ISET-Isolation by Size of Tumor cells). Після фільтрації і відповідного оброблення мембрани лікар отримує зразок клітинного препарату. Для підтвердження злоякісності пухлини необхідна наявність не менше 4-х критеріїв із 5-ти, які прийняті: анізонуклеоз (співвідношення  $> 0,5$ ); розмір ядра клітини більше 16 мкм в діаметрі; нерегулярність ядерного контуру; наявність клітинних комплексів; високе ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ), яке визначається за формулою [14, 15]:

$$\text{ЯЦВ} = S_{\text{я}} / S_{\text{ц}},$$

де  $S_{\text{я}}$  — площа ядра;  $S_{\text{ц}}$  — площа цитоплазми клітини.

Більшість виявлених ЦПК крупніші за розміром, ніж звичайні клітини крові, і експресують на своїй поверхні епітеліальні молекули клітинної адгезії (ErCAM), яка є специфічним для ракових клітин маркером, що найбільше використовується для виявлення ЦПК [15].

Відмінність запропонованого методу виділення, оцінювання та визначення цілісних і неушкоджених ЦПК полягає в доповненні його структури новими етапами (режимами), а саме: режимом 100% герметизації камери з гемолізатом і забезпеченні в ній необхідного і постійного тиску протягом всього процесу фільтрації і режимом трирівневої фільтрації ЦПК на послідовно розміщених полікарбонатних мембранах з діаметрами мікропор 8, 5 і 3 мкм.

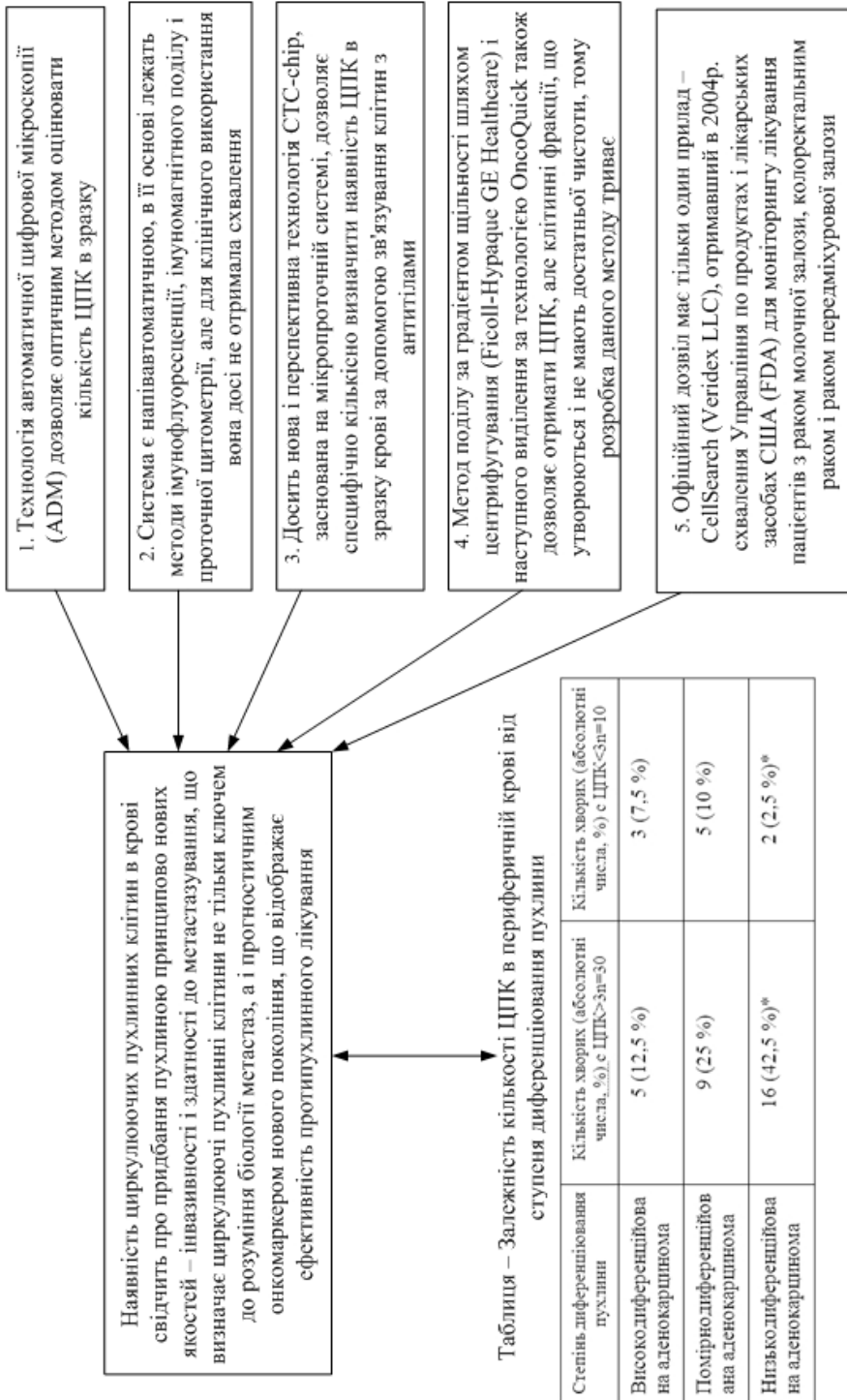


Рис. 1. Методи виявлення ЦПК [3, 4, 5, 6, 7]

