

ОБ НЕ-ИНВАЗИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЯХ ГЛЮКОЗЫ

В.М. АРУТЮНЯН*

Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: kisahar@ysu.am

(Поступила в редакцию 29 августа 2022 г.)

Общепринятые методы тестирования уровня глюкозы нуждаются в анализе капли крови из пальца пациента, что болезненно и неудобно. Такой однократный метод сопряжен с инфекционным риском и не подходит для часто требуемого сегодня длительного, ежедневного непрерывного мониторинга глюкозы. Непрерывный мониторинг глюкозы может своевременно дать сведения об успехах терапии в процессе лечения и внести соответствующие коррективы. В настоящее время не существует единого метода непрерывного контроля концентрации глюкозы, хотя разработаны различные виды неинвазивных датчиков для такого мониторинга на различных физических принципах. Такие приборы могут обеспечить безболезненное, безрисковое, недорогое и частое тестирование. В настоящей статье рассматриваются последние достижения в области неинвазивных методов контроля глюкозы.

1. Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается около 450 миллионов человек, страдающих диабетом. Их число к 2045 может достичь 700 миллионов. Число больных сахарным диабетом в Армении сегодня составляет 73 тысячи [1].

К сожалению, диабет не может быть полностью излечен с помощью современных технологий [2]. Поэтому тестирование концентрации глюкозы является важным методом оценки толерантности к глюкозе. Непрерывный мониторинг глюкозы может своевременно дать сведения об успехах терапии в процессе лечения и внести соответствующие коррективы. В настоящее время существует два основных метода непрерывного контроля глюкозы. Общепринятые методы тестирования уровня глюкозы нуждаются в анализе капли крови из пальца пациента, что болезненно и неудобно, если требуется, например, тестирование крови из пальца каждый раз в 30 минут. Такой однократный метод сопряжен с инфекционным риском и не подходит для длительного, ежедневного непрерывного мониторинга глюкозы [3–7]. В больницах используются такие динамические глюкометры как DexcomG4, Medtronic CGMS GOLD и др., которые необходимо вставлять в организм человека в стационаре, чтобы устранить риск

заражения. Сегодня особенно высока потребность в разработке и массовом использовании не-инвазивных устройств для тестирования уровня глюкозы у человека.

2. Неинвазивный мониторинг глюкозы

Различные виды не-инвазивных датчиков разработаны для мониторинга уровня глюкозы. Они могут обеспечить безболезненное, безрисковое, недорогое и частое тестирование глюкозы, что является идеальным методом для контроля глюкозы [8]. Однако на сегодняшний день не существует единого неинвазивного метода. Метод обратного ионофореза [9], оптические методы [10–14], метод метаболической тепловой конформации [15], метод биоимпедансной спектроскопии [16] являются наиболее используемыми сегодня не-инвазивными методами испытаний.

Кадуффом и др. проведено непрерывное обнаружение глюкозы путем интеграции биоимпедансной спектроскопии и фотоэлектрических датчиков [17–20]. GlucoTrack of Integrity Applications из Израиля объединил три метода, включая метод теплопроводности, ультразвуковой метод и импедансную спектроскопию, причем каждый метод оценивал уровень глюкозы независимо. Затем было рассчитано средневзвешенное значение трех оценочных значений для получения окончательного значения [21]. Уровень глюкозы оценивали с помощью импедансной спектроскопии в сочетании с инфракрасной спектроскопии и рамановской спектроскопии [22]. Основным является получение значения глюкозы по физиологическим параметрам на момент тестирования [15, 17–21]. Исследователи оценили временной лаг между глюкозой крови и интерстициальной жидкостью [22–25]. Также существует временная задержка между изменениями глюкозы и изменениями физиологических параметров, а временная задержка может варьироваться от одного физиологического параметра к другому. Фактически, физиологические параметры связаны с концентрацией глюкозы в течение определенного периода времени. Вместе с тем, неправильно получать значение глюкозы, просто анализируя физиологические параметры во время тестирования.

В [26] и [27] сообщено об интеграции обратного ионофореза с помощью устройства с тонким и гибким электрохимическим датчиком для глюкозы. Разработана серия коммерческих продуктов GlucoWatch® (Cygnus Inc., Redwood, CA, США), использующих ионофорез в обратном направлении. Среди них GlucoWatch G2 Biographer (рис. 1) использует чрезвычайно низкий электрический ток для извлечения глюкозы из интерстициальной жидкости, которая окружает клетки кожи, а не из крови.

Устройство может быть подготовлено как наручные часы, что позволяет анализировать и реагировать на данные, полученные от соответствующего биосенсора, который калибруется со стандартным измерением глюкозы в крови. Датчик автоматически и не-инвазивно извлекает и измеряет глюкозу каждые 10 минут в течение периода до 13 часов.



Рис.1. Изображения для GlucoWatch G2 Biographer.

Другой метод электрической импедансной спектроскопии (EIS), также был исследован для непрерывного и не-инвазивного мониторинга уровня глюкозы. Основной принцип обнаружения глюкозы на основе импеданса кожи обсуждается ниже.

3. Импедансная спектроскопия кожи для обнаружения уровня глюкозы в крови (BGL)

Как показано на рис.2а, кожа человека разделена на три основных слоя: эпидермис, дерма и подкожная клетчатка, встроенная в кровеносные сосуды. Эпидермис является самым внешним слоем нашей кожи, служащим защитным барьером. Самым внешним слоем эпидермиса является роговой слой. Большую информацию о структуре кожи можно получить, например, в литературе.

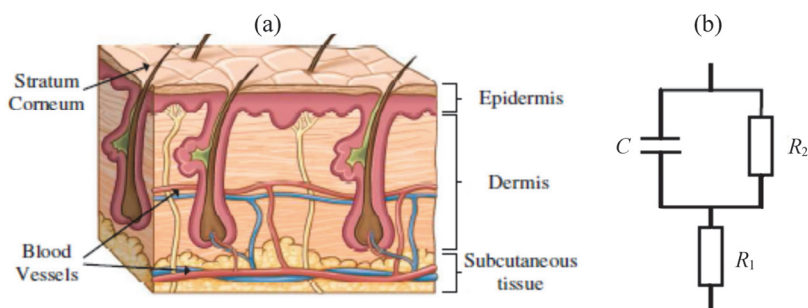


Рис.2. (а) Поперечное сечение кожи, (b) Модель Коула импеданса электрод-кожа.

