



МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(51) Международная классификация изобретения ⁶ : A61B 6/00	A1	(11) Номер международной публикации: WO 00/47112 (43) Дата международной публикации: 17 августа 2000 (17.08.00)		
(21) Номер международной заявки: PCT/RU99/00039		(81) Указанные государства: AU, BR, BY, CA, CN, IL, JP, KR, MX, RU, SI, UA, US, европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).		
(22) Дата международной подачи: 12 февраля 1999 (12.02.99)				
(71) (72) Заявители и изобретатели: ТРУШИН Алексей Иванович [RU/RU]; 117335 Москва, ул. Профсоюзная, д. 38, корп. 1, кв. 20 (RU) [TRUSHIN, Alexei Ivanovich, Moscow (RU)]. ВИНОГРАДОВ Александр Владимирович [RU/RU]; 117335 Москва, ул. Профсоюзная, д. 44, корп. 5, кв. 7 (RU) [VINOGRADOV, Alexander Vladimirovich, Moscow (RU)]. СТАХАНОВ Михаил Леонидович [RU/RU]; 105318 Москва, ул. Щербаковская, д. 26/30, кв. 127 (RU) [STAKHANOV, Mikhail Leonidovich, Moscow (RU)].		Опубликована С отчётом о международном поиске.		
(72) Изобретатели: ЭСКИН Вадим Германович; 129085 Москва, пр. Ольминского, д. 3, кв. 40 (RU) [ESKIN, Vadim Germanovich, Moscow (RU)]. ВЕЛЬШЕР Леонид Зиновьевич; 129224 Москва, ул. Северодвинская, д. 9, кв. 238 (RU) [VELSHER, Leonid Zinovievich, Moscow (RU)].				
(54) Title: METHOD FOR DIAGNOSING PROLIFERATION REGIONS AND DEVICE FOR REALISING THE SAME				
(54) Название изобретения: СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ОБЛАСТЕЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ				
(57) Abstract				
<p>The present invention relates to a non-invasive and contactless method for diagnosing <i>in vivo</i> in a living organism the regions of biological tissue proliferation as well as their localisation areas by visualising the fluorescence of endogenous porphyrins. This invention also relates to a device for realising this method. The tissues are illuminated with a low-intensity monochromatic radiation having a wavelength of 630 to 645 nm, and the fluorescent image is subsequently recorded in a range of 650 to 730 nm, wherein the recording is carried out in one or more cycles. The method further involves averaging the brightness values of the corresponding points of the images for all the recording cycles, determining the significant range of the brightness values for the averaged image, and spreading this range by scaling onto the whole dynamic range of the display device. The method further involves recording at the same angle and the same scale a reference colour image of the tissues, secondary images at the excitation wavelength and at the fluorescence wavelength by illumination from corresponding sources, as well as fluorescent images of the natural proliferation region in the same patient and of the iridescent test object. The device for realising this method further includes an additional illumination source for the test premises.</p>				

(54) Реферат

Неинвазивный, бесконтактный способ диагностики областей пролиферации биологических тканей и зон их локализации *in vivo* в живом организме на основе визуализации флуоресценции эндогенных порфиринов и устройство для его осуществления. Ткань облучают низкоинтенсивным монохроматическим излучением в диапазоне длин волн 630 – 645 нм и регистрируют флуоресцентное изображение в диапазоне 650 – 730 нм. Регистрацию проводят за один или несколько циклов, усредняют яркости соответствующих точек изображений всех циклов регистрации, определяют значащий диапазон яркостей усреднённого изображения и расширяют этот диапазон путём пересчёта на весь динамический диапазон устройства отображения. Дополнительно регистрируют с тем же ракурсом и масштабом цветное опорное изображение ткани, вспомогательные изображения на длине волны возбуждения и на длине волны флуоресценции при подсветке соответствующими источниками, а также флуоресцентные изображения естественной области пролиферации того же пациента и флуоресцирующего тест-объекта. Устройство для осуществления способа содержит дополнительный источник освещения лабораторного помещения.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AL	Албания	ES	Испания	LS	Лесото	SK	Словакия
AM	Армения	FI	Финляндия	LT	Литва	SN	Сенегал
AT	Австрия	FR	Франция	LU	Люксембург	SZ	Свазиленд
AU	Австралия	GA	Габон	LV	Латвия	TD	Чад
AZ	Азербайджан	GB	Великобритания	MC	Монако	TG	Того
BA	Босния и Герцеговина	GE	Грузия	MD	Республика Молдова	TJ	Таджикистан
BB	Барбадос	GH	Гана	MG	Мадагаскар	TM	Туркменистан
BE	Бельгия	GN	Гвинея	MK	бывшая югославская Республика Македония	TR	Турция
BF	Буркина-Фасо	GR	Греция	ML	Мали	TT	Тринидад и Тобаго
BG	Болгария	HU	Венгрия	MN	Монголия	UA	Украина
BJ	Бенин	IE	Ирландия	MR	Мавритания	UG	Уганда
BR	Бразилия	IL	Израиль	MW	Малави	US	Соединённые Штаты
BY	Беларусь	IS	Исландия	MX	Мексика	UZ	Узбекистан
CA	Канада	IT	Италия	NE	Нигер	VN	Вьетнам
CF	Центрально-Африкан- ская Республика	JP	Япония	NL	Нидерланды	YU	Югославия
CG	Конго	KE	Кения	NO	Норвегия	ZW	Зимбабве
CH	Швейцария	KG	Киргизстан	NZ	Новая Зеландия		
CI	Кот-д'Ивуар	KP	Корейская Народно- Демократическая Рес- публика	PL	Польша		
CM	Камерун	KR	Республика Корея	PT	Португалия		
CN	Китай	KZ	Казахстан	RO	Румыния		
CU	Куба	LC	Сент-Люсия	RU	Российская Федерация		
CZ	Чешская Республика	LI	Лихтенштейн	SD	Судан		
DE	Германия	LK	Шри Ланка	SE	Швеция		
DK	Дания	LR	Либерия	SG	Сингапур		
EE	Эстония			SI	Словения		

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ОБЛАСТЕЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ.

Изобретение относится к медицине, а точнее к области бесконтактной 5 клинической диагностики областей пролиферации биологических тканей и зон их локализации *in vivo* в живом организме на основе флуоресценции эндогенных порфиринов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ.

В основе как известных, так и предлагаемого способа диагностики 10 областей пролиферации лежит способность порфиринов избирательно локализоваться в пролиферирующих тканях (Большая медицинская энциклопедия, RU, Москва, издательство “Советская энциклопедия”, 1983, т. 20, с. 349).