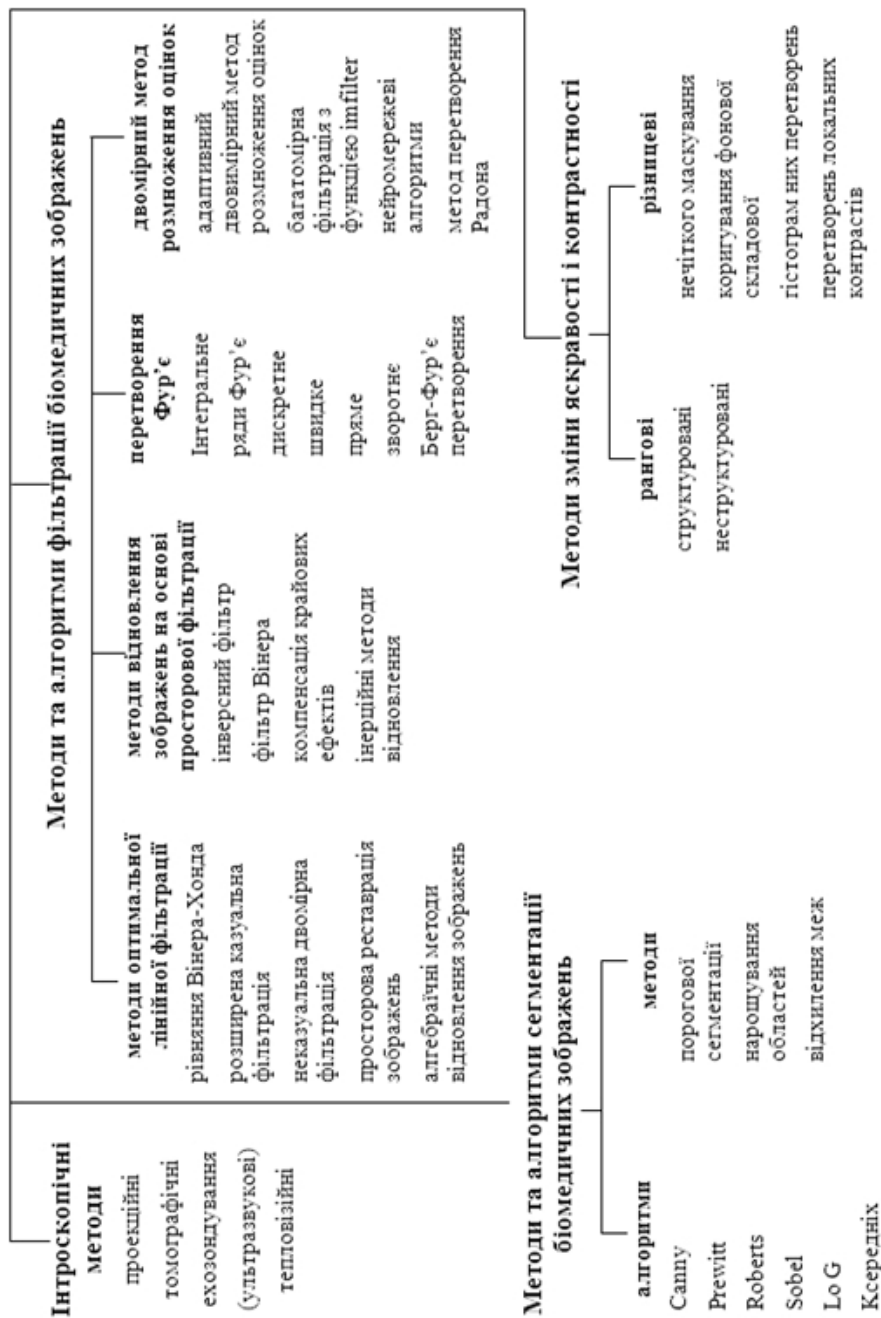


Рис. 2. Сучасні методи та алгоритми оброблення і відновлення біомедичних зображень [8]

Таким чином, незалежно від своїх розмірів, будуть затримані ЦПК, розмір яких не перевищує 3 мкм (на сьогодні такі ЦПК дослідникам не відомі).

Запропонований авторами метод оброблення мікроскопічних зображень ЦПК побудовано за принципом «від зворотнього» і принципом скринінгового сканування, має логічно-последовну структуру, відповідно до якої перший етап методу передбачає встановлення розміру вікна сканування для зображення ЦПК таким, що не перевищує діаметр монокуляра мікроскопа, а процес оброблення набуває поступово-последовного характеру з програмованим кроком переміщення предметного столика з розміщеними на ньому полікарбонатними мембранами з діаметрами мікропор 8, 5 і 3 мкм і подальшим, поетапним критеріальним визначенням ЦПК на кожній з мембран, що суттєво підвищує достовірність дослідження, скорочує його час та збільшує у разі пропускну здатність лікувально-діагностичних закладів під час проведення скринінгових оглядів населення.

