



УДК 537.86

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В ТЕРАГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ ЧАСТОТ

Тяньмяо Чжан^a, Ю.А. Кононова^{a,b}, М.К. Ходзицкий^a, П.С. Демченко^a, С.И. Гусев^a,
 А.Ю. Бабенко^{a,b}, Е.Н. Гринева^{a,b}

^a Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

^b Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

Адрес для переписки: tmzhang91@gmail.com

Информация о статье

Поступила в редакцию 15.06.18, принята к печати 20.07.18

doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-727-734

Язык статьи – русский

Ссылка для цитирования: Чжан Тяньмяо, Кононова Ю.А., Ходзицкий М.К., Демченко П.С., Гусев С.И., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Исследование оптических свойств крови человека при изменении концентрации ее компонентов в терагерцовом диапазоне частот // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2018. Т. 18. № 5. С. 727–734. doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-727-734

Аннотация

Предмет исследования. Исследовано влияние биохимического состава (билирубина, креатинина, триглицеридов, мочевой кислоты) крови человека на ее оптические свойства – показатель преломления и коэффициент поглощения – в терагерцовом диапазоне частот. **Метод.** Для получения значений показателя преломления и коэффициента поглощения использован метод терагерцовой импульсной спектроскопии в режиме пропускания терагерцового импульса через исследуемый образец. Концентрации общего билирубина, креатинина и триглицеридов в сыворотке крови измерены колориметрическим методом, псевдокинетическим методом и ферментным методом соответственно. Уровень глюкозы определялся в плазме крови ферментным методом. Измерения концентраций компонентов крови выполнены в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова. **Основные результаты.** В работе были получены оптические показатели образцов крови для ее различного биохимического состава методом терагерцовой импульсной спектроскопии на частоте 0,4 ТГц. Показано, что показатель преломления и коэффициент поглощения крови понижаются при увеличении концентрации билирубина и креатинина. Обнаружено, что при повышении концентрации мочевой кислоты и триглицеридов возрастает показатель преломления и уменьшается коэффициент поглощения крови соответственно. Зависимости показателя преломления крови от концентрации триглицеридов и коэффициента поглощения крови от концентрации мочевой кислоты не выявлено. **Практическая значимость.** Обнаруженные корреляции оптических свойств с концентрациями компонентов крови могут быть полезны при создании нового метода анализа состава крови.

Ключевые слова

терагерцовая импульсная спектроскопия, оптические свойства, кровь, билирубин, креатинин, мочевая кислота, триглицериды

RESEARCH OF HUMAN BLOOD OPTICAL PROPERTIES WITH CONCENTRATION CHANGES OF BLOOD COMPONENTS IN TERAHERTZ FREQUENCY RANGE

Tianmiao Zhang^a, Yu.A. Kononova^{a,b}, M.K. Khodzitsky^a, P.S. Demchenko^a, S.I. Gusev^a, A.Yu. Babenko^{a,b},
 E.N. Grineva^{a,b}

^a ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

^b Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

Corresponding author: tmzhang91@gmail.com

Article info

Received 15.06.18, accepted 20.07.18

doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-727-734

Article in Russian

For citation: Tianmiao Zhang, Kononova Yu.A., Khodzitsky M.K., Demchenko P.S., Gusev S.I., Babenko A.Yu., Grineva E.N. Research of human blood optical properties with concentration changes of blood components in terahertz frequency range. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 727–734 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-727-734

Abstract

Subject of Research. The paper presents the study of blood biochemical composition (bilirubin, creatinine, triglycerides, uric acid) effect on its optical properties, refractive index and absorption coefficient, in terahertz frequency range. **Method.** To obtain the values of the refractive index and the absorption coefficient, the method of terahertz time-domain spectroscopy was used in the transmission mode. Concentrations of total bilirubin, creatinine and triglycerides were measured in blood serum by the colorimetric method, the pseudokinetic method and the enzymatic method, respectively. The glucose level was determined in blood plasma by the enzyme method. All measurements of blood component concentrations were carried out at the Almazov National Medical Research Centre. **Main Results.** The optical properties of blood with various biochemical composition were obtained using terahertz time-domain spectroscopy at the frequency of 0.4THz. It is shown that the refractive indices and the absorption coefficients of blood decrease with an increase in the concentration of bilirubin and creatinine. It has also been found that with an increase in the concentration of uric acid and triglycerides, the refractive index of blood increases and the absorption coefficient of blood decreases, respectively. The correlation between the refractive index and the concentration of triglycerides and the correlation between the blood absorption coefficient and the concentration of uric acid were not revealed. **Practical Relevance.** The observed correlations between the concentrations of blood components and the optical properties are useful in the development of a new technique for blood analysis.