Поскольку клетки крови и тканей реагируют специфически на различные уровни глюкозы, электролитный баланс в дерме будет изменяться с BGL, что приводит к изменению электрической проводимости [28–30].

Датчики на основе импеданса кожи обычно прикрепляются к коже предплечья или спины, где кожа тонкая, а кровеносные сосуды под ней большие. Хорошо известно, что BGL резко влияет на электрические и диэлектрические свойства человеческой крови [30], а также на высокую частоту электрические поля, наложенного на кожу, могут проникать на поверхность кожи, достигая нижележащих сосудов [31].

3.1. Модель импеданса кожи

Электрически эпидермис часто моделируется как параллельная комбинация конденсатора и резистора (C и R_1 на фиг.2), поэтому импеданс кожи может быть смоделирован резисторно-конденсаторной цепью. Среди различных моделей, модель импеданса кожи Коула, показанная на рис.2b, широко распространена и хорошо совпадает с измеренными данными.

Комплексный импеданс модели Коула равен

$$Z(j\omega) = R + jX = R_2 + \frac{R_1}{1 + j\omega R_1 C}, \quad (1)$$

где R_1 , в диапазоне от примерно 0.1 до 5000 $\text{k}\Omega \text{ cm}^2$, моделирует сопротивление рогового слоя; C , параллельно с R_1 , представляет емкость верхнего слоя кожи; R_2 , в диапазоне от примерно 0.1 Ω до 1 $\text{k}\Omega \text{ cm}^2$, связан с более глубокой тканью кожи и другими интерференционными факторами, такими как пот [32–33].

Сопротивление и емкость на единицу площади рогового слоя составляют порядка $10^5 \Omega \text{ cm}^2$ и 30 нФ cm^{-2} , соответственно [34]. Импеданс рогового слоя составляет большую часть всего импеданса, измеренного на коже, и он доминирует в относительно низком диапазоне частот от 1 Гц до 10 кГц [35]. Диэлектрическая проницаемость кожи заметно изменяется с BGL, который лежит в основе мониторинга BGL путем измерения импеданса кожи. Электрические токи могут проникать через клеточные мембраны при высокой частоте переменного тока [36–38], что эквивалентно обходу R_1 емкостной проводимостью через C . На частотах выше 200 кГц влияние рогового слоя резко снижается.

4. Последние разработки в датчиках импеданса кожи

4.1. Емкостные датчики

Изменения электрических и диэлектрических свойств вдоль электрического поля приведут к импедиметрическим изменениям. Эта система называется NI-CGMD, что означает не-инвазивное устройство непрерывного мониторинга глюкозы [39]. На рис.3 показана принципиальная схема такого датчика. Окаймляющие электрические поля, генерируемые здесь электродом микрополоски, проникают в ткани кожи под ним.

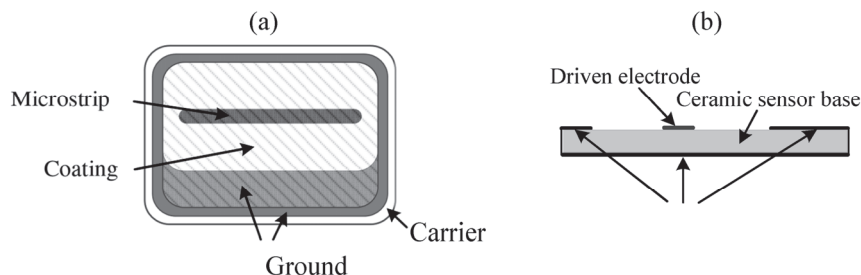


Рис.3. (a) Датчик емкости окаймления. (b) Поперечное сечение датчика.

Однако, когда датчик прикреплен к коже, между датчиком и кожей может существовать воздушный зазор, т. е. имеется паразитная емкость, которая должна быть включена в эквивалентную схему датчика. Для минимизации влияния паразитной контактной емкости конструируется тонкий слой покрытия из стекла (рис.2а). Обычно импеданс покрытия ничтожно мал, когда частота выше 100 Гц. При заданной резонансной частоте импеданс емкостного датчика коррелирует с диэлектрическими свойствами кожи.

Мюллер и др. в [39] использовали массив из трех электродов для достижения различной глубины проникновения электромагнитных полей. Этот датчик называется Solianis Multisensor. Три электрода имеют три различных размера, показанных как длинный, средний и короткий на рисунке 4. Глубина проникновения охватывающего электрического поля определяется здесь расстоянием между ведущим электродом и плоскостью заземленного электрода. Потоотделение резко влияет на диэлектрические свойства верхних слоев кожи, а колебания температуры влияют как на верхний, так и на нижний слой кожи.

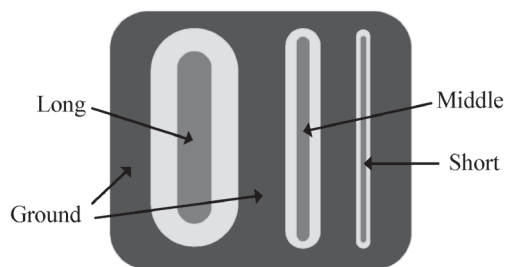


Рис.4. Ширины трех электродов составляют 3 мм, 0.6 мм и 0.3 мм в [39]. Зазоры между приводными электродами и их ближайшим заземляющим электродом равны ширине электродов.

4.2. Интердигитированные датчики

Интердигитированный датчик (рис.5) представляет собой массив переплетенных микроэлектродов на подложке.