Известны способы диагностики областей пролиферации в онкологии, 15 заключающиеся в том, что пациенту вводят экзогенные порфирины (Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика злокачественных опухолей препаратом фотогем, В. И. Чиссов и др., Хирургия, № 12, 1994 г., с. 3 - 6; Клиническая флюоресцентная диагностика опухолей с фотосенсибилизатором фотогемом, В. И. Чиссов и др., Хирургия, № 5, 1995 г., 20 с. 37 - 41; (см. также ссылки в этих статьях)) или вводят препараты, стимулирующие интенсивную выработку эндогенных порфиринов в организме пациента (Pharmacokinetic of Endogenous Porphyrins Induced by 5-Aminolevulinic Acid as Observed by Means of Laser Induced Fluorescence from Several Organs of Tumour-Bearing Mice, Ronald Sroka, Reinhold Baugartner, Wolfgang Beyer, Liebwin Gossner, Tarek Sassy, Susanne Stocker., BIOS'95, 4-10 Feb. 1995, SPIE Proc. Vol. 2387, pp. 22-29) и, по прошествии некоторого времени, достаточного для селективного перераспределения введённых экзогенных порфиринов в тканях или стимуляции выработки и перераспределения

эндогенных порфиринов, последовательно облучают небольшие участки поверхности исследуемой ткани излучением с длиной волны, лежащей в полосе возбуждения флуоресценции порфиринов, одновременно регистрируя спектр флуоресценции. Далее сравнивают интенсивности флуоресцентных 5 сигналов в полосе флуоресценции порфиринов по спектральным кривым, снятым с различных участков исследуемой ткани и по их соотношению, соответствующему соотношению концентраций порфиринов, судят о различной степени пролиферации различных участков исследуемой ткани.

Основным недостатком этих способов диагностики является их 10 инвазивность, заключающаяся в необходимости введения пациенту либо экзогенных порфиринов, либо веществ, стимулирующих интенсивную выработку в организме эндогенных порфиринов. Повышение содержания в организме порфиринов приводит к появлению всех отрицательных явлений, 15 характерных для порфирии - нарушения обмена порфиринов, в том числе к значительному повышению фоточувствительности организма. В связи с этим данные способы не применимы при проведении первичных диагностических обследований, особенно при массовом профилактическом мониторинге 20 населения.

К недостаткам указанных способов диагностики следует также отнести 20 их низкую производительность, обусловленную прежде всего достаточно длительным промежутком времени, необходимым для селективного перераспределения введённых экзогенных порфиринов в тканях или стимуляции выработки и перераспределения эндогенных порфиринов. Кроме 25 того, в указанных способах регистрируются спектры флуоресценции, что обуславливает последовательный, от точки к точке, анализ исследуемой ткани. Размер точки, т.е. области одномоментно исследуемой ткани, помимо оптических характеристик самой ткани, определяется также апертурами передающего возбуждающее флуоресценцию излучение и принимающего 30 флуоресцентный отклик оптических волокон и положением их торцов относительно исследуемой ткани. Это обуславливает низкое пространственное

разрешение и плохую воспроизводимость результатов измерения в указанных способах. При необходимости исследования больших поверхностей различных органов, кожи и т. д., велика вероятность появления "пропусков", т.е. оставшихся неисследованными участков диагностируемой ткани. Помимо 5 этого, недостатком указанных способов является сложность документирования местоположения областей пролиферации и границ их локализации.

Известен способ обнаружения рака (Tumor detection in HpD-sensitized mice with fluorescence lifetime imaging, R. Cubeddu, G. Canti, A. Pifferi, P. Taroni, and G. Valentini, SPIE Proc. Vol. 2972, pp. 148-153), заключающийся в том, что 10 в организм вводят экзогенное производное гематопорфирина и по прошествии некоторого времени, достаточного для селективного перераспределения его в тканях, освещают исследуемую ткань возбуждающими флуоресценцию производного гематопорфирина короткими импульсами излучения с длиной волны 405 нм и регистрируют флуоресцентное изображение с задержкой по 15 времени относительно импульса возбуждающего излучения, такой, чтобы выделить флуоресцентный отклик только искомого вещества.

К недостаткам указанного способа следует отнести его инвазивность, обусловленную необходимостью введения экзогенного флуорофора, а также сложность, дороговизну и относительно низкую разрешающую способность 20 аппаратурного обеспечения, необходимого для получения изображения с наносекундной задержкой по времени относительно импульса возбуждающего флуоресценцию излучения.

Известен способ диагностики поражённых тканей (Mechanisms of ratio fluorescence imaging of diseased tissue, Jianan Qu, Calum MacAulay, Stephen Lam 25 and Branko Palcic, SPIE Proc. Vol. 2387, pp. 71- 79), заключающийся в том, что исследуемый участок ткани облучают возбуждающим флуоресценцию эндогенных флуорофоров излучением с длиной волны 442 нм и регистрируют два флуоресцентных изображения одного и того же участка ткани на длинах волн 500 нм и 630 нм. Затем берут отношение двух флуоресцентных 30 изображений, полученных в красном и зелёном диапазонах длин волн, и по

этому отношению, если оно превышает определённую величину, судят о поражённости ткани.

Недостатком указанного способа является относительно низкая чувствительность, что вызывает необходимость применения дорогостоящих 5 камер с усилителями яркости. Это обусловлено прежде всего тем, что синее излучение (442 нм) проникает в толщу ткани на весьма незначительную глубину и, соответственно, может возбуждать флуоресценцию только приповерхностно содержащихся флуорофоров. Таким образом, указанным способом затруднена диагностика подповерхностных поражений. Оптические 10 характеристики биологических тканей в синем (442 нм), зелёном (500 нм) и красном (630 нм) спектральных диапазонах значительно различаются, а также могут варьироваться от пациента к пациенту, что приводит к необходимости применения специальных алгоритмов обработки диагностической информации. Кроме того, излучение с длиной волны 442 нм попадает в полосу 15 возбуждения флуоресценции целого ряда эндогенных флуорофоров, таких как коллаген, эластин, порфирины и их комплексы с белками и др.. Причём концентрация порфиринов и их флуоресцирующих комплексов с белками часто значительно ниже концентрации других флуорофоров. Полосы флуоресценции различных эндогенных флуорофоров достаточно широки и 20 частично перекрываются между собой, поэтому при одновременном их возбуждении возникают трудности с их дифференциацией. Флуоресценция флуорофоров, концентрация и распределение которых в тканях не несёт интересующую информацию о состоянии ткани является мешающим, шумовым фактором, искажающим информативный сигнал.

25 Известен способ определения аномалий кожи (Method of detecting anomalies of the skin, more particularly melanomae, and apparatus for carrying out the method, Gerhard Martens, Erhard P. H. Gunzel, United States Patent № 5363854, Nov. 15, 1994), заключающийся в том, что исследуемый участок кожи облучают излучением в ультрафиолетовом диапазоне спектра, регистрируют 30 флуоресцентное изображение, затем освещают тот же участок кожи видимым

светом и регистрируют опорное изображение того же участка кожи в видимом диапазоне. Затем получают третье изображение, яркость каждой точки которого равна отношению яркостей двух первых изображений в соответствующих точках. По распределению яркости на третьем изображении 5 судят о наличии аномальных участков кожи.

Недостатком указанного способа является низкая чувствительность, обусловленная тем, что широкополосное ультрафиолетовое излучение возбуждает флуоресценцию практически всех имеющихся в обследуемой ткани флуорофоров. Выделить из общего флуоресцентного отклика несущий 10 диагностическую информацию флуоресцентный сигнал флуорофоров одного типа возможно лишь в том случае, если их концентрация будет значительно превышать концентрацию других флуорофоров. Это в свою очередь в общем случае возможно лишь при искусственном инвазивном повышении их концентрации. К этому можно добавить крайне малую глубину проникновения 15 ультрафиолетового излучения в ткань кожи.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ.

Техническая задача.

Предлагаемое изобретение направлено на повышение точности, достоверности и чувствительности диагностики областей пролиферации в 20 тканях *in vivo*, повышение оперативности диагностики, исключение необходимости инвазивного вмешательства в организм пациента.

Решение технической задачи.

