



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 21/00 (2021.02); G02B 26/00 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2021103398, 11.02.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.02.2021

Дата регистрации:
13.09.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.02.2021

(45) Опубликовано: 13.09.2021 Бюл. № 26

Адрес для переписки:

119180, Москва, Старомонетный пер., 26, АО
"Наука и инновации", для Снегова К.Г.

(72) Автор(ы):

Бородкин Александр Викторович (RU),
Грачев Павел Вячеславович (RU),
Ахлюстина Екатерина Витальевна (RU),
Савельева Татьяна Александровна (RU),
Лощенов Виктор Борисович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Акционерное общество "Наука и инновации"
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2368306 С2, 27.09.2009. US
7595838 В2, 29.09.2009. US 6615063 В1,
02.09.2003. US 6485413 В1, 26.11.2002.

(54) УСТРОЙСТВО С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ВИДЕОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО И СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ КОНТРОЛЯ И ОЦЕНКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В БИОТКАНЯХ

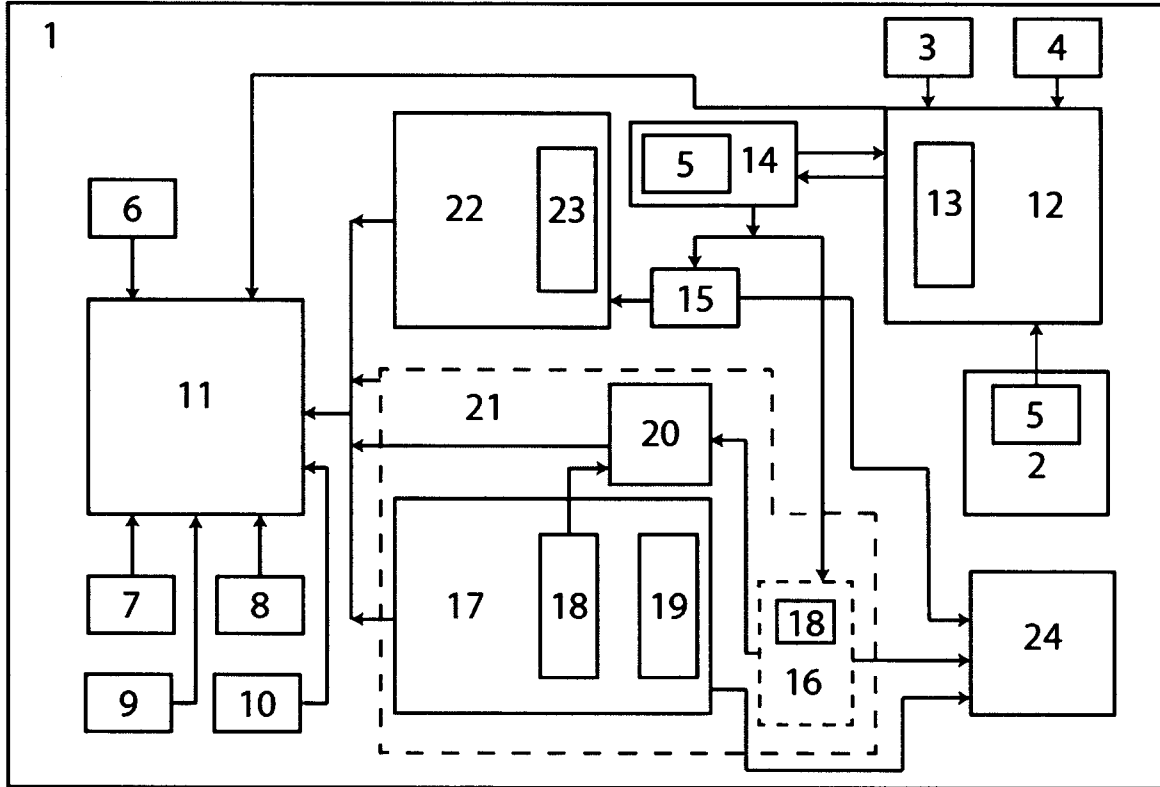
(57) Реферат:

Полезная модель относится к области устройств и аппаратуры для терапии и диагностики с использованием лазерного луча и предназначена для проведения исследований фотосенсибилизаторов in vitro, in situ и in vivo с возможностью видеофлуоресцентного и спектроскопического анализа распределения фотосенсибилизаторов в биотканях мелких лабораторных животных, а также для осуществления контролируемого фотодинамического воздействия и оценки его эффективности. Устройство с возможностью видеофлуоресцентного и спектроскопического анализа для контроля и оценки распределения фотосенсибилизаторов в биотканях, включающее блок генерации лазерного излучения с оптическим фильтром, модуль оптического переключения каналов ввода излучения, волоконно-оптический модуль доставки и приема излучения, волоконно-оптический модуль доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, блок позиционирования, блок регистрации

видеофлуоресцентных изображений с оптическим фильтром, блок анализа спектральных данных, блок управления и обработки полученных данных. Устройство выполнено в едином корпусе с полностью затемненной внутренней камерой, предназначенной для размещения исследуемых объектов, а блок регистрации видеофлуоресцентных изображений состоит из цифровой камеры, электромеханического вариофокального объектива и светофильтра с полосой пропускания в диапазоне регистрации флуоресцентного сигнала, совместно с волоконно-оптическим модулем доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, состоящим из оптического волокна с размещенным на дистальном конце электромеханическим вариофокальным объективом, закреплены на электромеханических подвижках блока позиционирования над исследуемым объектом, при этом вариофокальные объективы блока регистрации видеофлуоресцентных изображений и волоконно-

оптического модуля имеют электрическое соединение с платой управления, соединенной с блоком управления и обработки данных, а блок генерации лазерного излучения с длиной волны в полосе эмиссии фотосенсибилизатора в красном диапазоне спектра содержит светофильтр с полосой пропускания в диапазоне от 632 до 640 нм, при этом блоки контролируются и

управляются специализированным программным обеспечением, посредством которого отображаются сведения о работе устройства при помощи светодиодных индикаторов. Устройство позволяет повысить точность определения положения очагов флуоресценции и их геометрических размеров.



Фиг.1

RU 206470 U1

RU 206470 U1

Полезная модель относится к области устройств и аппаратуры для терапии и диагностики с использованием лазерного излучения и предназначена для проведения исследований фотосенсибилизаторов *in vitro*, *in situ* и *in vivo* с возможностью видеофлуоресцентного и спектроскопического анализа распределения фотосенсибилизаторов в биотканях мелких лабораторных животных, а также для осуществления контролируемого фотодинамического воздействия и оценки его эффективности.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ:

Предлагаемая полезная модель относится к лабораторному оборудованию для исследований фотосенсибилизаторов *in vitro*, *in situ* и *in vivo* с возможностью видеофлуоресцентного и спектроскопического анализа распределения фотосенсибилизаторов в клеточных культурах и биотканях, а также для осуществления контролируемого фотодинамического воздействия и оценки его эффективности.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известно устройство (US 20170007192 A1) для визуализации изображения животного, образца или фантома. Устройство позволяет отображать животное с разных сторон, угол обзора составляет не менее 360 градусов. Животное, фантом или образец исследования поддерживается держателем объекта. Держатель объекта представляет собой удлиненную трубку, и служит для надежной фиксации животного, образца или фантома. Держатель объекта подключен к приводу мотора управления. Привод мотора управления вращает держатель объекта. Изображение животного, образца или объекта исследования регистрируется при каждом приращении. Для визуализации используется рентгеновское излучение. Данное устройство не позволяет получать флуоресцентные изображения животного в видимом диапазоне, а значит проводить флуоресцентную диагностику.

Известно также усовершенствованное устройство (US 6901279 B2) для формирования изображения, которое позволяет пользователю выполнять многочисленные операции формирования изображения. Устройство формирования изображения включает несколько улучшений конструкции блока для управления освещением внутри блока для формирования изображения: улучшенные уплотнители и механизм закрытия двери. Настоящее изобретение также включает в себя несколько улучшений конструкции устройства формирования изображения для облегчения захвата изображения, таких как: устройство автоматического выбора фильтра, подвижная платформа, автоматическое управление фокусировкой, регулировка диафрагмы и высота платформы и улучшенное внутреннее освещение для захвата изображений объекта. В качестве источника излучения используется несколько белых светодиодов.