Из-за волнообразных колебаний кожи человека, вызванных подповерхностными кровеносными сосудами, для измерения импеданса кожи требуется гибкая структура датчика. Кроме того, эксперименты показывают, что при наличии силы нажатия, приложенной к датчику, измеренная емкость будет более стабильной. Эффективность интердигитированного датчика (рис.5) в приложениях биозондирования зависит от зоны зондирования, гибкости структуры, материалов и вариаций размеров поперечного сечения [26]. Сопротивление кожи может быть измерено с помощью медных электродов на стеклопластиковой подложке [27]. Ширина (~15 мм) и длина (~20 мм) каждого электрода, а также расстояние между двумя последовательными электродами тщательно выбираются, чтобы максимизировать корреляцию между BGL и измеренным импедансом и свести к минимуму влияние образования воздушного зазора. Погрешность измерений в этом случае оказывается в пределах 10% [27].

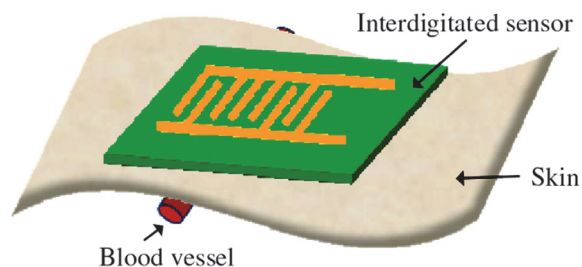


Рис.5. Интердигитированный датчик на волнистой поверхности кожи [41].

4.3. Тетраполярные микродиапазонные датчики

Био-импеданс кончика пальца может быть измерен набором из четырех микродиапазонных платиновых электродов для повышения стабильности измерений [42–43] (рис.6). Каждая электрод имеет ширину 20 мкм и длину 3 мм с зазором 20 мкм. Внешняя пара микродиапазонных электродов является электродами возбуждения, а внутренняя пара – измерительными электродами.

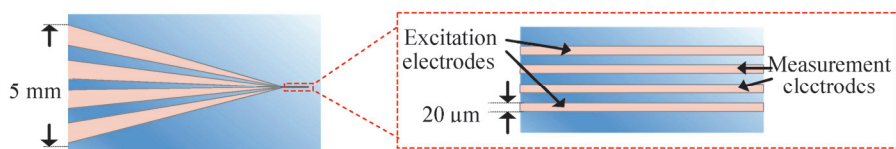


Рис.6. Четыре микродиапазонных электродов, используемых в [42].

Этот тетраполярный метод может различать импедансы интерфейса, вызванные контактом между кожей и датчиками, и удалить эффект интерфейса. Gelao et al. [43] измеряли сопротивление кожи в широком диапазоне частот (1–160 МГц), чтобы найти минимальное сопротивление R_{\min} и соответствующие частоты f_{\min} , которые коррелируют с BGL. Рокевичиус et al. [41] исследовали влияние сопротивления и емкости интердигитированных электродов отдельно и решили использовать только емкость в качестве оценочного параметра BGL, частично из-за незначительной зависимости емкости от частоты в диапазоне частот 10–100 кГц. Емкость датчика увеличивается при повышении уровня глюкозы в крови.

4.4. Многопараметрическая система BGL

Устройство из трех электродов, работающих в различных частотных диапазонах, вместе с оптическим датчиком отражения используются для измерения перфузии, а датчик температуры-для измерения температуры поверхности кожи (рис.7).

Три емкостных датчика различной геометрии работают в диапазоне от 0.2 МГц до 100 МГц для измерения диэлектрических свойств кожи. «Копланарные волноводы» используются на частотах от 1 ГГц до 30 ГГц и перпендикулярны для обеспечения более надежных измерений, которые менее

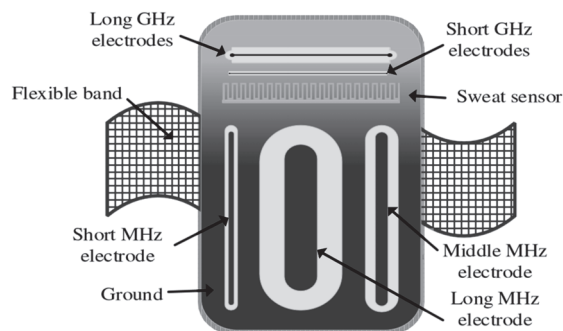


Рис.7. Мультисенсорное устройство в [32], [38].

чувствительны к шумам, вызванным относительным движением между поверхностью датчика и кожей. Когда датчики объединены в одно устройство, это имеет то преимущество, что несколько физиологических параметров собираются с одного куска кожи.

4.5. Многопараметрическая система BGL

Разработаны портативные мониторы глюкозы на основе метода EIS для оценки BGL. Один из мониторов под названием PENDRA® (рис.8) использовал один электродный датчик и был разработан компанией Pendragon Medical Ltd в, Цюрихе, Швейцария. EIS монитор был помещен в металлическую оболочку, похожую на наручные часы.



Рис.8. Часы Pendra.

5. Оптические измерения

Оптические измерения стали популярным вспомогательным методом в последнее время, например, оптические неинвазивные методы мониторинга глюкозы, определяющие уровень глюкозы в крови [13]. Два различных метода обнаружения – поглощение в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR) и рамановское рассеяние – привлекли большое внимание. На рис.9 показаны основные схемы этих двух стратегий.

Облучение кончиков пальцев в ближнем инфракрасном диапазоне NIR в диапазоне длин волн от 750 до 2500 нм использовано для обнаружения

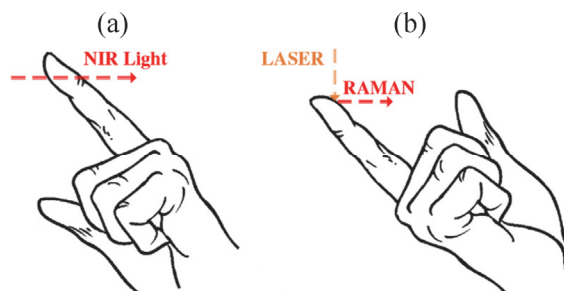


Рис.9. NIR и рамановская спектроскопия (а). Измерение коэффициента пропускания NIR (б). Измерение через кожу.