Третій етап запропонованого методу можна вважати ключовим, тому що саме на цьому етапі і визначаються ЦПК за відповідним алгоритмом, якщо ці клітини є у крові хворого.

Як було зазначено, основу апаратного забезпечення технології складає підсистема для фільтрації крові, яка має суттєві переваги перед аналогічними, а саме: герметизація камери з гемолізатом і забезпечення в ній постійного і незмінного тиску дозволяють уникати втрат і пошкоджень ЦПК з одного боку, а з іншого — виключають суб'єктивний вплив з боку лікаря на процес фільтрації: використання трьох полікарбонатних фільтрів з діаметрами пор 3, 5, 8 мкм для фільтрації крові суттєво розширює діагностичний діапазон розробленої технології, дозволяючи діагностувати також мілкоклітинний рак легенів з ЦПК розміром 4 мкм.

Особливістю розробленої технології є введення до її структури підсистеми «інтелектуального» оброблення зображень ЦПК, яка фактично виконує функції підсистеми підтримки прийняття рішень і забезпечує практично 100-відсоткову відповідність поставленого діагнозу реальній ситуації, виключивши неоднозначність в його інтерпретації. Це досягається блоками моделювання зображень, визначення параметрів ЦПК, постановки діагнозу (прийняття рішень) і блоку формалізації експертних знань, в якому формується початкова структура предметної області, моделі ЦПК, алгоритми функціонування бази знань (БЗ). Блок формалізації виконує також процедури ранжування та узгодження експертних знань, орієнтованих на досягнення адекватного рішення. Ще однією особливістю підсистеми «інтелектуального» оброблення зображень є наявність структурованої бази даних, яка функціонує за керуванням СКБД MySQL і включає бази даних еталонних зображень, еталонних параметрів ЦПК, діагнозів, критеріїв оцінювання діагнозу та інші.

Структурну схему розробленої інформаційної технології (рис. 3, 4) надано у вигляді логічної последовності 3-х етапів: I — отримання гемолізату для виявлення ЦПК; II — отримання мікроскопічних зображень і виділення ЦПК, і III — оброблення зображень, визначення ЦПК і прийняття діагностичних рішень.

Критеріальне оцінювання розробленої технології проводилась за трьома групами критеріїв: за модифікованою схемою P. Scarft, H. Bloom,

