

ОПТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТІ ХИРАЛЬНОСТІ ГЛЮКОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Богомолів М.Ф., к.т.н., доцент
nbogom@yahoo.com

Дідковський Т.М., студент
didkovskiy.tymophii@lil.kpi.ua

Кафедра біомедичної інженерії
Національний технічний університет України “Київський
політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”
Київ, Україна

Реферат – Цукровий діабет є проблемою світового масштабу, зокрема через надзвичайне зростання захворюваності. Сучасна діагностика цукрового діабету потребує застосування найбільш довершеного обладнання. Сучасний рівень діагностичних технологій та нові засоби лазерного моніторингу глікемії можуть значно змінити ситуацію щодо прогнозу пацієнтів, зниження частоти розвитку інвалідизації та смертності внаслідок хронічних ускладнень цукрового діабету. Коло застосування лазерів в діабетології дуже широке, а типи лазерних джерел – різноманітні. Ведеться активна робота по залученню джерел когерентного випромінювання з якісно новими характеристиками. Використання властивості хиральності глюкози дає можливість проводити вимірювання кількості глюкози в крові поляризаційним методом, що дозволяє уникнути фізичного контакту з кров'ю та досягти точного і прецизійного результату. В даній роботі систематизовані ключові аспекти проведення вимірювання кількості глюкози в крові поляризаційним методом, враховано основні фактори впливу анатомічних особливостей будови дистального відділу кінцівок людини та можливості їх усунення. Здійснено аналіз технічних засобів для проведення вимірювання кількості глюкози в крові поляризаційним методом. У даній роботі представлено опис високоточного неінвазивного оптоелектронного вимірювача вмісту цукру в крові людини та спосіб підвищення точності вимірювання шляхом пошуку найбільш оптимальної ділянки об'єкта дослідження для опромінення лазером приладу, а також нанесення мітки на корпус приладу для полегшення розташування знайденої ділянки на шляху слідування лазерного променя.

Ключові слова – цукровий діабет, неінвазивний глюкометр, поляризація, глюкоза, концентрація, капіляри, оклюзійна проба.

I. ВСТУП

Сьогодні цукровий діабет стає медико-соціальною проблемою. Цей стан може вражати органи тіла та підвищувати ризик серцевих захворювань, інсульту, сліпоти, ниркової недостатності, невропатії та вроджених порушень. В даний час немає ліків від діабету, тому пацієнти вимушені старанно керувати своїм станом, контролюючи концентрацію глюкози. Нормальна концентрація глюкози повинна становити від 70 до 140 мг/дл (або 3,9–7,8 ммоль/л) для людей, які не страждають на діабет. Концентрація глюкози вважається високою, якщо вона вища за 140 мг/дл після як мінімум 8 годин без їжі та пиття або вище 180 мг/дл після 2 годин без їжі. Клінічні рекомендації рекомендують хворим на цукровий діабет вимірювати рівень глюкози не

менше трьох разів на день (до десяти разів для хворих на цукровий діабет 1 типу). Частий моніторинг глюкози має вирішальне значення для підтримки їхньої концентрації глюкози в межах нормального діапазону та зниження ризику ускладнень діабету.

Визначення вмісту глюкози в крові є основним шляхом діагностики даної хвороби, проте в даний час здійснюється інвазивно за допомогою ферментативних тест-смужок, що вимірюють концентрацію глюкози безпосередньо у невеликому зразку крові. Хоча інвазивний метод на сьогоднішній день є найефективнішим і найточнішим для контролю рівня глюкози в крові, він використовує автоматичні ланцети для проколу кінчика пальця та вилучення зразка крові. Використовуючи цей процес, незручно