Keywords

terahertz time-domain spectroscopy, optical properties, blood, bilirubin, creatinine, uric acid, triglycerides

Введение

Исследование биохимических параметров крови играет важную роль для осуществления диагностики заболеваний, в частности, для пациентов с сахарным диабетом. Повышение уровня глюкозы, креатинина, триглицеридов и мочевой кислоты одновременно может наблюдаться у одного пациента. Для больных с нарушениями углеводного обмена характерно отклонение уровня глюкозы от нормы. Кроме того, одним из осложнений сахарного диабета является диабетическая нефропатия, сопровождающаяся повышением уровня креатинина. Особенности нарушения липидного обмена при сахарном диабете включают дислипидемию, в том числе повышенный уровень триглицеридов. Сахарному диабету 2-го типа также часто сопутствует повышение уровня мочевой кислоты, приводящее к подагре [1]. Повышение уровня билирубина встречается у пациентов с сахарным диабетом реже, однако может наблюдаться при сопутствующей патологии печени [2]. Уровень билирубина у пациентов без заболеваний печени изменяется в более узком диапазоне концентрации, нежели у пациентов с патологиями органа. Однако измерение уровня билирубина, также как и других биохимических параметров, после приема пищи представляет сложность для существующих методов исследования, использующихся в рутинной клинической практике [3, 4]. Это связано с влиянием жиров, полученных с пищей, служащих источником повышения уровня триглицеридов в крови, что приводит к увеличению погрешности анализа состава крови [4, 5].

Особый интерес представляет изучение взаимодействия терагерцового (ТГц) излучения с компонентами крови человека для задач диагностики заболеваний [6–10]. ТГц диапазон частот примечателен в биомедицине тем, что в нем находятся резонансные частоты специфических колебательных и вращательных мод биомолекул, поэтому, используя ТГц излучение, мы можем оценить и определить состояния биологических молекулярных связей [11–15]. Помимо того, ТГц излучение очень чувствительно к различным типам конформации молекул H_2O с остальными молекулами [13–15], содержащимися в биообразцах. Среди них выделяют такие состояния молекул воды, как свободное и связанное (в том числе создающее гидратную оболочку). Так, с молекулой глюкозы связано 6 молекул H_2O [16], молекула основного транспортного белка альбумина связывает порядка 300 молекул воды [17]. Кроме того, происходит постоянная ротация состояний молекул воды между связанным и свободным [18]. Изменение пропорций свободной и связанной воды, а также изменение времен релаксации для каждого из этих состояний проявляется в спектральных характеристиках и оптических свойствах жидкости. Также концентрация веществ, находящихся в биологических жидкостях, влияет на конформацию молекул воды и на оптические свойства данных жидкостей [16, 19]. Импульсная ТГц спектроскопия позволяет детально охарактеризовать молекулы H_2O : определить их времена релаксации, понять, как они изменяются, измерить, что происходит при взаимодействии белков и их субстратов в растворах [11–14]. Спектры поглощения растворов полярных жидкостей не имеют узких спектральных особенностей на частотах ниже 3,0 ТГц [13], поэтому все изменения в растворе будут отображены в дисперсиях коэффициента поглощения и показателя преломления, которые зависят от содержания в образце воды, обладающей сильной дисперсией оптических свойств в низкочастотной части ТГц диапазона частот [13, 14]. Вышеперечисленные преимущества ТГц излучения могут быть использованы для разработки оптических методик диагностики патологий.