Известны системы и методы для получения изображений образца (US 7595838 B2). Образец помещается в бокс для визуализации, содержащий подвижный столик, который позволяет регистрировать изображение образца из различных положений и под разными углами внутри бокса для визуализации. Изображения регистрируются CCD камерой и обрабатываются компьютером. Полученные изображения из блока формирования изображения могут использоваться для наблюдения за состоянием объекта. Данное устройство не позволяет осуществлять регулировку интенсивности излучения источника и, таким образом, не дает возможности переключаться между диагностическим и терапевтическим режимами воздействия.

Известна также система для визуализации мелких лабораторных животных (WO 2008/142593 A2). Система включает в себя док-станцию и по меньшей мере один способ визуализации мелких животных с ее помощью. Док-станция предоставляет рабочее

пространство и стыковочные порты для подготовки и содержания под наркозом животных, ожидающих визуализации. Для дублирования положения объекта исследования предусмотрен держатель, который удерживает объект в воспроизводимом положении на лотке для объекта. Осуществляется мониторинг основных показателей жизнедеятельности объектов исследования. Лоток для объектов исследования включает реперные точки для помощи в совмещении изображений одинаковой модальности и изображений различной модальности. К недостаткам системы следует отнести то, что она не защищена от внешнего светового воздействия, что может негативно сказываться на качестве получаемых изображений.

Ближайшим аналогом предлагаемого устройства (прототип) является устройство получения флуоресцентных томографических изображений (патент РФ 2368306). Устройство содержит лазерный источник излучения, модулируемый по амплитуде и снабженный, по крайней мере, одним волоконно-оптическим выходом, приемник излучения, снабженный, по крайней мере, одним волоконно-оптическим входом, установленными с возможностью сканирования излучения по интересующей области исследуемого объекта, и блок обработки сигнала и визуализации. Волоконно-оптические входы и выходы снабжены системами электромеханических подвижек входа и выхода, соединенными с блоком управления движения, выполненным с возможностью независимого друг от друга, с заданным шагом и пространственным сдвигом, перемещения волоконно-оптических входа и выхода. Блок обработки сигнала и визуализации обеспечивает построение трехмерного изображения интересующей области исследуемого объекта при плоской модели сканирования. Использование изобретения позволяет повысить пространственное разрешение устройства томографирования и упростить его конструкцию. Однако данное устройство не имеет диодных лазеров с высокой мощностью излучения, достаточной для проведения фотодинамической терапии. Это не позволяет использовать это устройство для эффективной контролируемой фотодинамической терапии и оценки эффективности фармпрепаратов для фотодинамической терапии.

РАСКРЫТИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ

Задачей, на решение которой направлена данная полезная модель, является обеспечение осуществления прецизионного контролируемого фотодинамического воздействия и оценка его эффективности при помощи видеофлуоресцентной диагностики и локального спектроскопического анализа распределения фотосенсибилизаторов в биотканях *in vitro*, *in situ* и *in vivo*.

Поставленная задача решается тем, что предложенное устройство с возможностью видеофлуоресцентного и спектроскопического анализа для контроля и оценки распределения фотосенсибилизаторов в биотканях, включающее блок генерации лазерного излучения с оптическим фильтром, модуль оптического переключения каналов ввода излучения, волоконно-оптический модуль доставки и приема излучения, волоконно-оптический модуль доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, блок позиционирования, блок регистрации видеофлуоресцентных изображений с оптическим фильтром, блок анализа спектральных данных, блок управления и обработки полученных данных, отличающееся тем, что устройство выполнено в едином корпусе с полностью затемненной внутренней камерой, предназначенной для размещения исследуемых объектов, а блок регистрации видеофлуоресцентных изображений, состоящий из цифровой камеры, электромеханического вариофокального объектива и светофильтра с полосой пропускания в диапазоне регистрации флуоресцентного сигнала, совместно с волоконно-