вимірювати рівень глюкози кілька разів (тобто > 3 разів) на день. Через дискомфорт багато пацієнтів з діабетом покладаються на свої симптоми та досвід, щоб вгадати концентрацію глюкози та введення інсуліну, що значно підвищує ймовірність діабетичних ускладнень[1]. У роботі [2] була запропонована поляриметрична методика реєстрації динаміки концентрації глюкози в крові людини, а також була обґрунтована можливість створення неінвазивного датчика на її основі. Дана робота ілюструє активний розвиток ідеї контролю рівня глюкози саме за допомогою поляриметрії, але проблема даного способу полягає у необхідності калібрування пристрою для кожного наступного пацієнта (внаслідок індивідуальних особливостей будови шкірного покриву людини). Неінвазивний метод, що описується в даній роботі, націлений на здійснення безперервного (або багаторазового) моніторингу вмісту глюкози та відстеження динаміки рівня глікованого гемоглобіну. Цей біохімічний показник крові демонструє ймовірність ускладнення перебігу цукрового діабету. Пропонується спосіб вдосконалення приладу, який може бути використаний в подальшій розробці приладу, або його модифікації. Ідея полягає у апаратному забезпеченні проведення оклюзійної проби для візуалізації капілярів пальця пацієнта та у нанесенні мітки на корпус приладу для полегшення розташування візуалізованих капілярів на шляху слідування лазерного променя. Це дозволяє виявити та опромінити ділянку пальця, найбільш сприятливу для зондування променем поляризованого світла, і, таким чином, усунути похибку, пов'язану з можливими анатомічними особливостями пальця пацієнта.

II. МЕТА ДОСЛІДЖЕНЬ

Впровадження вдосконалення способу здійснення поляриметрії для портативного вимірювання концентрації глюкози. Вдосконалення полягає в апаратному забезпеченні проведення оклюзійної проби перед вимірюванням для виявлення ділянки мікрокапілярного русла, що найбільше підходить для дослідження, а також у нанесенні мітки на місце для пальця корпусу приладу на шляху слідування лазерного променя. Це дозволяє усунути похибку, пов'язану з

індивідуальними особливостями анатомічної будови кінцівок людини.

III. РОЗРОБКА І ВДОСКОНАЛЕННЯ ПРИЛАДУ

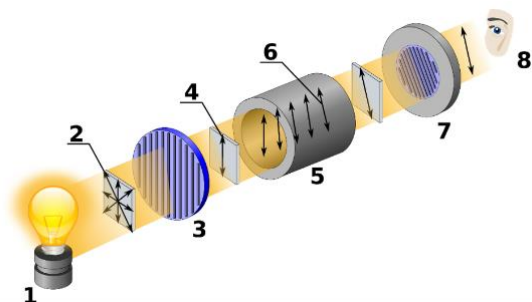
В роботі [3] для розробки неінвазивного оптоелектронного глюкометра було обрано поляризаційний метод. Даний метод базується на явищі природної оптичної активності глюкози, що обумовлена хиральністю (відсутністю симетрії лівої сторони з правою) молекули даної речовини. При проходженні лінійно поляризованого світла певної довжини хвилі через оптично активне середовище (розчин глюкози), останнє буде впливати на напрям розповсюдження напруженості електричного поля світлової хвилі, повертаючи його на певний кут ϕ . Величина даного кута є прямо пропорційною до величини концентрації активної речовини на шляху проходження променя. Ця ідея лежить в основі роботи класичного поляриметра[3].

Поляриметр – прилад, що застосовується для вимірювання зміни кута поляризації світла, спричиненої проходженням світла через оптично активне середовище. Розрізняють механічні поляриметри (кут вимірюється вручну), напівавтоматичні (електронне керування процесом) та автоматичні. Як правило, використовують монохроматичне світло, так як існує залежність між довжиною хвилі та питомим обертанням речовини. У разі, якщо в якості джерела світла виступає лампа, її оснащують тепловим екраном для захисту зразка від ІЧ випромінювання (для уникнення градієнта густини в рідині) та матовим склом, що дає змогу рівномірно засвічувати досліджувану область. Промінь проходить через поляризатор для досягнення лінійної поляризації. Далі, внаслідок проходження через оптично активну речовину, змінює кут поляризації[4].