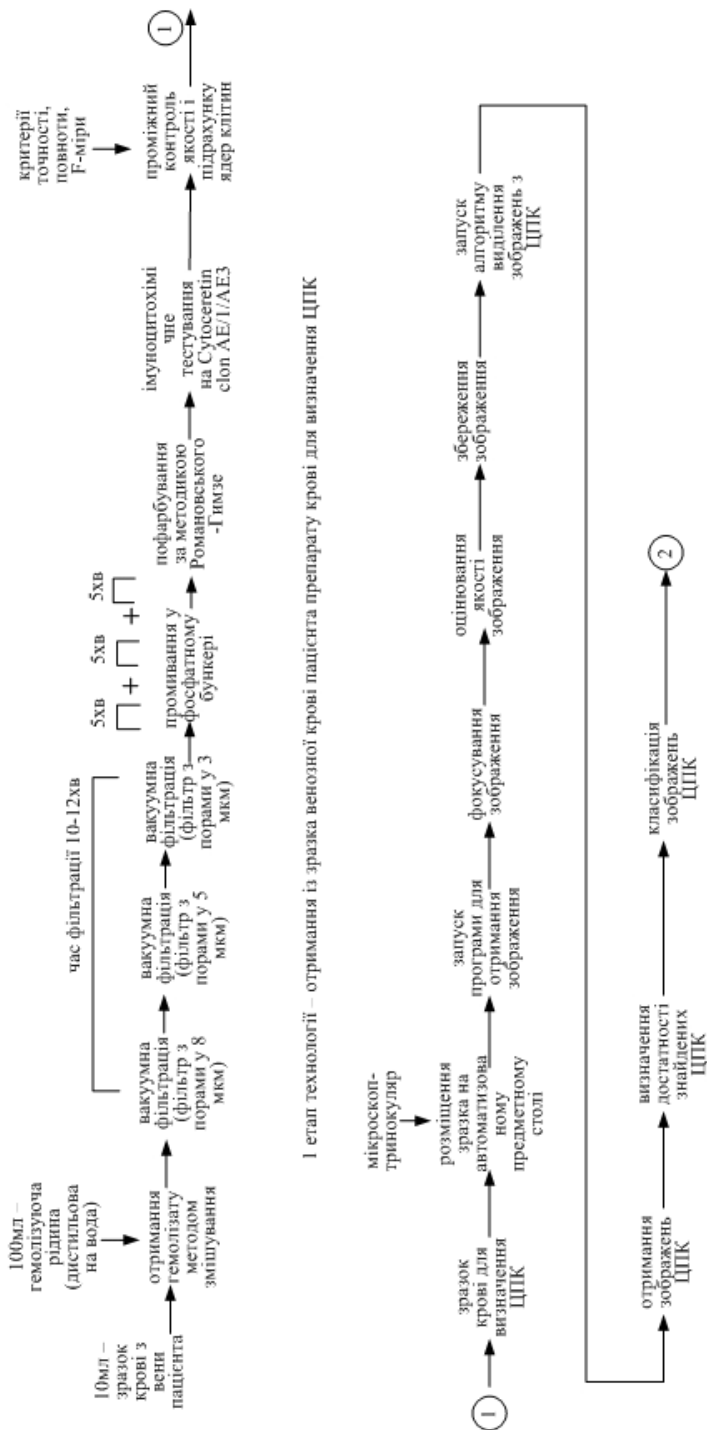
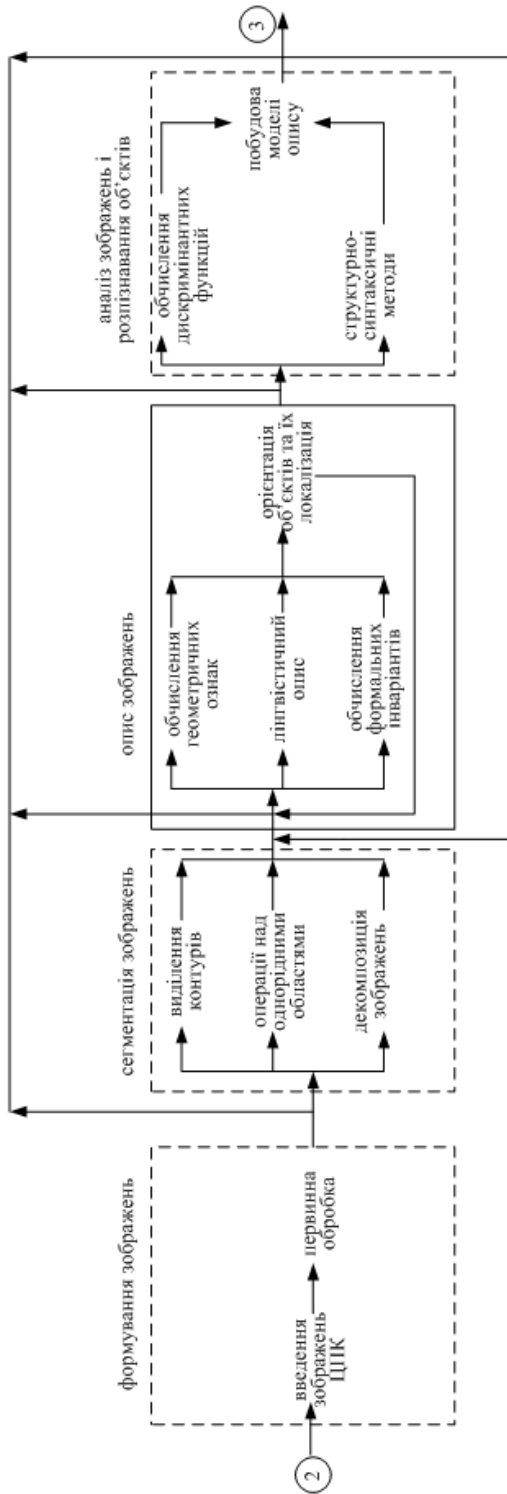


Рис. 3. Інформаційна технологія визначення циркулюючих пухлинних клітин в крові людини — 1, 2 етап



3 етап технології – етап обробки зображень та отримання діагностичного рішення

**Рис. 4.** Інформаційна технологія визначення циркулюючих пухлинних клітин в крові людини — 3 етап



W. Richardson [16], за методом ISET і за критеріями доказової медицини: специфічністю, точністю, чутливістю, прогностичною цінністю, повнотою та F-мірою (табл. 1) [17]:

Проведення порівняльного аналізу розробленої інформаційної технології визначення циркулюючих пухлинних клітин є досить складним процесом, зумовленим специфікою кожної системи, технології і методу, що зводить до мінімуму ту кількість можливих критеріїв, за якими можна порівняти наявні системи. Друга причина полягає в тому, що станом на цей час офіційний дозвіл на клінічне застосування має в світі тільки одна система CellSearch компанії Veridex (США), всі інші носять експериментальний характер і знаходяться на різних стадіях апробації і клінічних випробувань.

До таких систем і приладів можна віднести системи Agiol, MACS, RosseteSep, CIBER та інші. Зрозуміло, що на цьому етапі отримати дані про технічні, експлуатаційні або клінічні параметри цих системи дуже складно, а іноді і неможливо. Третю причину пов'язано з тим, що розроблено системи, такі як «Контур», «Біоскан» (Білорусь, Росія), оптико-електронні інформаційні технології і системи (Україна), які працюють з попередньо отриманим і обробленим зображенням досліджуваного зразка крові [18–21].