концентрации глюкозы в крови (рис.9а). [13]. Концентрацию глюкозы можно найти, измерив поглощение света на определенной длине волны при прохождении через палец. Однако абсорбционные характеристики глюкозы в длинах волн NIR перекрываются с характеристиками других веществ в крови человека, таких как белки и вода. Поэтому люди ставят под сомнение точность измерений на основе поглощения NIR. Напротив, рамановская спектроскопия обычно обеспечивает большую точность при измерениях [45]. На палец наносится лазерный луч и собираются рамановские фотоны, генерируемые матрицей ткани крови под острыми углами. На рис.9b показана принципиальная схема рамановского обнаружения, разработанная Pandey et al. [13].

Квевара и Гонсалес [46] объединили технику NIR с EIS для мониторинга глюкозы. Прибор в их работе включает в себя пару импедансных электродов и оптический зонд NIR. Оптический зонд расположен между импедансными электродами. Два измерения проводятся одновременно с помощью анализатора импеданса и спектрометра. Эта работа получила низкую среднеквадратическую ошибку при прогнозировании BGL.

6. Устройство для регистрации изменения вектора поляризации монохроматического светового пучка

Еще одно устройство для неинвазивного определения концентрации глюкозы в организме человека запатентовано в [47]. Отметим, что ведущими заявителями данного патента являются исследователи из Ереванского государственного университета доктор Акоп Маргарян и Нуне Акопян, а также профессор Нельсон Табирян из США.

Повторим, что большинство приборов для неинвазивного определения концентрации глюкозы основаны на рамановской [48], инфракрасной [49,50], флуоресцентной [48,49] световой спектроскопиях, а также поляриметрической [51–53] и оптической когерентной томографии ([54,55]).

Известны другие принципы определения концентрации глюкозы в крови, основанные на явлении оптической вращательной дисперсии (ОРД), при котором хиральная молекула в водном растворе будет вращать плоскость линейно поляризованного света, проходящего через раствор [48,54].

Угол вращения линейно зависит от концентрации хиральных молекул, длины пути через образец и константы для молекулы, которая называется специфическим вращением. Чистое вращение в градусах выражается как [51]

$$\varphi = \alpha_{\lambda} LC, \quad (2)$$

где α_{λ} – удельное вращение для вида на длине волны R , L – длина пути, а C – концентрация. Удельное вращение для любой длины волны может быть определено на основе двух измерений длин волны в спектральном диапазоне, свободном от полос поглощения данной хиральной молекулы, используя выражение [52]:

$$\alpha_{\lambda} = k_0 / (R^2 - 10^2), \quad (3)$$

где константы вычисляются путем определения удельного вращения на двух разных длинах волн. Удельное вращение конкретной хиральной молекулы зависит также от pH и температуры среды. При фиксированном pH и температуре это уравнение позволяет отдельно оценить вклад конкретного анализируемого вещества (глюкозы) на фоне других аналитов, если предоставлены мультиспектральные измерения и соответствующая регрессионная модель [52].

Однако в общих физиологических измерениях вращение вектора поляризации монохроматического пучка (равное 10^{-3} град) примерно в 40 раз меньше по сравнению с расчетным пределом вращающегося материала. Поэтому использование поляризационно-чувствительного оптического метода затрудняет измерение концентрации глюкозы *in vivo* в крови через кожу из-за сильного рассеяния света, которое вызывает деполяризацию света. Толщина материала 4 мм достаточна, чтобы вызвать около 95% деполяризации. По этой причине предложены приборы, с помощью которых определяется концентрация глюкозы у человека методом поляризационного изменения монохроматического пучка, отраженного от глаза [48,51–53,56]. Функционирование этих устройств основано на том, что поляризация монохроматического пучка, отраженного от глаза, изменяется на поляризацию падающего пучка, а также на том, что существует высокая корреляция между глюкозой в крови и в водной влаге. В среднем концентрация глюкозы в воде составляет около 70% от концентрации глюкозы в крови. Существует временная задержка в диапазоне 20–30 мин между концентрациями глюкозы в стенках кровеносных сосудов и водой [57,58].

Существует несколько приборов, основанных на регистрации изменения поляризации монохроматического пучка, отраженного от глаза. В основном эти приборы основаны на оптических системах, где изменение поляризации регистрируется с помощью скрещенного анализатора-поляризатора [51]. В этом устройстве используется явление фазовой модуляции входного пучка, которое реализуется электрооптическим модулятором. Использование электрооптического модулятора приводит к дополнительной ошибке в определении угла поворота поляризационного вектора.

В качестве ближайшего прототипа нами был выбран прибор для измерения

концентрации глюкозы у человека не-инвазивным методом, принципом работы которого является определение поляризационного состояния монохроматического пучка, отраженного от глаза [59].

В этом устройстве имеется оптическая система, состоящая из поляризатора, исследуемого образца и анализатора, скрещенного с поляризатором. В системе фаза линейно поляризованного монохроматического пучка предварительно модулируется и, проходя через глаз, приобретает дополнительный фазовый сдвиг, соответствующий концентрации глюкозы в глазу. Концентрацию глюкозы у человека определяют путем измерения интенсивности пучка, с помощью фотоприемника, размещенного на выходе анализатора, скрещенного с поляризатором. Это основано на физическом явлении, согласно которому поляризационный вектор вращения монохроматического пучка, проходящего вдоль глаза, пропорционален концентрации глюкозы в водной влаге.

Поскольку в этом случае оптический путь пучка невелик, соответственно, и вращение вектора поляризации, обусловленное двулучепреломлением, также невелико. По этой причине требования точности для определения вектора поляризации пучка вращения возрастают.

В прототипе величина тока, регистрируемого на выходе фотоприемника, пропорциональна концентрации глюкозы. Точность измерения концентрации глюкозы с использованием прототипа ограничена использованием электрооптического модулятора.

Целью изобретения является разработка простого устройства для неинвазивного определения концентрации глюкозы, где используются только оптические элементы.