В ходе данной работы проведено исследование влияния концентраций билирубина, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина на спектры показателя преломления и поглощения крови человека в ТГц диапазоне частот, результаты которого могут быть полезны при создании метода анализа состава крови.

Подготовка образцов

В исследовании участвовали 14 условно здоровых пациентов в возрасте от 24 до 42 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было утверждено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

Образцы цельной венозной крови забирались после 8–13 часов голодания. В сыворотке крови измерялись концентрации общего билирубина, креатинина и триглицеридов колориметрическим методом, псевдокинетическим методом и ферментным методом соответственно. Уровень глюкозы определялся в плазме крови ферментным методом. Исследования проводились с помощью анализатора Cobas c311 (Roche, Швейцария).

Диапазон значений концентрации составляющих крови и границы референтных интервалов представлены в табл. 1.

Компоненты крови	Диапазон концентраций компонентов крови в образцах	Референтные значения
Креатинин	59–86 мкмоль/л	53–106 мкмоль/л
Общий билирубин	3,4–18,3 мкмоль/л	3,4–20,5 мкмоль/л
Мочевая кислота	0,15–0,69 ммоль/л	0,14–0,34 ммоль/л
Триглицериды	0,38–1,3 ммоль/л	Менее 1,77 ммоль/л
Глюкоза	4,29–5,55 ммоль/л	3,3–6,1 ммоль/л

Таблица 1. Концентрации компонентов крови

Каждый образец крови был помещен в специальную ячейку, изготовленную из полиметилметакрилата (ПММА) (рис. 1, а). В средней части данной ячейки находилась выемка глубиной 75 мкм для исследуемого образца крови (рис. 1, б).

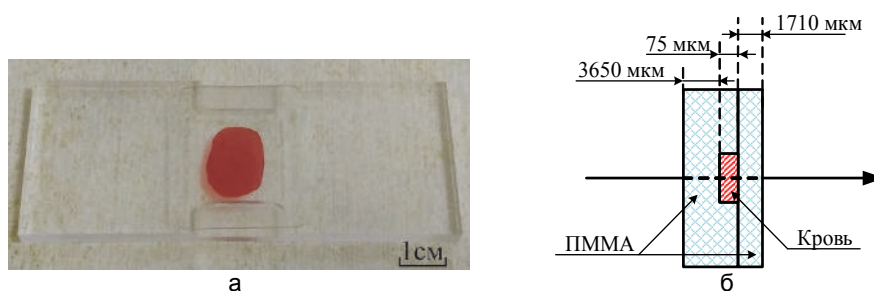


Рис. 1. Измерительная ячейка с образцом крови (а), схема измерительной ячейки (б)

Экспериментальная установка

В исследовании использовался импульсный ТГц спектрометр в режиме на пропускание (рис. 2).

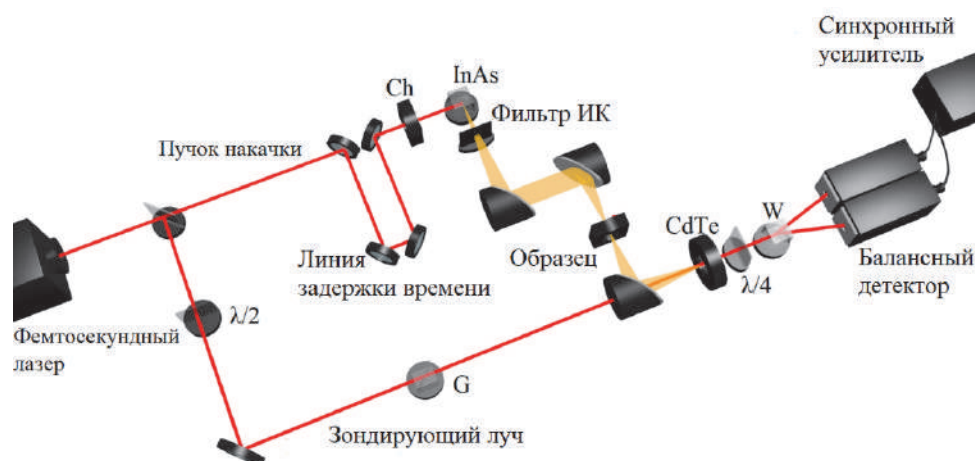


Рис. 2. Схема терагерцового импульсного спектрометра: $\lambda/2$ – полуволновая пластина; G – призма Глана; Ch – прерыватель; $\lambda/4$ – четвертьволновая пластина; W – призма Волластона