Наявність зазначених причин та інших складнощів, що мають місце під час вибору інформативних критеріїв для проведення порівняльного аналізу, зумовила можливість розглядати поставлену задачу як класифікаційну, розв'язком якої є отримання простору інформативних критеріїв порівняльного аналізу розробленої та інших технологій і систем. До такого простору критеріїв увійшли: назва, фірма розробника і країна; метод, підхід, що покладено в основу системи, технології або принцип дії; кількість рівнів фільтрації ЦПК за допомоги мембран з діаметром пор 8, 5, 3 мкм; режим роботи — автоматичний (А), напівавтоматичний (Н/А), ручний (Р); час аналізу та оброблення одного зразка крові; рівень збереженості цільності та неушкоженості ЦПК — (В — високий, В/С — вище середнього, С — середній, Н/С — нижче середнього, Н — низький); чутливість методу у відсотках, яку наведено для різних типів раку — немілкоклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку молочної залози, раку підшлункової залози; середня кількість ЦПК в 7,5 мл крові (в залежності від типу раку; середня кількість епітеліальних клітин в 7,5 мл крові (також в залежності від типу раку)) (табл. 2).

Таблиця 1. Критерії доказової медицини

Критерій	Інформаційна технологія	Методика М.Лукашевич і В.Старовойтова	Wiennert	Al-Kafari
Точність	0,9312 ± 0,0343	0,8363 ± 0,0120	0,908 ± 0,04	0,707 ± 0,13
Повнота	0,9732 ± 0,0117	0,9570 ± 0,0016	0,859 ± 0,04	0,916 ± 0,04
F-міра	0,9138	0,8926	0,8828	0,7980

Таблиця 2. Порівняльна таблиця характеристик інформаційної технології визначення циркулюючих клітин (ІТВЦК) та сучасних аналогів

№ п/п	Назва, тип, фірма-виробник	Метод, підхід, принцип дії	Кількість рівнів фільтрації і діаметр пор мембрани	Режим роботи	Час аналізу і оброблення	Збереження цілісності і не-пошкодження ЦПК	Чутливість методу, %	Середня кількість ЦПК в 7,5 мл крові	Середня кількість епітеліальних клітин
1	Система Cell-Search, Компанія Veridex, США	Методи: імунофлуоресценції; імуномагнітного поділу; проточної цитометрії	не вказано	П/А	не вказано	С	від 21% до 90%	не вказано	від 0 до 8
2	ISSET, США	Метод ізоляції за розміром пухлинних клітин	1 рівень, діаметр пор – 8 мкм	П/А	15 хв	В/С	від 50% до 100%	від 2 до 128	не вказано
3	Технологія CTC-ship, США	Метод проточної цитометрії	-	П/А		С	99%	не вказано	не вказано
4	Технологія Onco-Quick, США	Метод Ficoll-Huраque GE Healthcare	-	А	не вказано	С	не вказано	-	від 1 до 7
5	ІТВЦК, Україна	Удосконалений метод ізоляції за розміром пухлинних клітин	3 рівні фільтрації з діаметром пор 8, 5, 3 мкм і 100% герметика	А	до 30 хв (від забору крові до отримання кількості ЦПК і їхніх параметрів)	В	від 60% до 100%		від 0 до 10

Результат порівняння свідчить про те, що розроблена інформаційна технологія визначення ЦПК відповідає світовому рівню за всіма критеріями і вимогами.

## ВИСНОВКИ

На відміну від наявних аналогів, розроблена технологія виявляє циркулюючі пухлинні клітини з діаметром 4 мкм у дослідженні зразків крові пацієнтів з мілкоклітинним раком легенів. Лікар, таким чином, отримав технологію автоматичного визначення ЦПК в периферичній або венозній крові з високою достовірністю та інформативністю, максимальним збереженням цілісності і неушкодженості циркулюючих пухлинних клітин. Проведений аналіз літературних джерел і власні клінічні дослідження підтвердили, що тільки технології на основі ISET методу дозволяють визначати циркулюючі трофобластні клітини плоду з крові матері, частота трапляння яких дуже мала.