7. Краткое изложение данного изобретения

Суть изобретения заключается в том, что прибор для не-инвазивного определения концентрации глюкозы у человека имеет источник света, анализатор и фотоприемник. Согласно изобретению он имеет светоделитель, радиально-симметричный жидкокристаллический фазовый замедлитель и поляризационную дифракционную решетку, симметрично размещенные относительно источника света и делителя пучка, используемые в качестве анализатора. В качестве фотодетектора используются четыре ПЗС-камеры, которые размещаются попарно на выходе каждой дифракционной решетки перпендикулярно дифракционным пучкам.

Предложен прибор для регистрации изменения вектора поляризации монохроматического светового пучка, отраженного от глаза, определяемого двулучепреломлением глаза. Это изменение вызвано концентрацией глюкозы в водной среде.

В отличие от прототипа, в предлагаемом устройстве произвольный поляризованный световой пучок направлен на глаз, а луч, отраженный от глаза, направляется сначала на радиально-симметричный жидкокристаллический фазовый

замедлитель, затем проходит через поляризационную дифракционную решетку, размещенную после замедлителя, на выходе которого происходит вращение изображений, соответствующие радиально симметричным право- и лево-циркулярно поляризованным компонентам интенсивности. Оно регистрируется цифровой камерой. Это вращение находится в прямой пропорции к концентрации глюкозы у человека.

В предлагаемом устройстве в системе поляризатор – образец – анализатор – фотоприемник вместо поляризатора, анализатора и фотоприемника используются оптические элементы нового поколения жидкокристаллической поляризационной дифракционной решетки (PDG) – осевой симметричный жидкокристаллический фазовый замедлитель, а также и цифровая камера, что приводит к упрощению определения угла поворота вектора поляризации монохроматического пучка и повышению точности измерений. Более того, в отличие от прототипа, где используется линейно поляризованный пучок, в предлагаемом устройстве используется полупроводниковый лазерный луч с произвольной поляризацией.

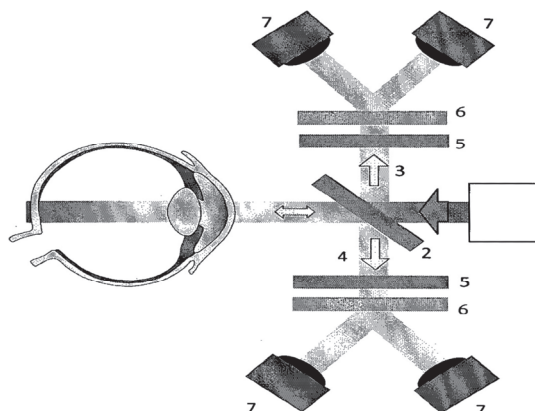


Рис.10. Оптическая схема прибора.

Оптическая схема прибора представлена на рис.10. Согласно рисунку, луч монохроматического источника света – полупроводникового лазера (1), разделен на две части светоделителем (2), одна часть которого используется в качестве опорного сигнала (3), а другая используется в качестве тестового сигнала (4) после отражения от глаза. Лево- и право-циркулярно поляризованные компоненты луча, отраженные от глаза, приобретают различные фазовые задержки, регистрируемые системой регистрации. Имеются осевой симметричный жидкокристаллический фазовый замедлитель (LCPR, 5), жидкокристаллические поляризационные дифракционные решетки (LC PDG, 6) и две цифровые камеры (CCD, 7). Разница между фазовыми задержками обусловлена двулучепреломлением, которое пропорционально концентрации глюкозы. Системой регистрации регистрируется вращение изображений, соответствующее интенсивностям радиально-симметричных лево- и право-циркулярно поляризованных компонентов исследуемого пучка, что прямо пропорционально концентрации глюкозы.

В опорной части в качестве ориентира для определения угла поворота используется вращение изображений, соответствующее интенсивностям луча лево- и право-циркулярно-поляризованных компонентов. Как показано в способе, запатентованном авторами [60], применение LCPR позволяет создать уникальное соответствие между состоянием падающего вектора поляризации пучка и регистрируемыми интенсивностями лево- и право-циркулярно поляризованных пучков, полученных на выходе PDG, размещенных после LCPR.

Важно, что вращения двумерных изображений регистрируемых радиально-симметричных интенсивностей соответствуют вращению поляризационного вектора исследуемого пучка. То есть существует уникальное соответствие между вектором поляризационного состояния исследуемого пучка и радиально-симметричными распределениями интенсивностей, соответствующими лево- и право-циркулярно поляризованным пучкам.

Для количественного описания указанного соответствия используется наш запатентованный метод [60], где используется преобразование Радона для распределения интенсивностей [61]. Преобразование Радона представляет собой проекцию симметричного изображения на заданную ось, которая является одномерной функцией от угла поворота оси и максимальные значения которой являются периодическими. Это соответствует преобразованию распределения интенсивности по окружности – распределению интенсивности по горизонтальной оси, то есть смещение максимальных значений преобразования Радона вдоль угловой оси будет соответствовать вращению радиально-симметричного изображения.

Прибор регистрирует вращение изображений, соответствующее интенсивностям отраженных от глаза и проходящих через LCPR и PDG радиально симметричных лево- и право-циркулярно поляризованных компонентов. Это вращение прямо пропорционально концентрации глюкозы в организме человека.

Уровень точности этого метода зависит от точности определения максимальных координат одномерной функции, соответствующих преобразованию Радона [62]. Согласно цифровым оценкам [60,62], в случае четырехлепесткового LCPR, когда угловое расстояние между максимумами равно 90° , точность определения одного максимума равна 0.1° , а в случае усреднения по числу максимумов точность равна 0.025° . Для повышения точности измерений может быть использован предлагаемый прибор LCPR с 10 и более лепестками.

Таким образом, предлагаемое устройство регистрирует вращение изображений, соответствующее интенсивностям отраженных от глаза и проходящих через LCPR и PDG радиально симметричных лево- и право-циркулярно поляризованных компонентов. Это вращение прямо пропорционально концентрации глюкозы в организме человека.