Указанные технические задачи решаются тем, что:

в первый период времени исследуемый участок ткани равномерно облучают 25 монохроматическим излучением в диапазоне длин волн 630 - 645 нм и регистрируют флуоресцентное изображение исследуемого участка ткани в спектральном диапазоне длин волн 650 - 730 нм, длительность же экспозиции и, соответственно, регистрации флуоресцентного изображения выбирают

исходя из уровня интенсивности флуоресцентного сигнала и динамического диапазона регистрирующего устройства, причём при уровне интенсивности флуоресцентного сигнала, находящемся на уровне фотонных шумов или собственных шумов регистрирующего устройства, регистрацию проводят за 5 несколько циклов, длительность каждого из которых определяют исходя из величины динамического диапазона регистрирующего устройства, а количество циклов и, соответственно, общее время регистрации определяют исходя из необходимой степени статистического усреднения шумов. Результирующее флуоресцентное изображение получают путём усреднения 10 яркостей соответствующих точек изображений всех циклов регистрации, определения значащего диапазона яркостей усреднённого изображения и расширения этого диапазона путём пересчёта на весь динамический диапазон устройства отображения информации.

Во второй период времени исследуемый участок ткани равномерно 15 освещают белым светом и регистрируют его цветное опорное изображение с тем же ракурсом и масштабом, что и при съёмке флуоресцентного изображения.

Области изменения интенсивности пролиферации на исследуемых участках ткани определяют по форменным признакам на флуоресцентном 20 изображении, а места их локализации определяют сравнением флуоресцентного изображения с цветным опорным изображением по нанесённым на них координатной сетке, реперным меткам или путём их наложения друг на друга.

Кроме того, при проведении диагностического сеанса дополнительно 25 регистрируют два вспомогательных флуоресцентных изображения теми же аппаратными средствами, в том же спектральном диапазоне, с тем же масштабом и при той же длине волны, плотности мощности и времени экспозиции возбуждающего флуоресценцию излучения, как и при регистрации флуоресцентного изображения исследуемой ткани.

Первое вспомогательное флуоресцентное изображение – флуоресцентное изображение тест-объекта, представляющего собой, например, кассету, содержащую несколько отделений, заполненных стабильным раствором флуорофора с известными концентрациями, 5 отличающимися от отделения к отделению в известное число раз, причём раствор флуорофора должен иметь спектральные полосы возбуждения и флуоресценции, аналогичные таковым у искомых эндопорфиринов и их флуоресцирующих белковых комплексов в исследуемых тканях, а также иметь показатели поглощения и рассеяния в используемых спектральных диапазонах 10 близкие соответствующим показателям исследуемых тканей.

По первому вспомогательному флуоресцентному изображению проводят контроль (проверку) чувствительности процесса диагностики для обеспечения его идентичности в течении срока эксплуатации диагностической аппаратуры. Кроме того, сравнивая яркости отдельных участков 15 флуоресцентного изображения исследуемой ткани и первого вспомогательного флуоресцентного изображения (с тест-объектом) оценивают концентрацию эндогенных порфиринов и их флуоресцирующих комплексов с белками в исследуемой ткани.

Второе вспомогательное флуоресцентное изображение – флуоресцентное изображение естественной области пролиферации того же 20 пациента (например, зоны роста непоражённой ногтевой пластиинки).

На втором вспомогательном флуоресцентном изображении определяют контраст между участками, соответствующими активно пролиферирующей 25 ткани и прилегающим слабо или не пролиферирующим тканям, а также градиент яркости между ними. Аналогичную процедуру проделывают по флуоресцентному изображению исследуемой ткани и сравнивают с контрастом и градиентом яркости на втором вспомогательном флуоресцентном изображении. По результатам сравнения оценивают степень пролиферации исследуемой ткани. При определении контраста и градиента яркости на 30 флуоресцентных изображениях используют усреднённые за период

регистрации значения яркостей, а также значения яркостей, усреднённые по площади, соответствующей интересующим участкам ткани.

Дополнительно, при исследовании тканей, содержащих участки с (существенно) различными характеристиками поглощения и рассеяния в 5 используемых диапазонах спектра, регистрируют ещё два вспомогательных монохромных изображения исследуемой ткани с тем же ракурсом и масштабом, как и при съёмке флуоресцентного изображения: одно (или третье вспомогательное изображение) регистрируют на длине волны используемого источника возбуждающего флуоресценцию излучения при равномерном 10 освещении этим источником исследуемой ткани; другое (или четвёртое вспомогательное изображение) регистрируют в том же спектральном диапазоне, в котором проводят регистрацию флуоресцентного изображения, но при равномерной подсветке исследуемой ткани дополнительным источником, излучающим в том же спектральном диапазоне (в используемой 15 полосе флуоресценции).

На третье и четвёртое монохромные вспомогательные изображения также наносят координатную сетку, реперные метки, или предусматривают возможность наложения или совмещения с флуоресцентным и с цветным опорным изображениями исследуемой ткани.

20 По третьему и четвёртому монохромным вспомогательным изображениям оценивают оптические характеристики поглощения и рассеяния диагностируемого участка исследуемой ткани в спектральных диапазонах, соответствующих используемым полосам возбуждения и флуоресценции эндогенных порфиринов и их флуоресцирующих комплексов с белками.
25 Местоположение локальных изменений оптических характеристик поглощения и рассеяния определяют сравнением третьего и четвёртого монохромных вспомогательных изображений с флуоресцентным и с цветным опорным изображениями исследуемой ткани по нанесённым на них координатной сетке, реперным меткам или путём их наложения друг на друга.

Для реализации заявляемого способа предлагается устройство для диагностики областей пролиферации, блок-схема которого представлена на FIG. 1, содержащее монохроматический источник возбуждающего флуоресценцию эндогенных порфиринов и их комплексов с белками излучения - 3, блок регистрации флуоресцентного изображения - 13, блок регистрации опорного изображения - 10, компьютер с устройствами отображения, вывода, документирования и хранения графической информации - 14, 15, 16. Устройство отличается тем, что монохроматический источник возбуждающего флуоресценцию эндогенных порфиринов и их комплексов с белками излучения излучает в диапазоне длин волн 630 – 645 нм, блок регистрации флуоресцентного изображения выполнен в виде монохромной CCD-камеры с изменяемым временем экспозиции кадра, а также дополнительно содержит источник белого света для подсветки поверхности исследуемой ткани при регистрации цветного опорного изображения - 1, источник монохроматического излучения в диапазоне длин волн 650 – 730 нм для подсветки исследуемой ткани при регистрации четвёртого монохромного вспомогательного изображения - 2, источник освещения лабораторного помещения видимого диапазона спектра, не излучающий в диапазоне длин волн выше 650 нм - 4, блок коммутации излучения источников 1, 2, 3 и сведения лучей в коллинеарную схему - 5, блок коллинеарной подсветки от источников 1, 2, 3 исследуемой ткани и приёма отражённых и флуоресцентного сигнала - 6, блок деления изображения – 11, блок фильтрации излучения – 12, процессор видеосигналов, сигналов синхронизации и управления – 9, связанный с компьютером, блоком регистрации флуоресцентного изображения, блоком регистрации опорного изображения, блоком коммутации излучения источников и сведения лучей в коллинеарную схему, блоком фильтрации излучения, источниками излучения 1, 2, 3, 4.

Предлагаемое устройство работает следующим образом.