Фемтосекундный лазер FL-1 на кристалле $\text{Yb}^{3+}:\text{KYW}$ мощностью 1,1 Вт, работающий с частотой следования импульсов 70 МГц, генерирует лазерные импульсы с центральной длиной волны 1040 нм. Импульсы разделяются светоделителем на два пучка – пучок накачки и зондирующий пучок. Пучок накачки проходит через линию задержки, которая изменяет временную задержку между зондирующим пуч-

ком и пучком накачки, а затем попадает на кристалл арсенида индия (InAs), который используется для генерации ТГц излучения за счет эффекта Дембера в магнитном поле [20]. Затем ТГц излучение проходит через исследуемый образец крови и достигает кристалла теллурида кадмия (CdTe). Зондирующий пучок, проходя через поляризаторы (призма Глана и полуволновая пластина), приобретает линейную горизонтальную поляризацию и встречается с ТГц импульсом, прошедшим сквозь образец, на поверхности CdTe. ТГц импульс наводит анизотропию в кристалле (эффект Погкельса) для инфракрасного зондирующего пучка, и посредством электрооптического стробирования и балансного детектирования изменения поляризации зондирующего пучка при наличии ТГц излучения регистрируется амплитудно-временная форма ТГц импульса [13, 21]. Пример амплитудно-временной формы ТГц импульса и спектр ТГц импульса показаны на рис. 3.

Обработка сигналов

С помощью метода ТГц импульсной спектроскопии были получены амплитудно-временные формы ТГц импульсов, прошедших через пустую ячейку и ячейку с кровью. К полученным амплитудно-временным формам ТГц импульсов применялось быстрое преобразование Фурье (БПФ) для получения комплексной амплитуды напряженности электрического поля прошедших сигналов (рис. 3, б). Для снижения влияния шумов на результат использовалась вейвлетная фильтрация [22–25]. Пример двух обработанных сравниваемых сигналов приведен на рис. 3, а.

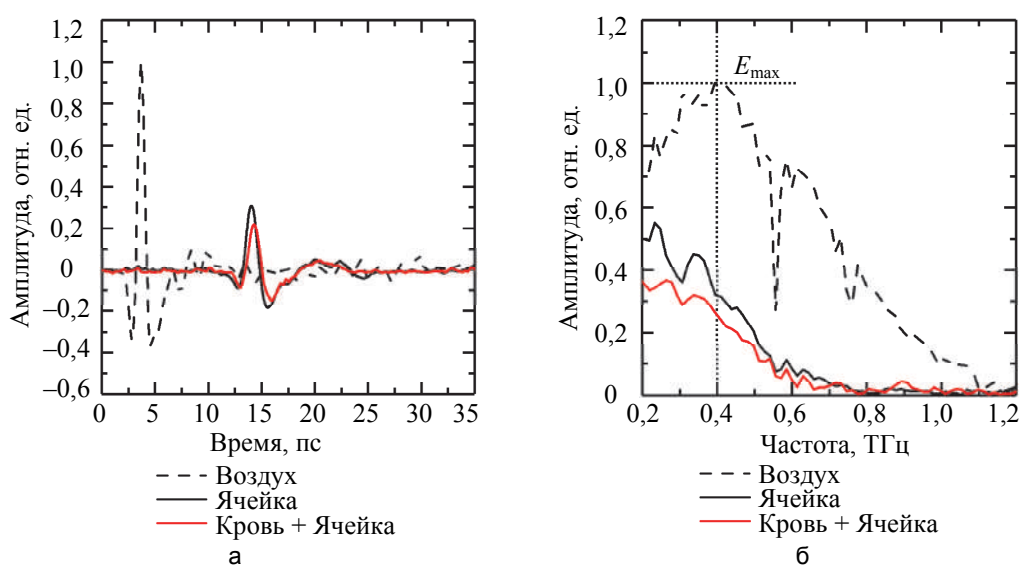


Рис. 3. Пример сравниваемых амплитудно-временных форм сигналов (а), пример сравниваемых спектров пропускания (б)