## ЛІТЕРАТУРА

1. М.М. Лукашевич, В.В. Старовойтов. Методика подсчета числа ядер клеток на медицинских гистологических изображениях. *Системный анализ и прикладная информатика*. 2016. №2. С. 37–42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-podscheta-chisla-yader-kletok-na-meditsinskih-gistologicheskikh-izobrazheniyah> (Last accessed: 15.05.2018.)
2. Определение содержания ЦОК в периферической крови у больных с первично-генерализованным раком молочной железы на этапах лечения. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22788> (Last accessed: 15.05.2018)
3. Kagan M., Howard D., Bendele T., Mayes J., Silvia J., Repollet M., Doyle J. A Sample Prepara tion and Analysis System for Identification of Circulating Tumor Cells. *Journal of Clinical Ligand Assay*. 2002. V. 25, N 1. P. 104–110.
4. Vona G., Sabile A., Louha M., Sitruk V., Romana S., Schutze K., Capron F. Isolation by size of epithelial tumor cells?: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *The American journal of pathology*. 2000. V. 156, N 1. P. 57–63.
5. Hayes G., Busch R., Voogt J., Siah I., Gee T., Hellerstein M., Chiorazzi N. Isolation of malignant B cells from patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) for analysis of cell proliferation: validation of a simplified method suitable for multi-center clinical studies. *Leukemia research*. 2010. V. 34, N 6. P. 809–815.
6. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цибульский А.Д., Фастовец С.В., Кравцов И.Б., Исаев Т.К. Роль оценки циркулирующих опухолевых клеток при раке простаты: диагностика и динамическое наблюдение. *ПМЖ*. 2016. №8. С. 480–487.
7. Cell Search. URL: <https://www.cellsearchctc.com/> (Last accessed: 25.04.2018)
8. Бабюк Н.П. Метод та система оцінювання динамічних змін біомедичних зображень в офтальмології, автореф. дис. ... канд.техн.наук. Вінниця, ВНТУ, 2016, 24 с.
9. Hou J.M., Krebs M.G., Lancashire L., Sloane R., Backen A., Swain R.K. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012. No. 30(5). P. 525–532.
10. Ma Y.C., Wang L., Yu P.L. Recent Advances and Prospects in the Isolation by Size of Epithelial Tumor Cells (ISET) Methodology. *Technol Cancer Res Treat*. 2012. No. f 2(4). P. 295–309.
11. Farace F., Massard C., Vimond N., Drusch F., Jacques N., Billiot F. A direct comparison of CellSearch and ISET for circulating tumour-cell detection in patients with metastatic carcinomas. *Br J Cancer*. 2011. No. 105(6), P. 847–853.

12. Mouawia H, Saker A, Jais JP, Benachi A, Bussieres L, Lacour B, et al. Circulating trophoblastic cells provide genetic diagnosis in 63 fetuses at risk for cystic fibrosis or spinal muscular atrophy. *Reprod Biomed Online*. 2012. No.25(5). P. 503–520.
13. Бурденюк І.І. Інформаційна технологія для підтримки прийняття рішень при аналізі біомедичних даних. Автореф. дис. ... дис. канд.техн.наук, Вінниця, ВНТУ, 2010. — 19 с.
14. Исмаилова Г. Laget S., Paterlini-Brechot P. Диагностика циркулирующих опухолевых клеток с помощью технологии ISET и их молекулярная характеристика для жидкостной биопсии. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-tsirkuliruyuschih-opuholevyh-kletok-s-pomoschyu-tehnologii-iset-i-ih-molekulyarnaya-harakteristika-dlya-zhidkostnoy](https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-tsirkuliruyuschih-opuholevyh-kletok-s-pomoschyu-tehnologii-iset-i-ih-molekulyarnaya-harakteristika-dlya-zhidkostnoy-biopsii). (Last accessed: 13.05.2018)
15. Ледов В.К., Скринникова М.А., Попова О.П. Выделение циркулирующих опухолевых клеток методом «изоляция по размеру» (ISET) (обзор). *Вопр. онкологии*. 2014. № 60(5). С. 548–552.
16. Цитологическая диагностика рака молочной железы. URL: <http://mastopatia.com/tsitologicheskaya-diagnostika-raka-molochnoy-zhelezi.html> (Last accessed: 20.05.2018.)
17. Чувствительность и специфичность диагностического исследования. URL: <http://www.ebm.org.ua/clinical-epidemiology/testing/sensitivity-specificity/> (Last accessed: 20.05.2018.)
18. Медовый В.С., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З. Инновационный проект «Разработка комплекса автоматизированной микроскопии, его облачного функционала, интернет-ресурса лабораторной телемедицины для медицинских анализов биоматериалов (МЕКОС-ЦЗ)». *Инноватика и экспертиза*. Вып. 2(9). 2012. С. 50–64.
19. Абламейко С.В., Недзьведь А.М. Обработка оптических изображений клеточных структур в медицине. Минск, 2005. 156 с.
20. Чернишова Т.А, Злепко С.М., Тимчик С.В., Кривонос В.Є., Злепко О.С. Інформаційна система для отримання та оброблення мікроскопічних зображень циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК). *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2017. № 4 (32). С. 39–46
21. Чернишова Т. А., Злепко С.М., Азархов О.Ю., Данилков С.О., Кривонос В.Є. Інформаційні технології і системи для ранньої діагностики онкологічних захворювань за рівнем циркулюючих пухлинних клітин. *Медична інформатика та інженерія*. 2017. № 4 (40). С. 30–35.