Излучение от источника 3, через блок коммутации 5 и блок коллинеарной подсветки и приёма 6 равномерно освещает исследуемый участок ткани объекта 7. Флуоресцентный отклик от исследуемого участка ткани объекта 7 через блок коллинеарной подсветки и приёма 6 формируется 5 объективом 8 в виде изображения на приёмном элементе блока регистрации 13 через блок деления изображения 11 и блок фильтрации излучения 12. Режим регистрации задаётся процессором видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9. С блока регистрации 13 видеосигнал поступает в процессор 9, где происходит обработка зарегистрированного флуоресцентного изображения 10 и передача его в компьютер 14 и далее на устройства вывода и хранения информации 15 и 16.

В следующий период времени излучение от источника белого света 1, через блок коммутации 5 и блок коллинеарной подсветки и приёма 6 равномерно освещает исследуемый участок ткани объекта 7. Отражённый от 15 исследуемого участка ткани объекта 7 свет через блок коллинеарной подсветки и приёма 6 формируется объективом 8 в виде изображения на приёмном элементе блока регистрации 10 через блок деления изображения 11. Режим регистрации задаётся процессором видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9. С блока регистрации 10 видеосигнал поступает в процессор 9, где происходит, если необходимо, обработка зарегистрированного цветного опорного изображения и передача его в компьютер 14 и далее на устройства 20 вывода и хранения информации 15 и 16.

Третье вспомогательное монохроматическое изображение регистрируют при равномерном освещении исследуемого участка ткани объекта 7 излучением от источника 3, через блок коммутации 5 и блок коллинеарной подсветки и приёма 6. Отражённый от исследуемого участка ткани объекта 7 свет через блок коллинеарной подсветки и приёма 6 формируется объективом 8 в виде изображения на приёмном элементе блока регистрации 10 через блок деления изображения 11 (либо на блоке 25 регистрации 13 через блок деления изображения 11 и блок фильтрации 30

излучения 12, причём в этом случае по сигналу с процессора 9 там происходит смена фильтра). Режим регистрации задаётся процессором видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9. С блока регистрации 10 (или 13) видеосигнал поступает в процессор 9, где происходит, если необходимо, обработка зарегистрированного вспомогательного изображения и передача его в компьютер 14 и далее на устройства вывода и хранения информации 15 и 16.

Четвёртое вспомогательное монохроматическое изображение регистрируют при равномерном освещении исследуемого участка ткани объекта 7 излучением от источника 2, через блок коммутации 5 и блок коллинеарной подсветки и приёма 6. Отражённый от исследуемого участка ткани объекта 7 свет через блок коллинеарной подсветки и приёма 6 формируется объективом 8 в виде изображения на приёмном элементе блока регистрации 10 через блок деления изображения 11 (либо на блоке регистрации 13 через блок деления изображения 11 и блок фильтрации излучения 12). Режим регистрации задаётся процессором видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9. С блока регистрации 10 (или 13) видеосигнал поступает в процессор 9, где происходит, если необходимо, обработка зарегистрированного вспомогательного изображения и передача его в компьютер 14 и далее на устройства вывода и хранения информации 15 и 16.

Первое и второе вспомогательные флуоресцентные изображения регистрируются также, как и флуоресцентное изображение исследуемой ткани (но с другими объектами съёмки).

При регистрации флуоресцентного, цветного опорного, третьего и четвёртого вспомогательных монохроматических изображений положение объекта не должно изменяться.

Очерёдность регистрации флуоресцентного, цветного опорного, третьего и четвёртого вспомогательных монохроматических, первого и второго вспомогательных флуоресцентных изображений может быть иной.

При поиске интересующих участков ткани (особенно при эндоскопических обследованиях) устройство работает в просмотровом режиме при непрерывном отображении цветного и (или) флуоресцентного изображения ткани на мониторе.

5 Программное обеспечение процессора видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9, а также компьютера 14 должно обеспечивать работу заявляемого устройства по заявляемому способу.

Положительный эффект по сравнению с предшествующим уровнем техники.

10 Указанные выше технические задачи решаются предлагаемым способом благодаря тому, что по сравнению с описанными аналогами, во-первых, для возбуждения флуоресценции используется длинноволновое излучение в диапазоне длин волн 630 - 645 нм, попадающее в полосу возбуждения флуоресценции только эндогенных порфиринов и их комплексов с белками и 15 не возбуждающее мешающую флуоресценцию других эндогенных флуорофоров. А, как известно, именно относительное распределение концентрации эндогенных порфиринов и их комплексов с белками в ткани может дать информацию о степени пролиферации тех или иных её участков. Статистическая обработка низкоуровневого флуоресцентного сигнала позволяет 20 повысить реальную чувствительность регистрации за счёт усреднения шумов, поскольку согласно классической статистике, среднеквадратичное отклонение числа независимых событий $\Delta\bar{n}$ пропорционально корню квадратному из числа событий n , относительная величина флуктуаций оказывается обратно пропорциональной \sqrt{n} :

25
$$\frac{\Delta n}{n} \sim \frac{1}{\sqrt{n}}$$

Всё это позволяет регистрировать флуоресцентные изображения, отражающие относительное распределение естественных концентраций в ткани именно эндогенных порфиринов и их комплексов с белками, исключает

необходимость предварительной подготовки пациента, а также необходимость инвазивного вмешательства в организм пациента, повышает точность и достоверность диагностики. Кроме того, отпадает необходимость применения дорогостоящей регистрирующей аппаратуры с охлаждаемыми приёмниками, 5 усилителями яркости и т. д.. Диагностическая информация легко документируется и интерпретируется.

Использование цветного опорного изображения диагностируемой ткани, совмещенного с флуоресцентным изображением позволяет точно определять местоположение областей пролиферации и делает метод более 10 удобным в практическом применении.

Использование первого вспомогательного флуоресцентного изображения тест-объекта позволяет контролировать процесс диагностики, добиваться постоянства результатов регистрации, отслеживать колебания порфиринового обмена в тканях и колебания уровня пролиферативной 15 активности в организме пациента на протяжении длительного времени.

Использование второго вспомогательного флуоресцентного изображения позволяет сравнить степень пролиферации исследуемой ткани со степенью пролиферации здоровой ткани того же пациента в области естественной пролиферации. Это позволяет исключить влияние на результаты 20 диагностики факторов колебания или отклонений в порфириновом обмене и уровне пролиферативной активности в организме конкретного пациента, т. е. позволяет осуществить привязку результатов диагностики к особенностям организма конкретного пациента.

Использование третьего и четвёртого вспомогательных изображений 25 исследуемой ткани позволяет скорректировать влияние локальных изменений оптических характеристик поглощения и рассеяния исследуемой ткани в используемых спектральных диапазонах на флуоресцентный сигнал, что повышает достоверность диагностики.

Использование в устройстве источника освещения лабораторного помещения 4 (FIG. 1) видимого диапазона спектра, не излучающего в диапазоне длин волн выше 650 нм, исключает необходимость работы персонала в полной темноте, так как лабораторное помещение должно быть 5 полностью изолировано от дневного света (равно как и от других источников мешающего излучения, излучающих в диапазоне длин волн, совпадающем с диапазоном регистрации флуоресцентных изображений).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР ЧЕРТЕЖЕЙ.