Зная амплитуды и фазы сигналов, прошедших через пустую ячейку и ячейку с кровью, можно рассчитать показатель преломления и коэффициент поглощения крови с помощью следующих формул [26, 27]:

$$\alpha(\nu) = -2 \ln \left[\frac{T(\nu) E_{sample}(\nu)}{E_{reference}(\nu)} \right] / d, \quad (1)$$

$$n(\nu) = 1 + c [\phi_{sample}(\nu) - \phi_{reference}(\nu)] / [2\pi\nu d], \quad (2)$$

$$T(\nu) = 1 - [n(\nu) - 1]^2 / [n(\nu) + 1]^2, \quad (3)$$

где α – коэффициент поглощения образца; n – показатель преломления образца; ν – частота; $E_{reference}$, $\phi_{reference}$ – амплитуда и фаза сигнала прошедшего через пустую ячейку; E_{sample} , ϕ_{sample} – амплитуда и фаза сигнала прошедшего через ячейку с кровью; d – толщина образца; $T(\nu)$ – коэффициент пропускания, используется для учета отражения от поверхности образца.

Результаты исследования

Поскольку максимальная интенсивность сигнала ТГц импульса используемой установки наблюдается на частоте 0,4 ТГц (рис. 3, б), именно эта частота была выбрана для дальнейшего исследования. Было показано, что уровень глюкозы влияет на оптические свойства крови в ТГц диапазоне частот [9, 10, 28, 29], поэтому в данном эксперименте выбирались образцы крови, у которых значения концентрации глюкозы изменялись в узком диапазоне концентраций от 5,0 до 5,5 ммоль/л. Зависимости оптиче-

ских свойств крови от концентрации билирубина (рис. 4), креатинина (рис. 5), мочевой кислоты (рис. 6) и триглицеридов (рис. 7) в образцах крови изображены на рис. 4–7.