Отримано 03.04.2018

## REFERENCES

1. Lukashevich M.M., Starovoytov V.V. Method of counting the number of cell nuclei on medical histological images. System analysis and applied informatics. 2016. № 2. P. 37–42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-podscheta-chisla-yader-kletok-na-meditsinskih-gistologicheskikh-izobrazheniyah> (Last accessed: 15.05.2018) (in Russian).
2. Determination of CSC content in peripheral blood in patients with primary generalized breast cancer at the treatment stages. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22788> (Last accessed: 15.05.2018) (in Russian).
3. Kagan M., Howard D., Bendele T., Mayes J., Silvia J., Repollet M., Doyle J. A Sample Preparation and Analysis System for Identification of Circulating Tumor Cells. *Journal of Clinical Ligand Assay*. 2002. V. 25, N 1. P. 104–110.
4. Vona G., Sabile A., Louha M., Sitruk V., Romana S., Schutze K., Capron F. Isolation by size of epithelial tumor cells?: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *The American journal of pathology*. 2000. V. 156, N 1. P. 57–63.
5. Hayes G., Busch R., Voogt J., Siah I., Gee T., Hellerstein M., Chiorazzi N. Isolation of malignant B cells from patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) for analysis of cell proliferation: validation of a simplified method suitable for multi-center clinical studies. *Leukemia research*. 2010. V. 34, N 6. P. 809–815.

6. Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsubulskiy A.D., Fastovets S.V., Kravtsov I.B., Isaev T.K. The role of evaluation of circulating tumor cells in prostate cancer: diagnosis and dynamic observation. *RMJ*. 2016. № 8. P. 480–487. (in Russian).
7. Cell Search. URL: <https://www.cellsearchetc.com/> (Last accessed: 25.04.2018)
8. Babyuk N.P. Method and system of estimation of dynamic changes of biomedical images in ophthalmology. Thesis, PhD (Engineering), Vinnitsia, VNTU, 2016, 24 p. (in Ukrainian).
9. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, Sloane R, Backen A, Swain RK, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012. No. 30(5). P. 525–532.
10. Ma YC, Wang L, Yu PL. Recent Advances and Prospects in the Isolation by Size of Epithelial Tumor Cells (ISET) Methodology. *Technol Cancer Res Treat*. 2012. No. f 2(4). P. 295–309.
11. Farace F, Massard C, Vimond N, Drusch F, Jacques N, Billiot F, et al. A direct comparison of CellSearch and ISET for circulating tumour-cell detection in patients with metastatic carcinomas. *Br J Cancer*. 2011. No. 105(6). P. 847–853.
12. Mouawia H, Saker A, Jais JP, Benachi A, Bussieres L, Lacour B, et al. Circulating trophoblastic cells provide genetic diagnosis in 63 fetuses at risk for cystic fibrosis or spinal muscular atrophy. *Reprod Biomed Online*. 2012. No. 25(5). P. 503–520.
13. Burdenyuk I.I. Information technology for decision-making support in the analysis of biomedical data. Thesis, PhD (Engineering), Vinnitsia, VNTU, 2010. — 19 p. (in Ukrainian).
14. Ismailova G., Laget S., Paterlini-Brechot P. Diagnosis of circulating tumor cells using ISET technology and their molecular characteristics for fluid biopsy: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-tsirkuliruyuschih-opuholevyh-kletok-s-pomoschyu-tehnologii-iset-i-ih-molekulyarnaya-harakteristika-dlya-zhidkostnoy>. (Last accessed: 13.05.2018) (in Russian).
15. Ledov V.K., Skrinnikova M.A., Popova O.P. Isolation of circulating tumor cells by isolated size (ISET) (Overview). *Vice versa oncology*. 2014. № 60(5). P. 548–552. (in Russian).
16. Cytological diagnosis of breast cancer URL: <http://mastopatia.com/tsitologicheskaya-diagnostika-raka-molochnoy-zhelezi.html> (Last accessed: 20.05.2018) (in Russian).
17. Sensitivity and specificity of diagnostic research URL: <http://www.ebm.org.ua/clinical-epidemiology/testing/sensitivity-specificity/> (Last accessed: 20.05.2018) (in Russian).
18. Medovyy V.S., Pyatnitskiy A.M., Sokolinskiy B.Z. Innovative project Development of a complex of automated microscopy, its cloud functional, Internet resource of laboratory telemedicine for medical analysis of biomaterials (MECOS-CZ). *Innovation and examination*. Is. 2(9), 2012, s. 50–64. (in Russian).
19. Ablameyko S.V., Nedzved A.M. Processing of optical images of cellular structures in medicine. Minsk, 2005. 156 p. (in Russian).
20. Chernyshova T.A., Zlepko S.M., Timchik S.V., Krivonosov V.Ye., Zlepko O.S. Information system for obtaining and processing microscopic images of circulating tumor cells (CPC). *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2017. № 4 (32). P. 39–46.
21. Chernishova T.A., Zlepko S.M., Azarkhov O.Yu., Danilov S.O., Krivonosov V.Ye., Baranovskiy D.M. Medical informatics and engineering sciences. *Pract. Journal* 2017. № 4 (40). P. 30–35. (in Ukrainian).