Итак, предлагаемый прибор для неинвазивного определения концентрации глюкозы (см. рис.11) в организме человека имеет источник света, светодетектор, а в качестве анализатора используются две системы, состоящие из радиально-симметричного жидкокристаллического фазового замедлителя и поляризационной дифракционной решетки, симметричной и равноудаленной от расположенных относительно источника света и сплиттера, и

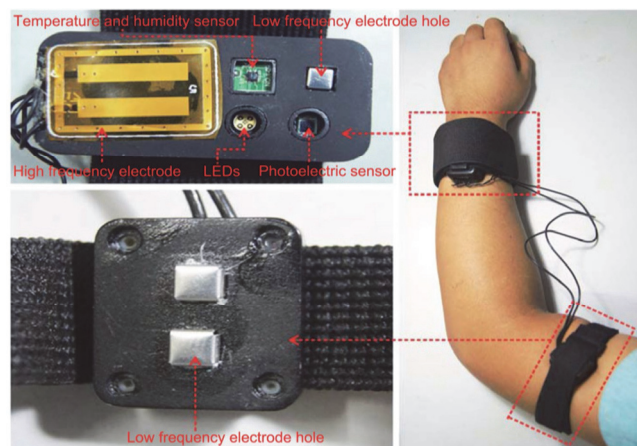


Рис.11. Мультисенсорный не-инвазивный непрерывный глюкометр. Левая часть представляет собой мультисенсорные зонды (верхняя — больший зонд, а нижняя — меньший зонд), правая часть представляла собой эскизную карту, показывающую, как носить зонды.

четыре ПЗС-камеры используются в качестве фотодетектора, при этом они устанавливаются парами на выходе каждой дифракционной решетки перпендикулярно дифракционным лучам.

8. Мультисенсорный не-инвазивный непрерывный глюкометр

В статье [63] разработан мультисенсорный, не-инвазивный непрерывный глюкометр, интегрированный с импедансной спектроскопией на низкой и высокой частоте, оптических свойствах, температуре и влажности, который может оценивать изменение глюкозы путем непрерывного получения данных временных рядов от нескольких датчиков. Путем скрининга признаков в соответствии с сходством между каждым признаком и эталонным профилем глюкозы и создания модели с использованием анализа временных рядов, предложенный глюкометр преодолел проблему временной задержки между изменениями физиологических параметров и изменениями уровня глюкозы. Показано, что после проведения экспериментов при диабетических и недиабетических заболеваниях, такой глюкометр потенциально может осуществлять не-инвазивный, ежедневный, непрерывный мониторинг глюкозы.

9. Заключение

В статье изложены последние достижения в области не-инвазивных методов мониторинга уровня глюкозы. Большинство приборов для не-инвазивного определения концентрации глюкозы основаны на методах био-импедансной, Рамановской [48], инфракрасной [49,50], флуоресцентной [48,49] световой спектроскопии, обратного ионофореза, импедансной спектроскопии (в том числе кожи а также поляриметрической [51–53] и оптической когерентной томографии

(ОКТ) [54,55]. Различные оптические датчики и методы, а также многопараметрическая система BGL также являются наиболее используемыми сегодня неинвазивными методами испытаний. Разработана также серия коммерческих продуктов GlucoWatch® и портативный монитор глюкозы. Нами запатентовано устройство для регистрации изменения вектора поляризации монохроматического светового пучка с использованием жидких кристаллов.

ЛИТЕРАТУРА

1. **V.M. Aroutiounian.** Non-Invasive Metal Oxide Sensors on Exhaled Aceton, *J. Contemp. Phys.*, **56**, 117–132 (2021).
2. **M. Zhang, W. Xu, Y. Deng.** A New Strategy for Early Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus by standard-free, label-free LC-MS/MS quantification of glycated peptides. *Diabetes*, DB_130347 (2013).
3. **T. Battelino, J. Bolinder.** Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Current Diabetes Reviews*, **4**, 218–222 (2008).
4. **S. Garg, et al.**, Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor a randomized controlled trial. *Diabetes care*, **29**, 44–50 (2006).
5. **G. Sparacino, A. Facchinetti, C. Cobelli,** “Smart” continuous glucose monitoring sensors: on-line signal processing issues. *Sensors*, **10**, 6751–6772 (2010).
6. **J. Huang, Z. Ying, W. Jayne.** Review of Non-invasive Continuous Glucose Monitoring Based on Impedance Spectroscopy. *Sensors and Actuators A*, **311**, 15 (2020).
7. **S.K. Vashist.** Continuous glucose monitoring systems: A review. *Diagnostics*, **3**, 385–412 (2013).
8. **S.K. Vashist,** Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management. *Analytica chimica acta* **750**, 16–27 (2012).
9. **J.A. Tamada, et al.** Noninvasive glucose monitoring – Comprehensive clinical results. *Jama-J Am Med Assoc*, **282**, 1839–1844 (1999).
10. **N.V. Alexeeva, M.A. Arnold.** Impact of tissue heterogeneity on noninvasive near-infrared glucose measurements in interstitial fluid of rat skin. *Journal of diabetes science and technology*, **4**, 1041–1054 (2010).
11. **L. Heinemann, G. Schmelzeisen-Redeker.** Non-invasive continuous glucose monitoring in Type I diabetic patients with optical glucose sensors. *Diabetologia*, **41**, 848–854 (1998).
12. **M.A. Pleitez, et al.,** In vivo noninvasive monitoring of glucose concentration in human epidermis by mid-infrared pulsed photoacoustic spectroscopy. *Analytical chemistry*, **85**, 1013–1020 (2012).
13. **R. Pandey et al.,** Noninvasive Monitoring of Blood Glucose with Raman Spectroscopy. *Acc. Chem. Res.*, **50**, 264–272 (2017).
14. **J. Chaiken et al.,** Instrument for near infrared emission spectroscopic probing of human fingertips in vivo. *Review of Scientific Instruments*, **81**, 034301 (2010).
15. **F. Tang, X. Wang, D. Wang, J. Li,** Non-invasive glucose measurement by use of metabolic heat conformation method. *Sensors*, **8**, 3335–3344 (2008).
16. **G. Gelao, R. Marani, V. Carriero, A. G. Perri,** Design of a dielectric spectroscopy sensor for continuous and non-invasive blood glucose monitoring. *International Journal of Advances in Engineering & Technology*, **3**, 55 (2012).
17. **A. Caduff, et al.,** The Effect of a Global, Subject, and Device-Specific Model on a Noninvasive Glucose Monitoring Multisensor System. *Journal of diabetes science and technology*, **9**, 865 (2015).