оптическим модулем доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, состоящим из оптического волокна с размещенным на дистальном конце электромеханическим вариофокальным объективом, закреплены на электромеханических подвижках блока позиционирования над исследуемым объектом, при этом вариофокальные объективы блока регистрации видеофлуоресцентных изображений и волоконно-оптического модуля имеют электрическое соединение с платой управления, соединенной с блоком управления и обработки данных, а блок генерации лазерного излучения с длиной волны в полосе эмиссии фотосенсибилизатора в красном диапазоне спектра содержит светофильтр с полосой пропускания в диапазоне от 632 до 640 нм, при этом блоки контролируются и управляются специализированным программным обеспечением, посредством которого отображаются сведения о работе устройства при помощи светодиодных индикаторов.

Также данная задача решается тем, что блок анализа спектрального состава излучения с волоконно-оптической системой доставки и приема излучений входит в модуль определения скорости уменьшения интенсивности флуоресценции в качестве звена обратной связи для автоматической регулировки мощности лазерного излучения при фотодинамическом воздействии.

Также задача решается тем, что блок регистрации видеофлуоресцентных изображений входит в модуль определения скорости уменьшения интенсивности флуоресценции в качестве звена обратной связи для автоматической регулировки мощности лазерного излучения при фотодинамическом воздействии.

Технический результат заявленной полезной модели заключается в повышении точности определения положения очагов флуоресценции и их геометрических размеров. Устройство также позволяет использовать скорость изменения интенсивности флуоресценции в дальнем красном видимом диапазоне в качестве обратной связи для регулирования мощности лазерного источника.

Заявленное устройство решает следующие технические проблемы:

- определение локализаций фотосенсибилизатора в биологических тканях *in situ*, *in vivo* в ближнем красном диапазоне спектра
- регистрация динамики фотобликинга в зонах интереса
- сопоставление измеренных спектральных данных с местами измерений на экспериментальных образцах, животных.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Сущность полезной модели поясняется чертежами, которые включены в состав настоящего описания. Чертежи иллюстрируют вариант осуществления полезной модели и совместно с вышеприведенным общим описанием полезной модели и нижеприведенным подробным описанием осуществления служат для пояснения принципов работы настоящей полезной модели.

На фиг. 1 изображена блок-схема устройства и приняты следующие обозначения: 1 - корпус с полным затемнением внутренней камеры, 2 - дверь корпуса с ручкой, 3 - кнопка аварийного отключения, 4 - ключ управления источником излучения, 5 - ключ переключения работы источника излучения, 6 - кнопка включения установки, 7 - разъемы с USB интерфейсами, 8 - разъем с HDMI интерфейсом, 9 - разъем Ethernet, 10 - индикаторы, 11 - блок управления и обработки данных, 12 - блок генерации лазерного излучения, 13 - оптический фильтр, 14 - модуль оптического переключения каналов ввода излучения, 15 - волоконно-оптический модуль доставки и приема излучения, 16 - волоконно-оптический модуль доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, 17 - блок регистрации видеофлуоресцентных изображений, 18 -

варифокальный объектив, 19 - оптический фильтр, 20 - плата управления объективами, 21 - блок позиционирования, 22 - блок анализа спектрального состава излучения, 23 - оптический фильтр.

На фиг. 2 изображен общий вид изделия и приняты следующие обозначения:

5 1 - корпус с полным затемнением внутренней камеры, 2 - дверь корпуса с ручкой, 3 - кнопка аварийного отключения, 4 - ключ управления источником излучения 6 - кнопка включения установки, 7 - разъемы с USB интерфейсами, 8 - разъем с HDMI интерфейсом, 9 - разъем Ethernet, 10 - индикаторы

На фиг. 3 изображен вид слева

10 На фиг. 4 изображен вид справа и приняты следующие обозначения:

1 - корпус с полным затемнением внутренней камеры, 2 - дверь корпуса с ручкой, 3 - кнопка аварийного отключения, 4 - ключ управления источником излучения 6 - кнопка включения установки, 7 - разъемы с USB интерфейсами, 8 - разъем с HDMI интерфейсом, 9 - разъем Ethernet.