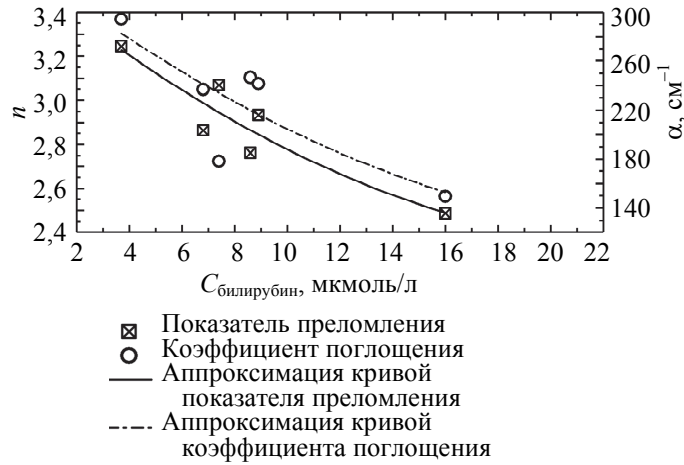


Рис. 4. Зависимость оптических свойств крови от концентрации билирубина

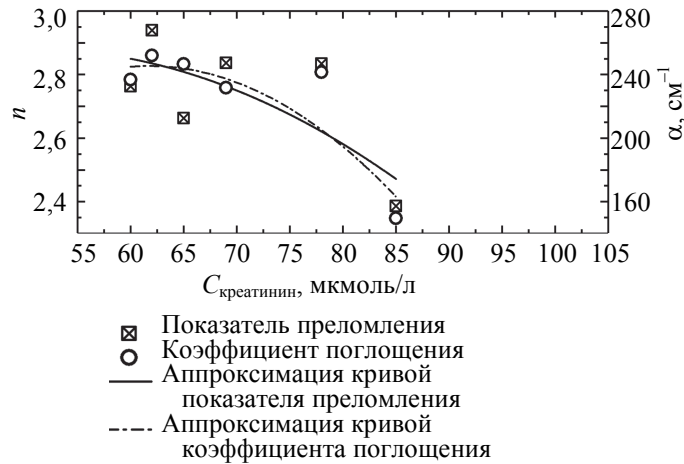


Рис. 5. Зависимость оптических свойств крови от концентрации креатинина

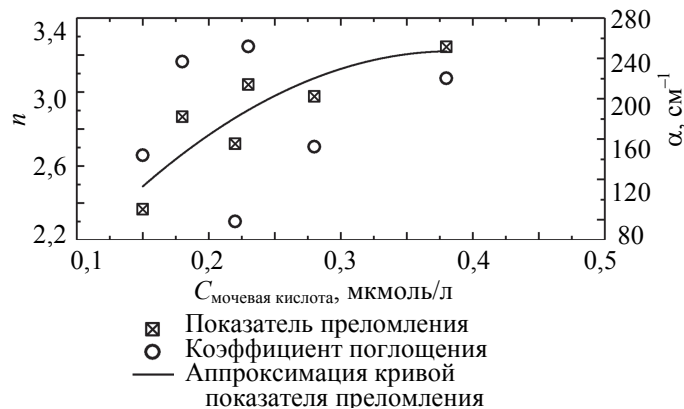


Рис. 6. Зависимость оптических свойств крови от мочевой кислоты

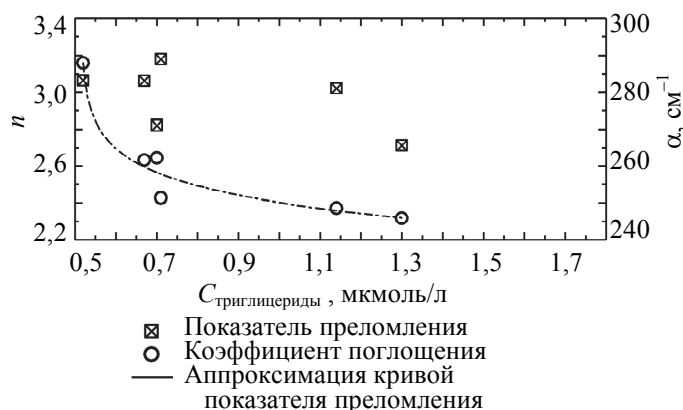


Рис. 7. Зависимость оптических свойств крови от концентрации триглицеридов

Обсуждение

Важной характеристикой поглощения является его интенсивность. Поглощение ТГц излучения наблюдается только тогда, когда колебание приводит к изменению распределения заряда внутри молекул [13–15]: чем больше это изменение, тем сильнее поглощение, т.е. тем выше интенсивность полосы поглощения. Следовательно, чем более полярна группа или связь, тем выше интенсивность соответствующей полосы поглощения, и наоборот – интенсивность поглощения неполярной связи равна нулю, т.е. данное колебание в ТГц области спектра неактивно и не проявляется [13, 14].

Около 96% билирубина в крови представлено неполярным нерастворимым билирубином, образующим комплексы с альбумином. Оставшиеся 4% билирубина связываются с различными полярными молекулами, в основном с глюкокуроновой кислотой [30]. Из-за этого при повышении концентрации билирубина увеличивается концентрация неполярных молекул в крови, что уменьшает коэффициент поглощения крови (рис. 4).

Креатинин образуется в мышечных клетках в ходе реакции отщепления богатого энергией фосфата от креатинфосфорной кислоты и затем выделяется в кровь [31]. Показатель креатинина в крови можно использовать для оценки функции почек [31, 32]. Уровень креатинина возрастает при обезвоживании организма, поражении мышц, физической нагрузке [33]. Молекула воды – это самая важная полярная молекула в крови. При обезвоживании организма концентрация полярных молекул воды уменьшается, что приводит также к уменьшению коэффициента поглощения крови (рис. 5) [13–15].

Мочевая кислота состоит из мелкодисперсных частиц солей натрия [34]. Стоит отметить, что сами по себе они не приносят вреда организму и выполняют важную функцию в обмене белков [35]. При увеличении концентрации мочевой кислоты соответственно увеличивается концентрация соли натрия [36]. В работе [37] показано, что чем выше концентрация хлорида натрия, тем выше показатель преломления водного раствора соли. Поэтому при повышении концентрации мочевой кислоты увеличивается показатель преломления крови (рис. 6).