18. **A. Caduff, et al.**, Non-invasive glucose monitoring in patients with diabetes: A novel system based on impedance spectroscopy. *Biosensors and Bioelectronics* **22**, 598–604 (2006).
19. **A. Caduff, et al.**, Non-invasive glucose monitoring in patients with Type 1 diabetes: A Multisensor system combining sensors for dielectric and optical characterization of skin. *Ibid*, **24**, 2778–2784 (2009).
20. **A. Caduff, et al.**, Characteristics of a multisensor system for non invasive glucose monitoring with external validation and prospective evaluation. *Ibid*, **26**, 3794–3800 (2011).
21. **I. Harman-Boehm, A. Gal, A.M. Raykhman, E. Naidis, Y. Mayzel**, Noninvasive glucose monitoring: increasing accuracy by combination of multi-technology and multi-sensors. *Journal of diabetes science and technology*, **4**, 583–595 (2010).
22. **J.T. Xue, et al.**, Noninvasive Measurement of Glucose in Artificial Plasma with Near-Infrared and Raman Spectroscopy. *Applied Spectroscopy* **68**, 428–433 (2014).
23. **I. Barman, C.-R. Kong, G.P. Singh, R.R. Dasari, M.S. Feld**, Accurate spectroscopic calibration for noninvasive glucose monitoring by modeling the physiological glucose dynamics. *Analytical chemistry*, **82**, 6104–6114 (2010).
24. **D.W. Schmidtke, A.C. Freeland, A. Heller, R.T. Bonnecaze**, Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 294–299 (1998).
25. **N. Spegazzini, et al.**, Spectroscopic approach for dynamic bioanalyte tracking with minimal concentration information. *Scientific reports*, **4**, 7013 (2014).
26. **Y. Chen, S. Lu, S. Zhang, Y. Li, Z. Qu, Y. Chen, et al.**, Skin-like biosensor system via electrochemical channels for noninvasive blood glucose monitoring, *Science Advances*, **3**(12), e1701629 (2017).
27. **A.J. Bandodkar, W. Jia, C. Yardımcı, X. Wang, J. Ramirez, J. Wan**, Tattoo-Based Noninvasive Glucose Monitoring: A Proof-of-Concept Study, *Analytical Chemistry*, **87**, 394–398, 2015.
28. **A. Caduff, M. Talary, L. Heinemann, Y.D. Feldman**, Non-invasive glucose monitoring in patients with diabetes: a novel system based on impedance spectroscopy, *Biosensors and Bioelectronics*, **22**(5), 598–604 (2007).
29. **M. Gusev, L. Poposka, G. Spaseverki, M. Kostoska, B. Koteska, M. Simjanoska, N. Ackovska, A. Stojmiski, J. Tasic, J. Trontelj**, Noninvasive Glucose Measurement Using Machine Learning and Neural Network Methods and Correlation with Heart Rate Variability, *Journal of Sensors*, 2020, 9628281 (2020).
30. **S. Abdalla, S.S. Al-ameer, S.H. Al-Magaishi**, Electrical properties with relaxation through human blood, *Biomicrofluidics*, **4**(3), 034101 (2010).
31. **X. Gao, J. Tang**, Human Bioelectrical impedance Measuring Method Based on Principle of Multi-frequency and Multi-segment, *Procedia Engineering*, **24**, 459463 (2011).
32. **D. Yousri, A.M. Abdelaty, L. Said, et al.**, Biological inspired optimization algorithms for cole-impedance parameters identification, *International Journal of Electronics and Communications*, **78**, 79–89, (2017).
33. **J. Heikenfeld, A. Jajack, J. Rogers, P. Gutruf, L. Tian, T. Pan, R. Li, M. Khine, J. Kim, J. Wang, J. Kim**, Wearable sensors: modalities, challenges, and prospects, *Lab. Chip*, **18**, 217–248 (2018).
34. **O.S. Birgersson, E. Birgersson, P. Aberg, I. Nicander**, Non-invasive bioimpedance of intact skin: mathematical modeling and experiments, *Physiological Measurement*, **32**, 1 (2010).
35. **D.K. Kamat, D. Bagul, P.M. Patil**, Blood Glucose Measurement Using Bioimpedance Technique, *Advances in Electronics*, **2014**, id. 406257 (2014).
36. **G. Martinsen, S. Grimnes, E. Haug**, Measuring depth depends on frequency in electrical