Received 03.04.2018

С.М. Зленко<sup>1</sup>, д-р. техн. наук, проф.,  
зав. каф. біомедицинської інженерії  
e-mail: smzlepko@ukr.net

Т.А. Черньшова<sup>2</sup>, врач  
e-mail: tetyana.che@gmail.com

О.Е. Маевський<sup>3</sup>, д-р. мед. наук, проф.,  
зав. каф. гистології,  
e-mail: maevskyalex8@gmail.com

В.Е. Кривоносов<sup>4</sup>, доцент  
каф. біомедицинської інженерії  
e-mail: yhtverf007@ukr.net

О.Ю. Азархов<sup>4</sup>, д-р. мед. наук, проф.,  
зав. каф. біомедицинської інженерії  
e-mail: azarhov55@mail.ru

<sup>1</sup> Винницький національний технічний університет,  
Хмельницьке шосе, 95, 21021, г. Вінниця, Україна

<sup>2</sup> Медичинський центр Національного авіаційного університета,  
п-кт Космонавта Комарова, 1, 03058, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Винницький національний медичинський університет ім. Н. Пирогова,  
ул. Пирогова, 56, 21000, г. Вінниця, Україна

<sup>4</sup> Приазовський державний технічний університет,  
ул. Університетська, 7, 87500, г. Маріуполь, Україна

#### ІНФОРМАЦІОННА ТЕХНОЛОГІЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Разработка информационных систем и технологий обработки медицинских изображений клеток, полученных при исследовании гистологических препаратов, является одним из важнейших и приоритетных направлений современной медицинской науки. Выявление циркулирующих опухолевых клеток при различных локализациях злокачественных новообразований в настоящее время является одним из актуальных вопросов в онкологии. Отличительной особенностью циркулирующих опухолевых клеток является агрессивный метастатический потенциал, позволяющий рассматривать их как основной механизм опухолевой прогрессии. В статье приведены методы выявления опухолевых клеток, проанализированы современные методы и алгоритмы обработки и восстановления биомедицинских изображений. Поэтапно приведена работа информационной технологии определения циркулирующих опухолевых клеток в крови человека. Проведено сравнение разработанной технологии и существующих аналогов. В отличие от имеющихся аналогов, разработанная технология обнаруживает циркулирующие опухолевые клетки с диаметром 4 мкм в исследовании образцов крови пациентов с мелкоклеточным раком легких.

**Ключевые слова:** *информационная технология, циркулирующая опухолевая клетка, медицинское изображение, гистология, обработка, определение, критерий.*

*S.M. Zlepko*<sup>1</sup>, D.Sc. (Engineering), Professor,  
Head of the Department of Biomedical Engineering

e-mail: smzlepko@ukr.net

*T.A. Chernyshova*<sup>2</sup>, Doctor,

e-mail: tetyana.che@gmail.com

*O.E. Maevsky*<sup>3</sup>, D.Sc. (Medicine), Professor,

Head of the Department of Histology

e-mail: maevskyalex8@gmail.com

*V.Ye. Krivonosov*<sup>4</sup>, docent,

Department of Biomedical Engineering

e-mail: yhtverf007@ukr.net

*O.Yu. Azarkhov*<sup>4</sup>, D.Sc. (Medicine), Professor,

Head of the Department of Biomedical Engineering

e-mail: azarkhov55@mail.ru

<sup>1</sup> Vinnytsia National Technical University,

Khmelnitskoe Highway, 95, 21021, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup> Medical Center of National Aviation University,

Cosmonaut Komarov ave., 1, 03058, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Nicholay Pirogov Vinnitsa National Medical University,

Pyrohova str, 56, 21000, Vinnytsia, Ukraine

<sup>4</sup> Priazovsky State Technical University,

Universytetska str, 7, 87500, Mariupol, Ukraine

#### INFORMATION TECHNOLOGY OF DETERMINING CIRCULAR TUMOR CELLS IN HUMAN BLOOD

**Introduction.** The development of information systems and technologies for the processing of medical images of cells obtained in the study of histological preparations is one of the most important and priority directions of modern medical science.

**The purpose of the article** is to detect the CPR at various localizations of malignant neoplasms is currently one of the topical issues in oncology.

**Results.** A distinctive feature of the circular tumor cells is the aggressive metastatic potential, which allows them to be considered as the main mechanism of tumor progression. The article describes the methods of detecting the circular tumor cells, the functions and operations of image processing. The modern methods and algorithms for processing and restoring biomedical images are analyzed. The work of information technology for the determination of circulating tumor cells in human blood is given step by step. A comparison of the developed technology and existing analogues is made.

**Conclusions.** Unlike the existing technology, it detects a 4-micromycle circular tumor cells in the study of blood samples from patients with micellar lung cancer. The doctor, thus, received an automatic technology for the determination of the circular tumor cells in peripheral or venous blood with high reliability and informativeness, with maximum preservation of the integrity and invulnerability of circulating tumor cells. The analysis of literary sources and their own clinical studies have confirmed that only technologies based on the ISET method allow the detection of very rare circulating trophoblast cells of the fetus from the mother's blood.

**Keywords:** *information technology, circulating tumor cell, medical image, histology, treatment, definition, criterion.*