15 На фиг. 5 изображена схема устройства специализированного программного обеспечения и приняты следующие обозначения: 25 - модуль управления блоком генерации излучения, 26 - модуль управления блоком анализа спектральных данных, 27 - модуль управления объективами, 28 - модуль управления блоком регистрации видеофлуоресцентных изображений, 29 - модуль управления блока позиционирования.

20 На фиг. 6 изображены алгоритмы работы устройства и приняты следующие обозначения: 6А - получение видеофлуоресцентных изображений, 6Б получение спектральных данных, 6В - проведение процесса фотодинамического воздействия.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНЫ (не обязательно)

25 Под термином «исследуемый участок ткани» в данном документе понимают участок тела, в пределах которого производится оперативное вмешательство, а также любой другой объект, например экспериментальный образец с неизвестной концентрацией фотосенсибилизатора, подлежащий флуоресцентному исследованию с целью оценки накопления фотосенсибилизатора или другого люминофора.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ

30 Устройство работает следующим образом:

Внутри корпуса (1) с дверью (2) имеется полностью затемненная камера для размещения экспериментальных объектов (24), с помощью модуля специализированного программного обеспечения (25) блока управления и обработки данных (11) включается блок генерации лазерного излучения (12), у которого на передней панели корпуса 35 выведены его органы управления: кнопка аварийного выключения (3), ключ управления источником излучения (4), ключ переключения работы источника излучения (5). Лазерное излучение проходя через светофильтр (13) доставляется к модулю оптического переключения каналов ввода излучения (14) с кнопкой (5) у которого имеется один разъем для ввода и два для вывода излучения. К двум разъемам на выводе присоединены 40 волоконно-оптический модуль доставки и приема излучения (15) и волоконно-оптический модуль доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения (16). Дальнейшая работа устройства зависит от положения переключателя излучения. При вводе в волоконно-оптический модуль доставки и приема излучения (15), который имеет Y-образный вид и со стороны двух ответвлений оснащен двумя оптическими 45 разъемами для присоединения к оптическому переключателю (14) и блоку анализа спектрального состава излучения (22), а с другой стороны оснащен наконечником для контактирования с экспериментальными объектами, излучение доставляется к исследуемым объектам. Рассеянное лазерное излучение и возбужденная флуоресценция

фотосенсибилизатора собирается приемными волокнами модуля (15) и доставляется по ним к блоку анализа спектральных данных (22), предварительно пройдя через светофильтр (23) для ослабления лазерного излучения. Излучение раскладывается в спектр для последующего анализа. Полученные данные передаются в блок управления и обработки информации (11), при помощи модуля (26) специализированного программного обеспечения проводится анализ спектров: интенсивность лазерной линии, интенсивность флуоресценции, разность интенсивностей лазерного и флуоресцентного излучений, с последующим выводом на экран монитора данных в виде графиков и гистограмм, что позволяет определить скорость уменьшения интенсивности флуоресценции и позволяет использовать модуль в качестве звена обратной связи для автоматической регулировки мощности лазерного излучения при фотодинамическом воздействии. При вводе излучения из оптического переключателя в волоконно-оптический модуль доставки излучения с изменяемой апертурой (16) излучение доставляется к исследуемым объектам. На дистальном конце модуля (16) размещен электромеханический вариофокальный объектив (18), который соединен электрическими контактами с платой управления (20), а она с блоком управления и обработки информации (11). Управляется объектив (18) модулем (27) специализированного программного обеспечения, который посылает моторам серию электрических импульсов для изменения апертуры с целью формирования в области размещения экспериментальных объектов лазерное пятно с заданным диаметром. Сформированное излучение предназначено для возбуждения флуоресценции, а при высоких значениях плотности мощности достигается фотодинамическое воздействие на экспериментальные объекты. Флуоресцентный сигнал проходит через светофильтр (19) собирается блоком регистрации видеофлуоресцентных изображений (17) с вариофокальным объективом (18), который соединен электрическими контактами с платой управления (20). Полученная информация с блока регистрации видеофлуоресцентных изображений поступает в блок управления и обработки данных (11), при помощи модуля (28) специализированного программного обеспечения проводится анализ изображений: яркость в точке, средняя яркость в прямоугольнике, горизонтальный профиль яркости, вертикальный профиль яркости, профиль яркости произвольного отрезка, средняя яркость в произвольном многоугольнике, с последующим выводом на экран монитора данных в виде графиков и 2Д изображений с распределением флуоресцентного сигнала в экспериментальных объектах, что позволяет определить скорость уменьшения интенсивности флуоресценции и использовать модуль в качестве звена обратной связи для автоматической регулировки мощности лазерного излучения при фотодинамическом воздействии.