- skin impedance measurements, *Skin Research and Technology*, **5**, 179–181 (1999).
37. **U. Birgersson, E. Birgeresson, S. Ollmar.** Estimating electrical properties and the thickness of skin with electrical impedance spectroscopy: Mathematical analysis and measurements, *Journal of Electrical Bioimpedance*, **3**(1), 51-60 (2012).
 38. **M. Talary, F. Dewarrat, A. Caduff, A. Puzenko.** An RCL Sensor for Measuring Dielectrically Lossy Materials in the MHz Frequency Range, *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, **13**(2), 247-256 (2006).
 39. **M. Mueller, M. S. Talary, L. Falco, O.D. Feo, W.A. Stahel and A. Caduff,** Data Processing for Noninvasive Continuous Glucose Monitoring with a Multisensor Device, *Journal of Diabetes Science and Technology*, **5**(3), 694-702 (2011).
 40. **F. Dewarrat, L.J. Falco, A. Caduff, M. Talary.** Measurement and Simulation of Conductive Dielectric Two-layer Materials with a Multiple Electrodes Sensor, *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, **15**(5), 1406-1414 (2008).
 41. **V. Pockevicius, V. Markevicius, M. Cepehas, D. Andriukaitis.** Blood Glucose Level Estimation Using Interdigital Electrodes, *Elektronika ir Elektrotechnika*, **19**(6), 71-74 (2013).
 42. **C. Margo, K. Juliano, M. Nadi, A. Rouane.** A four-electrode low frequency impedance spectroscopy measurement system using the AD5933 measurement chip, *Physiological Measurement*, **34**(4), 391-405 (2013).
 43. **G. Gelao, R. Marani, V. Carrero, A.G. Perri.** Design of a Dielectric Spectroscopy Sensor for Continuous and Non-Invasive Blood Glucose Monitoring, *International Journal of Advances in Engineering & Technology*, **3**(2), 55-64 (2012).
 44. **S. Haxha, J. Jhoja.** Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype, *IEEE Photonics Journal*, **8**(6), 1-11 (2016).
 45. **M.K. Chowdhury, A. Srivastava, D. Sharma, D. Sharma.** Challenges & Countermeasures in Optical Noninvasive Blood Glucose Detection, *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, **2**(1), 329-334 (2013).
 46. **E. Guevara, F. Gonzalez.** Joint optical-electrical technique for noninvasive glucose monitoring, *Revista mexicana de fisica*, **56**(5), 430-434 (2010).
 47. **H. Margaryan, N. Hakobyan, D. Hovhannisyan, V. Aroutiounian, N. Tabirian, U. Rohatgi, V. Abrahamyan, A. Movsisyan, P. Gasparyan.** Internorganism ational Application Number PCT/AM2014/000002 18 April 2014 (18.04.2014).
 48. **J.R. Lakowicz, I. Gryczynski, Z. Gryczynski, L. Tolosa, L. Randers-Eichhorn, G. Rao.** Polarization-based sensing of glucose using an oriented reference film, *J. Biomed. Opt.*, **4**(4), 443-449 (1999).
 49. **O.S. Khalil.** Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements, *Clin. Chem.* **45**(2), 165-177 (1999).
 50. **R.J. McNichols, G.L. Coté.** Optical glucose sensing in biological fluids: an overview, *J. Biomed. opt.*, **5**, 5-16 (2000).
 51. **S. Böckle, L. Rovati, R.R. Ansari.** Glucose sensing using Brewster-reflection: Polarimetric ray-tracing based upon an anatomical eye model, *Proc. SPIE*, 4965_21 (2003).
 52. **R.O. Esenaliev, K.N. Larin, I.V. Larina, M. Motamedi,** Noninvasive monitoring of glucose concentration with optical coherence tomography, *Opt. Lett.*, **26**(13), 992-994 (2001).
 53. **V.V. Tuchin, R.K. Wang, E.I. Galanzha, N.A. Lakodina, A.N. Solovieva.** Monitoring of glycated hemoglobin in a whole blood by refractive index measurement with OCT, *Conference on Lasers and Electro-Optics/Quantum Electronics and Laser Science Conference, Technical Digest, Optica Publishing Group*, 2003, paper CTuM45.
 54. **R.C.N. Studinski, I.A. Vitkin.** Methodology for examining polarized light interactions with tissues and tissuelike media in the exact backscattering direction, *J. Biomed. Opt.*, **5**(3), 330-337 (2000).

55. **G.L. Coté, B.D. Cameron.** Noninvasive polarimetric measurement of glucose in cell culture media, *J. Biomed. Opt.*, **2**(3), 275-281 (1997).
56. **K.C. Hadley, I.A. Vitkin.** Optical rotation and linear and circular depolarization rates in diffusively scattered light from chiral, racemic, and achiral turbid media, *J. Biomed. Opt.* **2**(3), 291-299 (2002).
57. **Theru, G.L. Coté.** Effect of temperature, pH, and corneal birefringence on polarimetric glucose monitoring in the eye, *J. Biomed. Opt.*, **7**(3), 321-328 (2002).
58. **R.L. Stamper.** Aqueous humor: secretion and dynamics, in *Physiology of the Human Eye and Visual System*, Ed. R.E. Records, Harper & Row, Hagerstown, MD, pp. 156-182, (1979).
59. **B. Rabinovitch, W.F. March, R.L. Adams.** Noninvasive Glucose Monitoring of the Aqueous Humor of the Eye: Part I Measurement of Very Small Optical Rotations, *Diabetes care*, **5**(3), 254-258 (1982).
60. **H. Margaryan, V. Aroutiounian, N. Tabiryan, N. Hakobyan, V. Abrahamyan, D. Hovhannisyan, T. Sargsyan, A. Movsisyan.** The method for registration of changes of polarization state of monochromatic light radiation, Patent of Republic of Armenia No. 2815 A, (2014).
61. **S.R. Deans.** *The Radon Transform and Some of Its Applications*, New York: John Wiley & sons, 1983.
62. **H. Margaryan, D. Hovhannisyan, N. Hakobyan, T. Sargsyan, P. Gasparyan, D. Pokhsranyan, N. Tabiryan.** Device for measuring the circular dichroism spectrum in real time, *Journal of Nonlinear Optical Physics & Materials*, **22**(4), 1350042 (2013).
63. **Zh. Geng, F. Tang, Y. Ding, Sh. Li, X. Wang.** Noninvasive Continuous Glucose Monitoring Using a Multisensor-Based Glucometer and Time Series Analysis, *Sci Rep*, **7**, 12650 (2017).

ON NON-INVASIVE GLUCOSE MEASUREMENTS

V.M. AROUTIOUNIAN

Conventional glucose testing methods require the analysis of a droplet of blood from the patient's finger, which is painful and inconvenient. Such a one-time method carries an infectious risk and is not suitable for the long-term, daily continuous glucose monitoring often required today. Continuous glucose monitoring can provide timely information about the success of therapy during treatment and make appropriate adjustments. Currently, there is no single method of continuous monitoring. Currently, there is no single method of continuous monitoring. Glucose concentrations, although different kinds of non-invasive sensors have been developed for such monitoring on different physical principles. Such devices can provide painless, risk-free, inexpensive and frequent testing. This article discusses recent advances in non-invasive glucose control techniques.