10 На FIG. 1 представлена блок-схема устройства для диагностики областей пролиферации:

- 1 – источник белого света для подсветки поверхности исследуемой ткани при регистрации цветного опорного изображения;
- 2 – источник монохроматического излучения в диапазоне длин волн 650 – 730 нм для подсветки исследуемой ткани при регистрации четвёртого монохроматического вспомогательного изображения;
- 3 – источник возбуждающего флуоресценцию эндогенных порфиринов и их комплексов с белками монохроматического излучения в диапазоне длин волн 630 – 645 нм;
- 20 4 – источник освещения лабораторного помещения видимого диапазона спектра, не излучающий в диапазоне длин волн выше 650 нм;
- 5 – блок коммутации излучения источников 1, 2, 3 и сведения лучей в коллинеарную схему;
- 25 6 – блок коллинеарной подсветки от источников 1, 2, 3 исследуемой ткани и приёма отражённых и флуоресцентного сигнала;
- 7 – исследуемый и тест- объекты;

- 8 – объектив;
- 9 – процессор видеосигналов, сигналов синхронизации и управления;
- 10 – блок регистрации цветного опорного изображения;
- 11 – блок деления изображения;
- 5 12 – блок фильтрации излучения;
- 13 – блок регистрации флуоресцентных изображений и вспомогательных монохроматических изображений (регистрация вспомогательных монохроматических изображений может проводиться также блоком 10);
- 14 – компьютер с устройством отображения графической информации;
- 10 15 – устройство вывода и документирования графической информации;
- 16 – устройство хранения информации.

На FIG. 2 представлено флуоресцентное изображение пальца руки здорового человека. Области интенсивной флуоресценции соответствуют естественной области интенсивной пролиферации – зоне роста ногтевой пластиинки.

На FIG. 3 представлено флуоресцентное изображение кожи спины пациента. Точечные очаги интенсивной флуоресценции соответствуют расположению сальных желез.

На FIG. 4 представлено флуоресцентное изображение заживающей 20 ссадины на руке пациента. Области интенсивной флуоресценции соответствуют зоне репарации ткани.

На FIG. 5 представлено флуоресцентное изображение области опухоли пациента Т., 60 лет. На фоне вялого гранулирующей раны, образовавшейся в результате иссечения злокачественной опухоли кожи (метатипический рак 25 размерами 5×6 см), выявлен очаг продолженного роста опухоли (1,7×1,5 см),

не определяемый визуально. Данные подтверждены морфологическим исследованием операционного материала, полученного при повторной операции. На флуоресцентном изображении раневая поверхность соответствует светло-серому фону (слабовыраженная флуоресценция вяло развивающихся грануляций). В правом нижнем квадранте раны имеется участок более яркой флуоресценции, полностью соответствующий зоне продолженного роста опухоли.

На FIG. 6 представлено флуоресцентное изображение области опухоли пациента С., 57 лет. Диагноз – базалиома солидного строения кожи спины. На флуоресцентном изображении видна яркая область активной пролиферации опухоли, инфильтрирующей окружающую кожу по периферии, за пределами визуально определяемой границы.

На FIG. 7 представлено флуоресцентное изображение области опухоли пациентки М., 66 лет. Диагноз – распадающаяся сирингоэпителиома кожи ладонной поверхности правой кисти. Зоны интенсивной флуоресценции соответствуют областям активной пролиферации опухоли. Тёмные пятна в центре опухоли соответствуют участкам некроза.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ.

Источник белого света для подсветки поверхности исследуемой ткани при регистрации цветного опорного изображения 1 (FIG. 1) может быть любым (в том числе импульсным) с цветовой температурой, необходимой для нормальной цветопередачи объекта 7 блоком регистрации цветного опорного изображения 10. Источник 1 должен иметь возможность управления включением – выключением и (или) перекрытия излучения на выходе с помощью затвора, а также, при необходимости, цветокоррекции по сигналу управления с процессора видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9. Возможность цветокоррекции излучения источника 1 в широком диапазоне спектра даст возможность с помощью устройства проводить дополнительный контроль различных поражений тканей по

цветности. Источник 1 должен обеспечивать равномерную освещённость объекта в поле зрения на уровне, необходимом для нормальной работы блока регистрации цветного опорного изображения 10.

В качестве источника монохроматического излучения в диапазоне длин волн 650 – 730 нм для подсветки исследуемой ткани при регистрации четвёртого монохромного вспомогательного изображения 2 (FIG. 1) может быть применён, например, полупроводниковый лазер или блок лазеров с соответствующей длиной волны излучения и линзовой системой формирования пучка. Источник 2 должен управляться сигналом управления с процессора видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9 и обеспечивать равномерную освещённость объекта в поле зрения на уровне, необходимом для нормальной работы блока регистрации 13 (или блока регистрации 10).

В качестве источника возбуждающего флуоресценцию эндогенных порфиринов и их комплексов с белками монохроматического излучения 3 (FIG. 1) может быть применён, например, Не-Не лазер ($\lambda=632,8$ нм) или полупроводниковый лазер (или блок лазеров) с длиной волны, лежащей в диапазоне 630 – 645 нм. Источник 3 должен иметь систему фильтрации от излучения с длиной волны, выше 650 нм. Создаваемая источником 3 освещённость на объекте в поле зрения регистрирующего устройства в диапазоне длин волн выше 650 нм (т.е. в спектральном диапазоне чувствительности блока регистрации флуоресцентных изображений 13, определяемом блоком фильтрации излучения 12) должна быть приблизительно на порядок ниже уровня флуоресцентной светимости в выбранной полосе флуоресценции интактных тканей пациента с низкой степенью пролиферации. Источник 3 должен управляться сигналом управления с процессора 9 и обеспечивать равномерную освещённость объекта в поле зрения устройства на уровне $>\sim 0,1$ мВт/см² (при работе в непрерывном режиме). Возможен вариант использования импульсного источника, синхронизированного с блоком регистрации 13 сигналами синхронизации с процессора 9.

Основное требование к источнику освещения лабораторного помещения 4 (FIG. 1) – создаваемая им освещённость на объекте в поле зрения регистрирующего устройства в диапазоне длин волн выше 650 нм должна быть приблизительно на порядок ниже уровня флуоресцентной светимости в 5 выбранной полосе флуоресценции интактных тканей пациента с низкой степенью пролиферации. Желательно дополнительно предусматривать затенение исследуемой области, а также оптических элементов устройства от излучения источника 4. Источник 4 должен создавать достаточную освещённость в лабораторном помещении, необходимую для комфортной 10 работы персонала. Источник 4 должен управляться сигналом управления с процессора 9. Возможен вариант режима работы источника 4, при котором во время регистрации флуоресцентных изображений по сигналу с процессора 9 он отключается, либо его излучение перекрывается управляемым световым затвором.

15 Блок коммутации излучения источников 1, 2, 3 и сведения лучей в коллинеарную схему 5 (FIG. 1) может представлять собой, например, три управляемых зеркала, каждое из которых по сигналу управления с процессора 9 может вставать в рабочее положение и направлять излучение соответствующего источника вдоль оптической оси устройства. Возможен 20 также вариант сведения лучей источников излучения 1, 2, 3 в коллинеарную схему с помощью волоконно-оптических направленных ответвителей. В случае изготовления варианта устройства для диагностики легкодоступных поверхностных областей пролиферации (например, на коже) может быть применена неколлинеарная бестеневая схема освещения исследуемого участка 25 ткани излучением источников 1, 2, 3.