Схему поляриметра представлено на рис. 1.

Підбираючи кут аналізатора, можна зареєструвати максимальну інтенсивність світла на певному значенні кута. Цей кут можна вважати кутом повороту площини поляризації. В механічних поляриметрах його величину визначають за допомогою спеціального лімбу, в

автоматичних та напівавтоматичних – електронним давачем[5].



1 – джерело світла; 2 – світлофільтр (у разі монохроматичного джерела світла); 3 – поляризатор; 4 – поляризоване світло; 5 – кювета з досліджуванім розчином; 6 – оптичне обертання; 7 – аналізатор; 8 – спостерігач.

Рисунок 1 – Найпростіший поляриметр[3]

Концентрація оптично-активних речовин, в тому числі глюкози, прямопропорційна куту зміни поляризації світла. Це описується законом Біо (1):

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^t \cdot l \cdot C, \quad (1)$$

де α – кут обертання площини поляризації, град;

$[\alpha]_{\lambda}^t$ – питоме обертання, град/дм·г/см³;

t – температура, °С;

λ – довжина хвилі, нм;

l – товщина шару розчину, дм;

C – концентрація речовини, г/см³[3].

Оскільки вміст глюкози в крові людини є досить малою величиною (в нормі 3,0-5,5 ммоль/л), то і кут відповідно буде дуже малим[3].

Також цей кут залежить від природи досліджуваної речовини, її концентрації в розчині, температури, довжини хвилі лінійно поляризованого світла (променя) та товщини шару розчину, через який проходить даний промінь[3].

Отже, основними проблемами є складність реєстрації малої зміни кута поляризації та коротка відстань, в межах якої зберігається поляризація світла, що проходить в організм. Пропонується поляризаційна оптична схема зі статичним аналізатором (позбавлення від повороту аналізатора дозволить створити

I_1, I_2 - інтенсивності променів, падаючих на фотодетектори першого та другого каналів;

α_{λ} - коефіцієнт питомого обертання на довжині хвилі λ [3]. L - довжина зразка, дм;

портативний прилад для безперервного моніторингу) для збільшення точності вимірювання кута поляризації та використання зондуючого на відстань стабільної поляризації світла з подальшою реєстрацією відбитого світла[3]. Принцип роботи оптичної схеми базується на законі Малюса (2):

$$I = I_0 \times \cos^2 \alpha, \quad (2)$$

де I – інтенсивність світла після проходження через аналізатор;

I_0 – інтенсивність світла до аналізатора;

α – кут повороту площини поляризації[3].

Розглянутий в роботі [3] неінвазивний оптоелектронний вимірювач вмісту цукру в крові людини працює наступним чином: лазерний промінь пропускається через поляризатор, після чого стає лінійно поляризованим і входить в об'єкт дослідження – мікрокапілярне русло пальця руки пацієнта, де активна речовина змінює орієнтацію коливального вектора напруженості. Далі променем втрачається частина інтенсивності на аналізаторі, адже крізь нього може пропускатися лише вертикальна складова електричного поля хвиль. Отримана залишкова інтенсивність приймається фотодетектором. Для можливості визначення кута ϕ , а також нехтування поглинанням інтенсивності об'єктом дослідження чи іншими перешкодами, використовується паралельний канал, який складається з таких самих елементів, як і перший, за виключенням вилученого аналізатора (рис. 2).