Объективы (18) блоков (16, 17) закреплены на электромеханических подвижках блока позиционирования (21), который управляется модулем специализированного программного обеспечения (29) блока управления и обработки данных (11), над экспериментальным объектом и работают в синхронном режиме, что позволяет облучать лазерным излучением область попадающую в поле зрения блока регистрации видеофлуоресцентных изображений (17). Блок позиционирования (21) позволяет перемещать блок регистрации изображений (17) для детального анализа отдельных участков экспериментальных объектов

На корпусе (1) выведены на боковую правую панель от блока управления и обработки данных (11) интерфейсные разъемы: USB (7), HDMI (8), Ethernet (9), для подключения устройств ввода и вывода информации, такие как клавиатура, компьютерная мышь и монитор, а также для подключения устройства к сети интернет. На переднюю панель

выведены индикаторы (10), сообщающие о состоянии работы блоков устройства, кнопка включения устройства (6).

Конструктивные особенности полезной модели:

5 - встроенный блок управления устройством и анализа диагностируемых данных внутри корпуса позволяет добиться портативности устройства, уменьшить количество интерфейсных кабелей, соединяющие функциональные модули, и количество внешних блоков изделия;

10 - комплектность установки позволяет использовать один источник лазерного возбуждающего излучения для видеофлуоресцентной, волоконной спектральной диагностики, а также для фотодинамического воздействия на исследуемые объекты, в том числе с труднодоступной локализацией, при помощи дополнительных волоконно-оптических устройств доставки излучения.

15 Таким образом, совокупность всех существенных признаков делает предлагаемое устройство многофункциональным инструментом, наличие в котором высокоинтенсивного лазерного источника излучения дальнего красного диапазона спектра, позволяет проводить видеофлуоресцентную диагностику, анализ тканей со спектральным разрешением, с применением волоконных инструментов, в том числе по глубине зондирования, а также проводит фотодинамическое воздействие на объекты исследования, что способствует применять устройство при предклинических
20 исследований биомаркеров *in situ* и *in vivo*.

Предлагаемая полезная модель может изготавливаться серийно из материалов, разрешенных для медицинского применения, отдельные части которого могут быть изготовлены при помощи технологии печати на 3Д-принтере из полимерных материалов.

25 (57) Формула полезной модели

1. Устройство с возможностью видеофлуоресцентного и спектроскопического анализа для контроля и оценки распределения фотосенсибилизаторов в биотканях, включающее блок генерации лазерного излучения с оптическим фильтром, модуль оптического переключения каналов ввода излучения, волоконно-оптический модуль доставки и
30 приема излучения, волоконно-оптический модуль доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, блок позиционирования, блок регистрации видеофлуоресцентных изображений с оптическим фильтром, блок анализа спектральных данных, блок управления и обработки полученных данных, отличающееся тем, что устройство выполнено в едином корпусе с полностью затемненной внутренней камерой,
35 предназначенной для размещения исследуемых объектов, а блок регистрации видеофлуоресцентных изображений состоит из цифровой камеры, электромеханического вариофокального объектива и светофильтра с полосой пропускания в диапазоне регистрации флуоресцентного сигнала, совместно с волоконно-оптическим модулем доставки излучения с изменяемой апертурой исходящего излучения, состоящим из
40 оптического волокна с размещенным на дистальном конце электромеханическим вариофокальным объективом, закреплены на электромеханических подвижках блока позиционирования над исследуемым объектом, при этом вариофокальные объективы блока регистрации видеофлуоресцентных изображений и волоконно-оптического модуля имеют электрическое соединение с платой управления, соединенной с блоком управления
45 и обработки данных, а блок генерации лазерного излучения с длиной волны в полосе эмиссии фотосенсибилизатора в красном диапазоне спектра содержит светофильтр с полосой пропускания в диапазоне от 632 до 640 нм, при этом блоки контролируются и управляются специализированным программным обеспечением, посредством которого