Триглицериды – это жирное органическое соединение (липид), образующийся из глицерина и трех жирных кислот [38]. Триглицериды являются основными составляющими жира в организме людей и животных, а также растительного жира [39]. Триглицериды в их чистых формах плохо растворимы в воде и не могут смешиваться с кровью. Липиды слабее поглощают ТГц излучение, чем молекулы воды [40]. Следовательно, при повышении концентрации триглицеридов в крови уменьшается поглощение крови (рис. 7).

Чувствительность показателя преломления и коэффициента поглощения крови человека к изменению концентраций составляющих крови показана в табл. 2.

Показатели крови	Диапазон концентраций компонентов крови в исследуемых образцах	Чувствительность показателя преломления	Чувствительность коэффициента поглощения
Общий билирубин	3,7–16 мкмоль/л	16,206 (мкмоль/л) ⁻¹	0,085 (мкмоль/л) ⁻¹ ·см ⁻¹
Креатинин	60–85 мкмоль/л	66,190 (мкмоль/л) ⁻¹	0,286 (мкмоль/л) ⁻¹ ·см ⁻¹
Мочевая кислота	0,15–0,69 ммоль/л	0,262 (ммоль/л) ⁻¹	–
Триглицериды	0,52–1,3 ммоль/л	–	0,019 (ммоль/л) ⁻¹ ·см ⁻¹

Таблица 2. Чувствительность метода терагерцовой импульсной спектроскопии

Заключение

Изучено влияние изменения состава крови на ее оптические свойства на частоте 0,4 ТГц методом импульсной терагерцовой спектроскопии. Выявлено, что показатель преломления и коэффициент погло-

шения крови уменьшают свои значения при повышении уровня билирубина из-за увеличения концентрации неполярных молекул билирубина, нерастворимых в воде. Обнаружено, что значения показателя преломления и коэффициента поглощения крови понижаются при увеличении уровня креатинина в связи с обезвоживанием и уменьшением концентрации полярных молекул воды в крови. Показано, что при увеличении уровня мочевой кислоты в крови наблюдается увеличение значения показателя преломления крови, связанное с повышением концентрации соли натрия в крови. Продемонстрировано уменьшение значения коэффициента поглощения крови при увеличении концентрации триглицеридов, вызванное увеличением концентрации молекул липидов в крови, которые слабо поглощают терагерцовое излучение. Данные результаты могут быть использованы при разработке нового оптического метода анализа биохимического состава крови на основе импульсной терагерцовой спектроскопии.