Відношення величини інтенсивності променя, падаючого на фотодетектор першого каналу до другого, дорівнює квадрату косинуса кута ϕ . Величина цього кута та інтенсивність хвилі пов'язані законом Малюса. Обрахувати концентрацію будь-якої речовини з використанням даної схеми можна за допомогою формули, отриманої з (1) та (2):

$$C = \frac{\arccos \sqrt{\frac{I_1}{I_2}}}{\alpha_{\lambda} \times L}, \quad (3)$$

де C - концентрація шуканої речовини, г/см³;

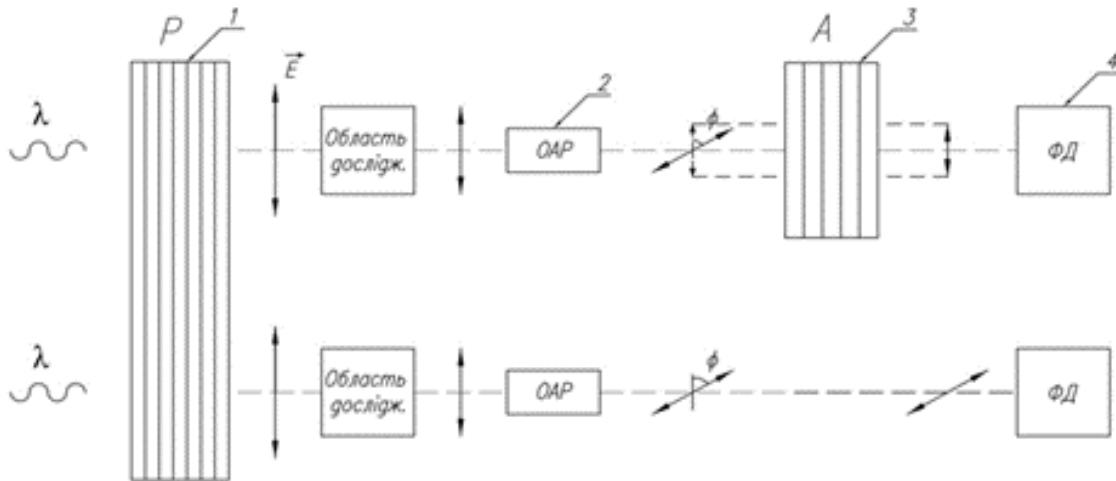


Рисунок 2 – Поляризаційна оптична схема[3]

1 – поляризатор, 2 – оптично активна речовина, 3 – аналізатор, 4 – фотодетектор.

Як відомо, мікрокапілярне русло, що досліджується за допомогою розробленого приладу, як правило, знаходиться в тих межах глибини, де все ще зберігається лінійна поляризація світла. Але не слід забувати, що у різних людей анатомія кінцівок, пальців тощо може відрізнятися, нехай несуттєво, але настільки, щоб спотворити результати неінвазивних вимірювань: мається на увазі глибина залягання мікроциркуляторного русла та щільність капілярів у тому місці пальця, яке пацієнт «підставляє» під лазерний промінь. Враховуючи, що розглянутий глюкометр був розроблений як прилад, що підходить кожній людині, було запропоновано спосіб підвищення точності вимірювання вмісту цукру в крові людини за допомогою неінвазивного оптоелектронного поляриметричного глюкометра, а саме: у склад вимірювача включено оклюзійну манжету, яка має візуалізувати мікросудини пальця, що розташовані найближче до поверхні шкіри, стискаючи палець біля основи. Таким чином, капіляри розширюються за рахунок тимчасового перетискання венонних судин.

Манжета накачується невеликим компресором, який забезпечує необхідний для оклюзії пальця тиск. Також до манжети під'єднаний датчик тиску, який відповідає за припинення накачування манжети при досягненні у ній необхідного тиску (15 мм рт. ст.[6]) (рис. 3, 4).

В зв'язку з тим, що манжета при проведенні оклюзії пальця буде щільно до нього притиснута, доцільно виготовляти таку манжету з натуральної тканини або такої, що не зашкодить пацієнту навіть з чутливою шкірою. Також можливо в якості основи (каркасу) манжети підбирати тканини, що, в першу чергу, відповідають необхідним фізичним властивостям (гнучкість, пружність, еластичність тощо), забезпечуючи при цьому наявність зовнішнього шару, який контактуватиме зі шкірою, з безпечної тканини. Не рекомендується застосовувати контактуючу тканину, виготовлену з поліестеру, латексу, віскози, нейлону та спандексу, а також таку, що містить хром, кобальт, гуму, біоциди, формальдегід тощо.