Блок коллинеарной подсветки от источников 1, 2, 3 исследуемой ткани и приёма отражённых и флуоресцентного сигнала 6 (FIG. 1) может быть выполнен в виде зеркала, расположенного под углом к оптической оси устройства, с отверстием посередине для пропуска излучения подсветки от 30 источников 1, 2, 3 на объект. Отражённый от объекта и флуоресцентный

сигналы должны направляться зеркалом в объектив 8. Блок 6 может включать в себя также оптическую систему формирования пятна излучения от источников 1, 2, 3. В случае изготовления варианта устройства для эндоскопической диагностики, блок 6 должен включать в себя оптическую систему согласования с эндоскопическим каналом.

Объектив 8 (FIG. 1) должен иметь максимальное пропускание в спектральном диапазоне длин волн 650 – 730 нм, максимальное относительное отверстие и задний рабочий отрезок, достаточный для размещения блока деления изображения 11 и блока фильтрации излучения 12. Разрешающая способность объектива должна быть не хуже таковой у приёмных матриц блоков регистрации 10 и 13.

Процессор видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9 (FIG. 1) должен иметь большой динамический диапазон оцифровки поступающих с блоков регистрации изображений, обеспечивать обработку полученных изображений в соответствии с заявляемым способом, обеспечивать согласованную работу всех блоков устройства путём выработки соответствующих сигналов управления и синхронизации по задаваемому алгоритму, иметь двусторонний обмен данными с компьютером 14. Программное обеспечение процессора видеосигналов, сигналов синхронизации и управления 9, а также компьютера 14 должно обеспечивать работу заявляемого устройства по заявлению способу.

Блок регистрации цветного опорного изображения 10 (FIG. 1) может быть выполнен в виде цветной CCD-камеры, работающей как в непрерывном (просмотровый режим), так и в покадровом режиме. Работа блока управляется и синхронизируется сигналами с процессора 9.

Блок деления изображения 11 (FIG. 1) может представлять собой делитель пучка в виде светоделительного кубика с соотношением деления $\approx 1:10$, причём меньшая часть направляется в блок регистрации цветного опорного изображения 10, либо тонкоплёночный (0,5 мкм) без покрытия

делитель пучка, расположенный под углом 45° к оптической оси, с соотношением деления ≈8:92 (pellicle beam splitter). При раздельном во времени режиме работы блоков регистрации 10 и 13 возможен вариант применения управляемого 100% -го зеркала с двумя рабочими состояниями.

Блок фильтрации излучения 12 (FIG. 1) может быть выполнен в простейшем случае в виде абсорбционного отрезающего светофильтра, граница пропускания которого лежит между длиной волны излучения источника 3 и центром спектральной полосы получаемого флуоресцентного отклика эндогенных порфиринов. Развязка на указанных длинах волн должна быть $\geq 10^5$. В варианте исполнения устройства, когда третье вспомогательное монохромное изображение регистрируется блоком регистрации 13, по сигналу управления с процессора 9, указанный фильтр должен меняться на другой, пропускающий излучение источника 3. Для расширения функциональных возможностей блок фильтрации излучения 12 может содержать набор различных полосовых и отрезающих светофильтров, автоматически сменяемых по сигналу управления с процессора 9.

Блок регистрации флуоресцентных изображений и вспомогательных монохроматических изображений 13 (FIG. 1) может представлять собой монохромную CCD-камеру с управляемым временем экспозиции кадра. Работа блока управляется и синхронизируется сигналами с процессора 9. Количество элементов и размер приёмных матриц блоков регистрации 13 и 10 должны совпадать. При работе источника 3 в импульсном режиме блок регистрации 13 может дополнительно содержать стробируемый электронно-оптический преобразователь с фотокатодом, чувствительным в диапазоне длин волн 650 – 730 нм.

Компьютер с устройством отображения графической информации 14 (FIG. 1), устройство вывода и документирования графической информации 15, устройство хранения информации 16 должны обеспечивать качественное отображение, документирование и хранение получаемой диагностической информации. Программное обеспечение процессора видеосигналов, сигналов

синхронизации и управления 9, а также компьютера 14 должно обеспечивать работу заявляемого устройства по заявлению способу.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ.

Изобретение может быть использовано прежде всего в онкодиагностике как способ и средство визуализации зон роста опухолей, часто неопределяемых визуально (см. FIG. 5 – 7). Диагностика проводится неинвазивно и бесконтактно, при этом не требуется никакой предварительной подготовки пациента. На момент подачи заявки заявлением способом на макете заявляемого устройства проведены обследования 104 пациентов, находящихся в Центральной клинической больнице №4 им. Н. А. Семашко МПС РФ на обследовании и лечении по поводу злокачественных опухолей. Проведённые исследования позволили во многих случаях скорректировать объём проводимого лечения, в частности хирургического вмешательства.

Кроме того, предлагаемые способ и устройство могут быть использованы в хирургии как средство контроля послеоперационного рубцевания тканей (см. FIG. 4).

Предлагаемые способ и устройство могут быть также использованы в косметологии и дерматологии как средство контроля за состоянием сальных желез (см. FIG. 3), ростом ногтей (см. FIG. 2) и т. д..

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Способ диагностики областей пролиферации, заключающийся в облучении поверхности исследуемой ткани возбуждающим собственную флуоресценцию эндогенных порфиринов и их комплексов с белками излучением и регистрации флуоресценции эндогенных порфиринов и их комплексов с белками, отличающийся тем, что облучение участка исследуемой ткани проводят равномерным пучком монохроматического излучения в диапазоне длин волн 630 - 645 нм и регистрируют флуоресцентное изображение исследуемого участка ткани только в спектральном диапазоне длин волн 650 - 730 нм, а области изменения интенсивности пролиферации определяют по форменным признакам на флуоресцентном изображении.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что длительность экспозиции и регистрации флуоресцентного изображения выбирают исходя из уровня интенсивности флуоресцентного сигнала, регистрацию проводят за один или несколько циклов, длительность каждого из которых определяют исходя из величины динамического диапазона регистрирующего устройства, а количество циклов определяют исходя из необходимой степени статистического усреднения шумов, результирующее же флуоресцентное изображение получают путём усреднения яркостей соответствующих точек изображений всех циклов регистрации, определения значащего диапазона яркостей усреднённого изображения и расширения этого диапазона путём пересчёта на весь динамический диапазон устройства отображения информации.
3. Способ по п. 1 и (или) п. 2, отличающийся тем, что дополнительно, до или после регистрации флуоресцентного изображения исследуемый участок ткани равномерно освещают белым светом при выключенном источнике монохроматического излучения, регистрируют его цветное опорное изображение с тем же ракурсом и масштабом, что и при съёмке флуоресцентного изображения и определяют места локализации областей пролиферации путём сравнения флуоресцентного изображения с цветным

опорным изображением по нанесённым на них координатной сетке, реперным меткам или путём их наложения друг на друга.