отображаются сведения о работе устройства при помощи светодиодных индикаторов.

2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что система анализа спектрального состава излучения с волоконно-оптической системой доставки и приема излучений входит в блок определения скорости уменьшения интенсивности флуоресценции в качестве звена обратной связи для автоматической регулировки мощности лазерного излучения при фотодинамическом воздействии.

3. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что система регистрации видеофлуоресцентных изображений входит в блок определения скорости уменьшения интенсивности флуоресценции в качестве звена обратной связи для автоматической регулировки мощности лазерного излучения при фотодинамическом воздействии.

15

20

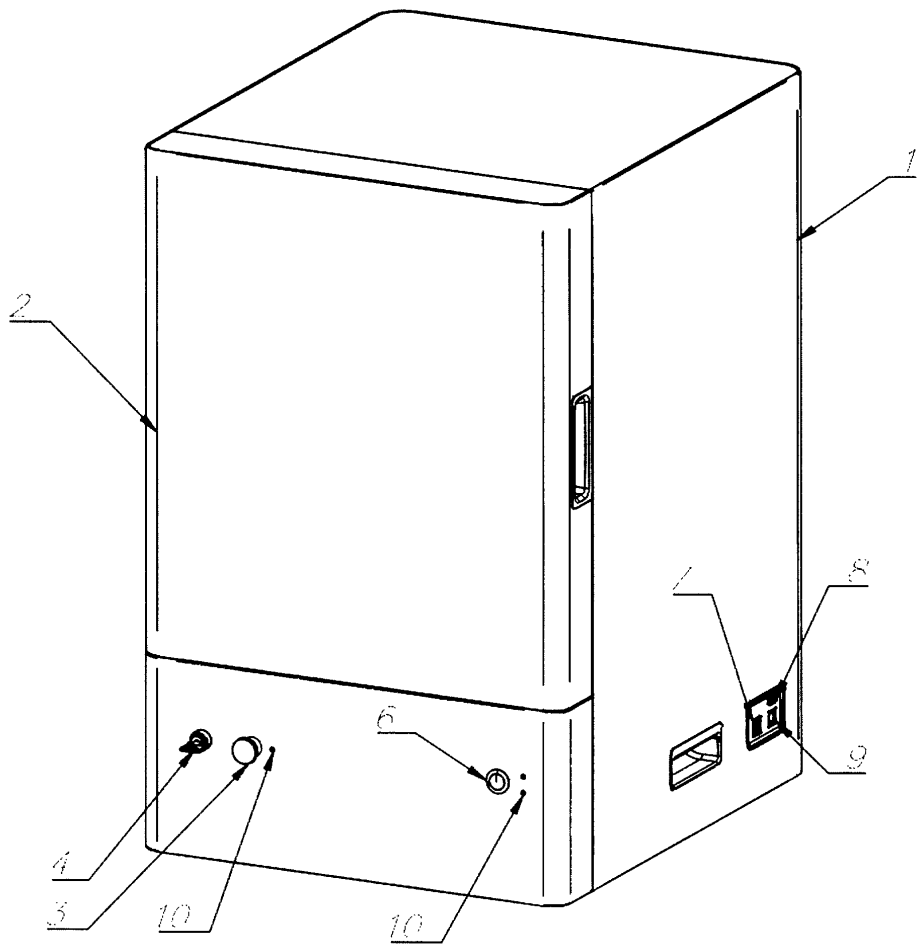
25

30

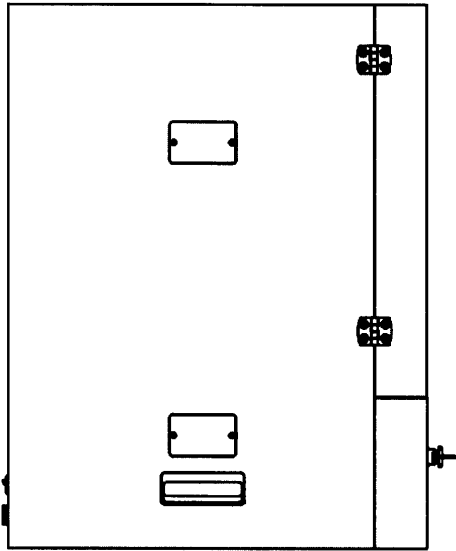
35

40

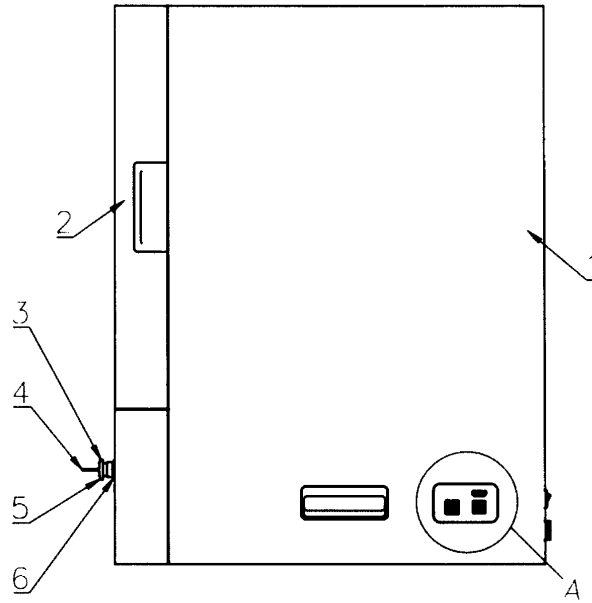
45



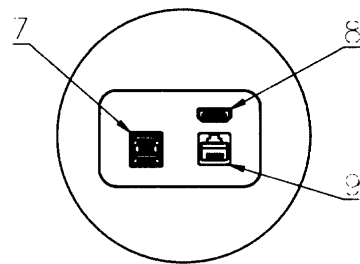
Фиг. 2



Фиг. 3



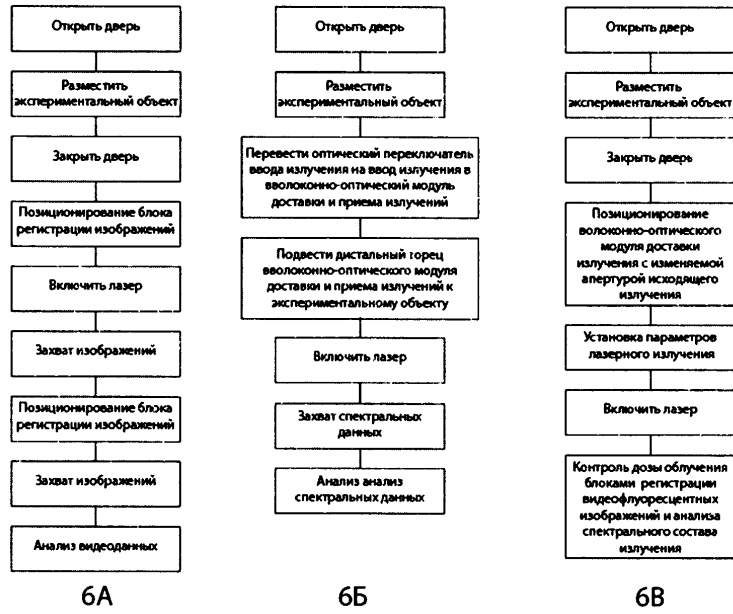
A (1:2)



Фиг.4



Фиг. 5



Фиг. 6