IV. СТРУКТУРНА СХЕМА ПРИБАДУ

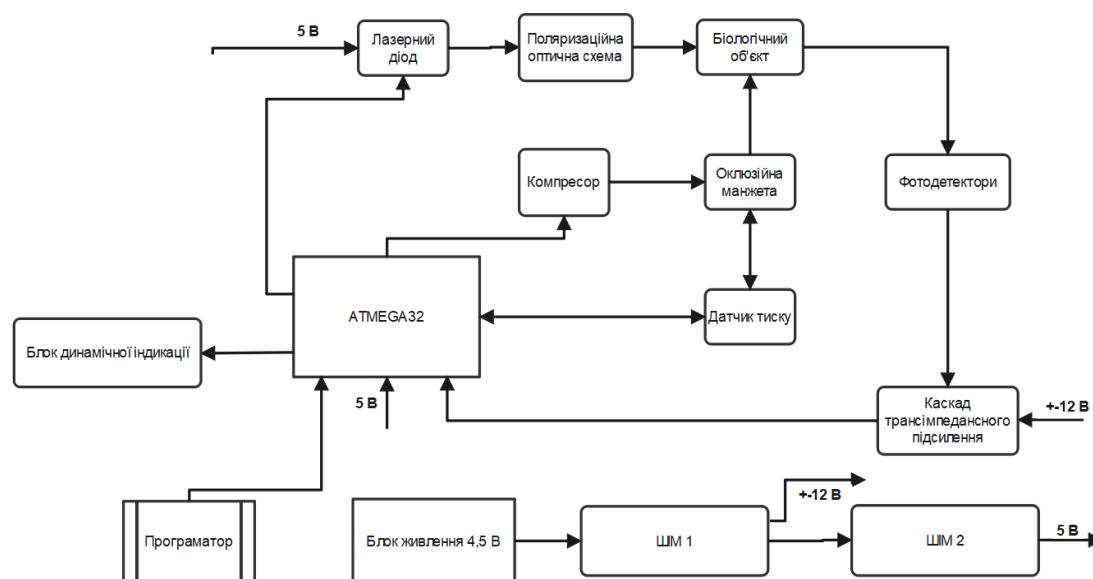


Рисунок 3 – структурна схема високоточного неінвазивного оптоелектронного вимірювача вмісту цукру.

Структурна схема приладу зображена на рисунку 3. Основним компонентом схеми є мікроконтролер ATMEGA 32. Завдяки використанню АЦП контролера підсилені сигнали фотодетекторів подаються безпосередньо на аналогові входи процесора. В якості джерела живлення виступають 3 елементи АА по 1,5В кожен. Живлення каскаду трансїмпедансного підсилення забезпечується двохполярним живленням. Для цього використовується підвищуючий ШІМ 1. За допомогою ШІМ 2 отримуємо 5В для живлення мікроконтролера[3].

Також у зв'язку з тим, що ділянка пальця пацієнта, яка містить мікросудини, розташовані найближче до поверхні шкіри, може знаходитись в будь-якій частині пальця, пропонується вдосконалити корпус приладу шляхом нанесення мітки на місце для пальця, що вказуватиме на точку входження променя в палець (що співпадає з точкою відбиття цього променя після проходження ним оптично активного середовища). Таким чином, після проведення оклюзійної проби користувач має

прикласти палець потрібною ділянкою між жовтими стрілками (див. рис. 5). У процесі виробництва приладу стрілки яскраво-жовтого кольору вважаємо за доцільне наносити натуральною фарбою (жовта охра). Її перевага при використанні в біомедицинській галузі полягає в тому, що вона складається з натуральних природних компонентів: мінеральний барвник (виступає основою), у складі якого лише глина та гідрат окису заліза, змішується з рослинною олією, конопляною або лляною. Це виключає небажаний вплив шкідливих компонентів фарби при їхньому потраплянні на шкіру та поступовому випаровуванні в навколишнє середовище.