4. Способ по п.п. 1 - 3, отличающийся тем, что дополнительно регистрируют первое вспомогательное флуоресцентное изображение – флуоресцентное изображение тест-объекта теми же аппаратными средствами, в том же спектральном диапазоне, с тем же масштабом и при той же длине волны, плотности мощности и времени экспозиции возбуждающего флуоресценцию излучения, как и при регистрации флуоресцентного изображения исследуемой ткани, причём в качестве тест-объекта берут кассету, содержащую несколько 10 отделений, заполненных стабильным раствором флуорофора с известными концентрациями, отличающимися от отделения к отделению в известное число раз, причём раствор флуорофора должен иметь спектральные полосы возбуждения и флуоресценции, аналогичные таковым у искомых эндопорфиринов и их флуоресцирующих белковых комплексов в исследуемых 15 тканях, а также иметь показатели поглощения и рассеяния в используемых спектральных диапазонах близкие соответствующим показателям исследуемых тканей, далее сравнивают яркости отдельных участков флуоресцентного изображения исследуемой ткани и первого вспомогательного флуоресцентного изображения и оценивают концентрацию эндогенных 20 порфиринов и их флуоресцирующих комплексов с белками в исследуемой ткани.

5. Способ по п.п. 1 - 4, отличающийся тем, что дополнительно регистрируют второе вспомогательное флуоресцентное изображение - флуоресцентное изображение естественной области пролиферации того же пациента, 25 определяют контраст между участками, соответствующими активно пролиферирующей ткани и прилегающим слабо или не пролиферирующими тканям, а также градиент яркости между ними, сравнивают с контрастом и градиентом яркости на флуоресцентном изображении исследуемой ткани, причём при определении контраста и градиента яркости на флуоресцентных 30 изображениях используют усреднённые за период регистрации значения

яркостей, а также значения яркостей, усреднённые по площади, соответствующей интересующим участкам ткани, и по результатам сравнения оценивают степень пролиферации исследуемой ткани.

6. Способ по п.п. 1 - 5, отличающийся тем, что дополнительно регистрируют 5 третье и четвёртое монохромные изображения исследуемой ткани с тем же ракурсом и масштабом, как и при съёмке флуоресцентного изображения, причём третье вспомогательное изображение регистрируют на длине волны используемого источника возбуждающего флуоресценцию излучения при равномерном освещении этим источником исследуемой ткани, а четвёртое 10 вспомогательное изображение регистрируют в том же спектральном диапазоне, в котором проводят регистрацию флуоресцентного изображения, но при равномерной подсветке исследуемой ткани дополнительным источником, излучающим в том же спектральном диапазоне, далее по третьему и четвёртому монохромным вспомогательным изображениям 15 оценивают оптические характеристики поглощения и рассеяния диагностируемого участка исследуемой ткани в спектральных диапазонах, соответствующих используемым полосам возбуждения и флуоресценции эндогенных порфиринов и их флуоресцирующих комплексов с белками, местоположение же локальных изменений оптических характеристик 20 поглощения и рассеяния определяют сравнением третьего и четвёртого монохромных вспомогательных изображений с флуоресцентным и с цветным опорным изображениями исследуемой ткани по нанесённым на них координатной сетке, реперным меткам или путём их наложения друг на друга.

7. Устройство для диагностики областей пролиферации, содержащее 25 монохроматический источник возбуждающего флуоресценцию эндогенных порфиринов и их комплексов с белками излучения, блок регистрации флуоресцентного изображения, блок регистрации опорного изображения, компьютер с устройствами отображения, вывода, документирования и хранения графической информации, отличающееся тем, что 30 монохроматический источник возбуждающего флуоресценцию эндогенных

- порфиринов и их комплексов с белками излучения излучает в диапазоне длин волн 630 – 645 нм, блок регистрации флуоресцентного изображения выполнен в виде монохромной CCD-камеры с изменяемым временем экспозиции кадра, а также дополнительно содержит источник белого света для подсветки 5 поверхности исследуемой ткани при регистрации цветного опорного изображения, блок коммутации излучения источников и сведения лучей в коллинеарную схему, блок коллинеарной подсветки исследуемой ткани и приёма отражённых и флуоресцентного сигнала, блок деления изображения, блок фильтрации излучения, процессор видеосигналов, сигналов 10 синхронизации и управления, связанный с компьютером, блоком регистрации флуоресцентного изображения, блоком регистрации опорного изображения, блоком коммутации излучения источников и сведения лучей в коллинеарную схему, блоком фильтрации излучения, источниками излучения.
8. Устройство по п. 7, отличающееся тем, что дополнительно содержит 15 источник монохроматического излучения в диапазоне длин волн 650 – 730 нм для подсветки исследуемой ткани при регистрации монохромного вспомогательного изображения, связанный с процессором видеосигналов, сигналов синхронизации и управления.
9. Устройство по п.п. 7, 8, отличающееся тем, что дополнительно содержит 20 источник освещения лабораторного помещения видимого диапазона спектра, не излучающий в диапазоне длин волн выше 650 нм, связанный с процессором видеосигналов, сигналов синхронизации и управления.

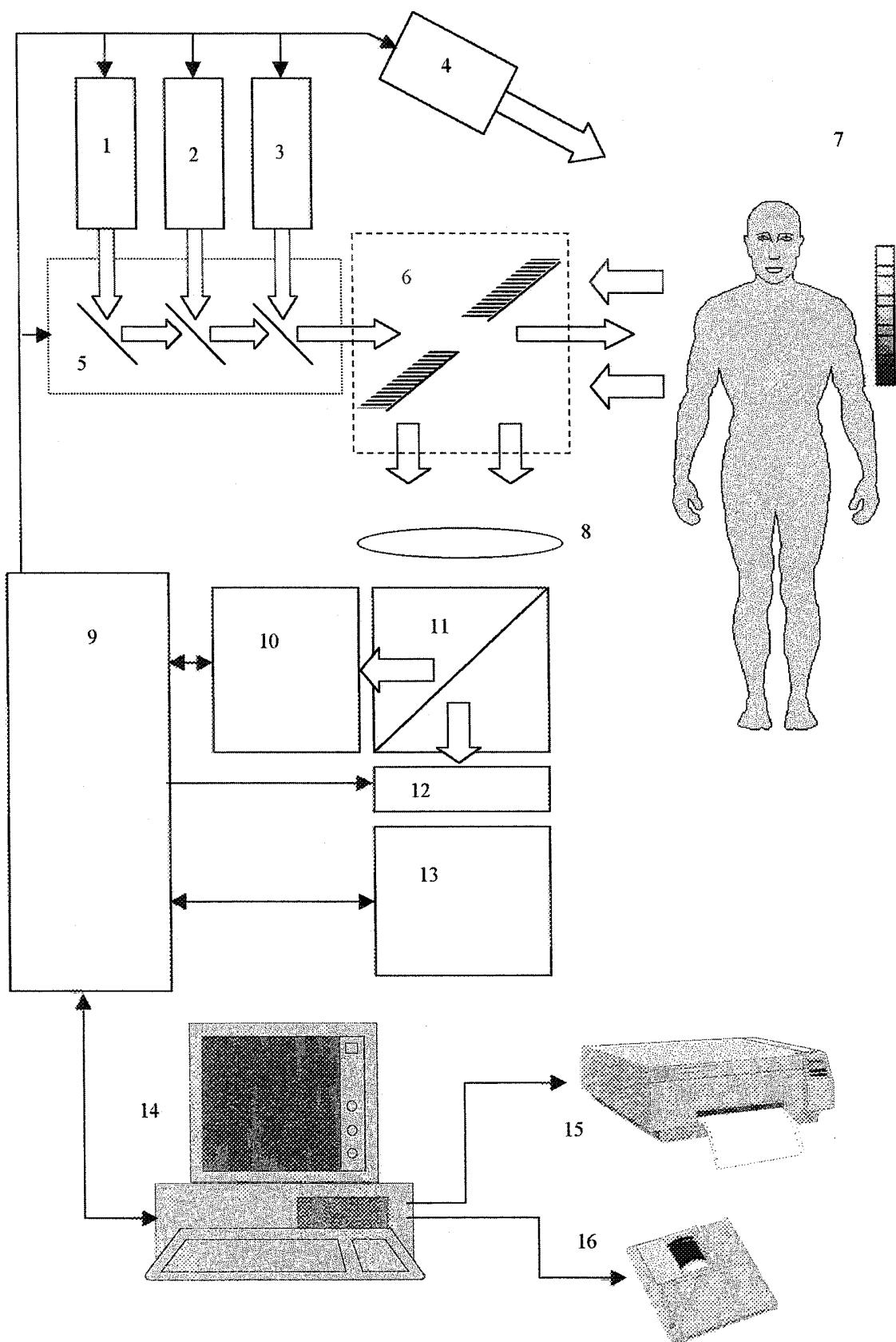


FIG.1.