Станом на сьогодні здійснити практичні вимірювання за участю даного приладу було неможливо з технічних причин (військова агресія з боку РФ). Проте в майбутньому планується проведення практичних дослідів та включення їх результатів у подальші публікації для підтвердження можливості використання даного приладу.

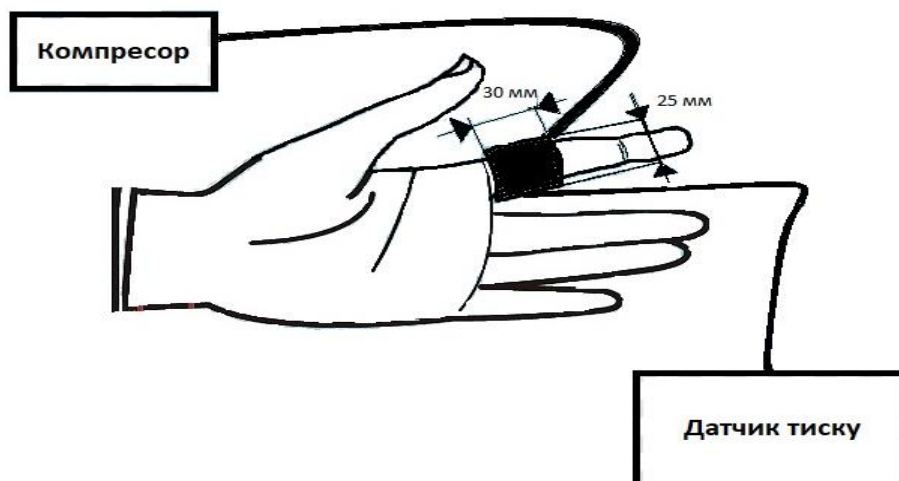


Рисунок 4 – ілюстрація оклюзійного стискання пальця пацієнта перед проведенням вимірювання рівня глюкози.

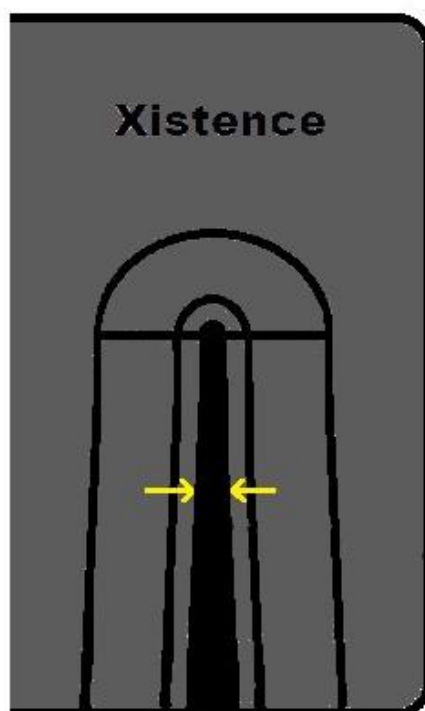


Рисунок 5 – ілюстрація пропонованої мітки для нанесення на корпус приладу.

V. ВИСНОВКИ

1. При створенні структурної схеми приладу були опрацьовані існуючі прилади для визначення концентрації глюкози крові, в тому числі такі, принцип роботи яких заснований на методі поляриметрії. Також були опрацьовані праці дослідників, що пов'язані з використанням оптичних методів визначення концентрації глюкози крові. Їх переваги були

враховані при створенні схеми описаного в даній роботі пристрою.

2. Розробка неінвазивних глюкометрів є однією з найактуальніших проблем біомедичної інженерії протягом багатьох років і до сьогодні. Кінцевим результатом розробки приладу має стати безперервний контроль рівня глюкози в крові людини.

3. Наукова новизна розробки полягає у вдосконаленні неінвазивного оптоелектронного вимірювача вмісту цукру в крові людини шляхом включення у структуру приладу оклюзійної манжети, компресору і датчику тиску, а також нанесення мітки на місце для пальця корпусу приладу. Це вдосконалення спрямоване на підвищення точності вимірювання рівня глюкози в крові за допомогою візуалізації мікросудинного русла пальця пацієнта, яка досягається проведенням оклюзійної проби, тобто затискуванням пальця манжетною, що призводить до тимчасового припинення кровотоку у венах пальця і збільшення розміру капілярів, а також розташуванням ділянки пальця з найбільш доступними мікросудинами на шляху слідування лазерного променя, позначеному міткою у вигляді двох жовтих стрілок

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Noninvasive Glucose Monitoring Using Polarized Light [Електронний ресурс] / [T. Li, D. Bai, T. Prioleau та ін.] // ACM DL. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://dl.acm.org/doi/pdf/10.1145/3384419.3430720>.
2. Аксенов Е. Т. Контроль концентрации глюкозы в биотканях методом когерентной оптической поляриметрии / Е. Т. Аксенов, Г. О. Кафидова, Д. В. Мокрова, В. М. Петров // Научно-технические ведомости СПбГПУ. – 2011. - № 4. – с. 102-108.
3. Цвілюк Д. А. Неінвазивний глюкометр на основі лазерної поляриметрії зі статичним аналізатором [Електронний

ресурс] / Дмитро Андрійович Цвілюк // ELAKPI. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/35979>.

4. Aggidis AGA, JD Newman, GA Aggidis (2015) Investigating pipeline and state of the art blood glucose biosensors to formulate next steps. Biosens Bioelectron 74: 243-262.

5. Salam NABA, WH bin M Saad, ZB Manap, F Salehuddin (2016) The Evolution of Non-invasive Blood Glucose Monitoring System for Personal Application. J Telecommun Electron Comput Eng JTEC 8(1): 59-65.

6. Капилляр [Електронний ресурс] // Wikipedia. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D1%8F%D1%80>

UDC 616.379-008.64:[616-071:535.8]

OPTICAL INVESTIGATIONS OF THE CHIRALITY PROPERTY OF GLUCOSE IN DIABETES MELLITUS

Bogomolov M., Ph.D., associate professor
nbogom@yahoo.com

Didkovsky T., student

didkovskiy.tymophii@ill.kpi.ua

Department of Biomedical Engineering
National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kiev
Polytechnic Institute"
Kyiv, Ukraine

***Abstract** - Diabetes mellitus is a global problem, in particular due to the extraordinary increase in the incidence. Modern diagnostics of diabetes mellitus requires the use of the most advanced equipment. The current level of diagnostic technologies and the latest means of laser glycemic monitoring can significantly change the situation in terms of patient prognosis, reducing the incidence of disability and mortality due to chronic complications of diabetes mellitus. The range of application of lasers in diabetology is very wide, and the types of laser sources are diverse. Active work is underway to attract sources of coherent radiation with qualitatively new characteristics. The use of the properties of glucose chirality makes it possible to measure the amount of glucose in the blood by the polarization method, which avoids physical contact with the blood and achieve an accurate and precise result. This paper systematizes the key aspects of measuring the amount of glucose in the blood by polarization, takes into account the main factors influencing the anatomical features of the structure of the distal extremities and the possibility of their elimination. The analysis of technical means for measuring the amount of glucose in the blood by polarization was performed. This paper presents a description of a high-precision non-invasive optoelectronic human blood sugar meter and a method for improving the measurement accuracy by searching for the most optimal area of the research object for laser irradiation of the device, as well as by applying a mark on the device body to facilitate the disposition of the found area onto the path of the laser beam.*

***Keywords** - diabetes mellitus, non-invasive glucometer, polarization, glucose, level, capillaries, occlusion test.*