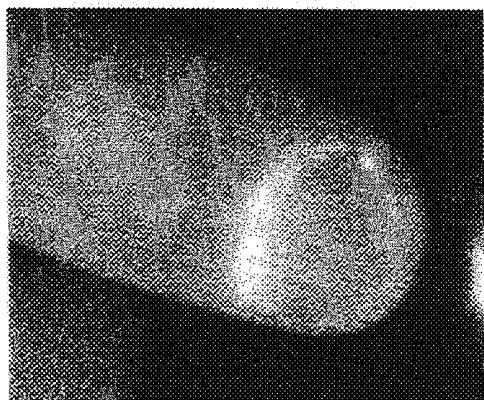


FIG. 2.

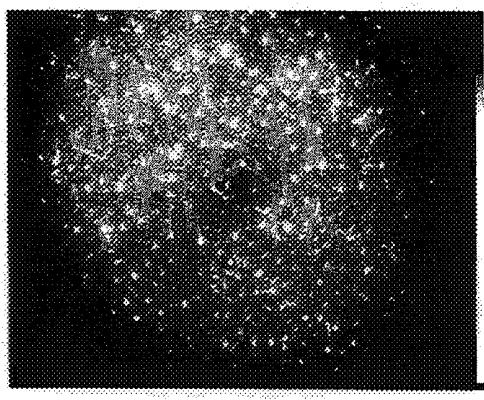


FIG. 3.

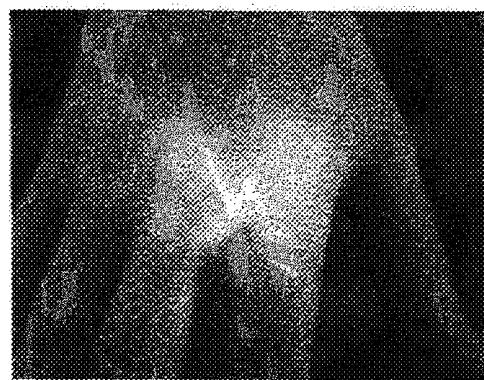


FIG. 4.

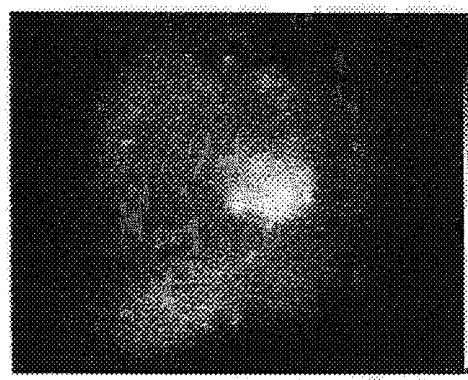


FIG. 5.

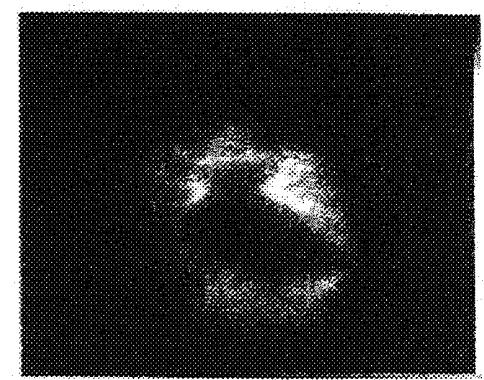


FIG. 6.

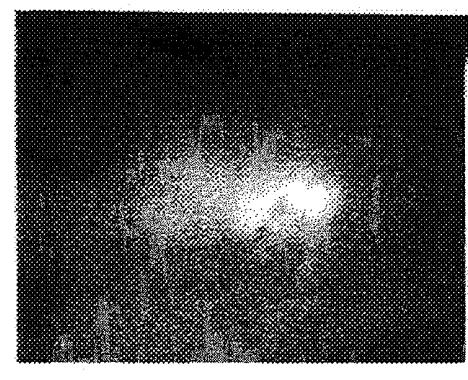


FIG. 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU99/00039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61B 6/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61B 5/05, 6/00; G01N 21/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2203831 A (THE ACADEMY OF APPLIED SCIENCE INC) 26 October 1988 (26.10.88).	1-9
A	US 4930516 A (ROBERT R. ALFANO et al) 5 June 1990 (05.06.90)	1-9
A	US 5363854 A (U.S. PHILIPS CORPORATION) 15 November 1994 (15.11.94)	1-9
A	RU 94010321 A1 (SPETSIALNOE KONSTRUKTORSKOE BJURO "KASKAD" et al) 20 June 1996 (20.06.96)	1-9
A	V.I. CHISOV et al. KLINICHESKAYA FLUORESTSENTNAYA DIAGNOSTIKA OPUKHOLEI S FOTOSENSIBILIZATOROM FOTOGEMOM.KHIRURGYA, M. MEDITSINA, 1995, № 5, Pages 37-41	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 1999 (15.09.99)

Date of mailing of the international search report

23 September 1999 (23.09.99)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 99/00039

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61B 6/00

Согласно международной патентной классификации (МПК-6)

B. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-6:

A61B 5/05, 6/00; G01N 21/64

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	GB 2203831 A (THE ACADEMY OF APPLIED SCIENCE INC) 26 Oct 1988	1-9
A	US 4930516 A (ROBERT R. ALFANO et al) Jun. 5, 1990	1-9
A	US 5363854 A (U.S. PHILIPS CORPORATION) Nov. 15, 1994	1-9
A	RU 94010321 A1 (СПЕЦИАЛЬНОЕ КОНСТРУКТОРСКОЕ БЮРО "КАСКАД" и др 20.06.96	1-9
A	В.И. ЧИССОВ и др. Клиническая флюоресцентная диагностика опухолей с фотосенсибилизатором фотогемом. Хирургия, М., Медицина, 1995, № 5, с.37-41	1-9

последующие документы указаны в продолжении графы C. данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

Т более поздний документ, опубликованный после даты

Е более ранний документ, но опубликованный на дату

приоритета и приведенный для понимания изобретения

международной подачи или после нее

X документ, имеющий наибольшее близкое отношение к предмету

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочтении с одним или несколькими документами той же

категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 15 сентября 1999 (15.09.99)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 23 сентября 1999 (23.09.99)

Назначение и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной

Уполномоченное лицо:

собственности

В.Солодова

Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телеграф: 114818 ПОДАЧА

Телефон № (095)240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)