Литература

1. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 752 с.
2. Громнацкий Н.И. Внутренние болезни. М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2009. 688 с.
3. Fox L.A., Beck R.W., Xing D. et al. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals // *Diabetes Care*. 2010. V. 33. N 6. P. 1297–1299. doi: 10.2337/dc09-1971
4. Фридецкий Б., Крадохвила И., Горак И., Толман В., Ябор А., Будина М. Преаналитический этап лабораторного анализа. Пардубице, 1999. 68 с.
5. Барановский А.Ю. Диетология: Руководство. 4-е изд. Питер, 2012. 1022 с.
6. Jeong K., Huh Y.M., Kim S.H., Park Y., Son J.H., Oh S.J., Suh J.S. Characterization of blood using terahertz waves // *Journal of Biomedical Optics*. 2013. V. 18. N 10. P. 107008. doi: 10.1117/1.JBO.18.10.107008
7. Reid C.B., Reese G., Gibson A.P., Wallace V.P. Terahertz time-domain spectroscopy of human blood // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2013. V. 3. N 4. P. 363–367. doi: 10.1109/tthz.2013.2267414
8. Fitzgerald A.J., Berry E., Zinov'ev N.N., Homer-Vanniasinkam S., Miles R.E., Chamberlain J.M., Smith M.A. Catalogue of human tissue optical properties at terahertz frequencies // *Journal of Biological Physics*. 2003. V. 29. N 2-3. P. 123–128. doi: 10.1023/A:1024428406218
9. Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Smirnova I.N., Angeluts A.A., Shkurinov A.P. Application of time-domain THz spectroscopy for studying blood plasma of rats with experimental diabetes // *Physics of Wave Phenomena*. 2014. V. 22. N 3. P. 185–188. doi: 10.3103/S1541308X14030042
10. Черкасова О.П., Назаров М.М., Ангелуц А.А., Шкуринов А.П. Исследование плазмы крови в терагерцовом диапазоне частот // *Оптика и спектроскопия*. 2016. Т. 120. № 1. С. 59–67. doi: 10.7868/S0030403416010074
11. Tonouchi M. Cutting-edge terahertz technology // *Nature Photonics*. 2007. V. 1. N 2. P. 97–105. doi: 10.1038/nphoton.2007.3
12. Pawar A.Y., Sonawane D.D., Erande K.B., Derle D.V. Terahertz technology and its applications // *Drug Invention Today*. 2013. V. 5. N 2. P. 157–163. doi: 10.1016/j.dit.2013.03.009
13. Zhang X.C., Xu J. Introduction to THz Wave Photonics. Springer, 2010. 246 p. doi: 10.1007/978-1-4419-0978-7
14. Son J.H. Terahertz Biomedical Science and Technology. CRC Press, 2014. 355 p.
15. Pickwell E., Wallace V.P. Biomedical applications of terahertz technology // *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2006. V. 39. N 17. P. R301–R310. doi: 10.1088/0022-3727/39/17/R01
16. Horiike K., Miura R., Ishida T., Nozaki M. Stoichiometry of the water molecules in glucose oxidation revisited: Inorganic phosphate plays a unique role as water in substrate-level phosphorylation // *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 1996. V. 24. N 1. P. 17–20. doi: 10.1016/0307-4412(95)00140-9
17. Xu J., Plaxco K.W., Allen S.J. Probing the collective vibrational dynamics of a protein in liquid water by terahertz absorption spectroscopy // *Protein Science*. 2006. V. 15. N 5. P. 1175–1181. doi: 10.1110/ps.062073506

References

1. *Endocrinology. National Guidance*. Eds. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 752 p. (in Russian)
2. Gromnatskii N.I. *Internal Diseases*. Moscow, Med. Inform. Agentstvo Publ., 2009, 688 p. (in Russian)
3. Fox L.A., Beck R.W., Xing D. et al. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, no. 6, pp. 1297–1299. doi: 10.2337/dc09-1971
4. Fridetskii B., Kratochkvila I., Gorak I., Tolman V., Yabor A., Budina M. *Preamalytical Stage of Laboratory Analysis*. Pardubitsse Publ., 1999, 68 p. (in Russian)
5. Baranovskii A.Yu. *Dietology: Guidance*. 4th ed. St. Petersburg, Piter Publ., 2012, 1022 p. (in Russian)
6. Jeong K., Huh Y.M., Kim S.H., Park Y., Son J.H., Oh S.J., Suh J.S. Characterization of blood using terahertz waves. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, vol. 18, no. 10, p. 107008. doi: 10.1117/1.JBO.18.10.107008
7. Reid C.B., Reese G., Gibson A.P., Wallace V.P. Terahertz time-domain spectroscopy of human blood. *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 363–367. doi: 10.1109/tthz.2013.2267414
8. Fitzgerald A.J., Berry E., Zinov'ev N.N., Homer-Vanniasinkam S., Miles R.E., Chamberlain J.M., Smith M.A. Catalogue of human tissue optical properties at terahertz frequencies. *Journal of Biological Physics*, 2003, vol. 29, no. 2-3, pp. 123–128. doi: 10.1023/A:1024428406218
9. Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Smirnova I.N., Angeluts A.A., Shkurinov A.P. Application of time-domain THz spectroscopy for studying blood plasma of rats with experimental diabetes. *Physics of Wave Phenomena*, 2014, vol. 22, no. 3, pp. 185–188. doi: 10.3103/S1541308X14030042
10. Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Angeluts A.A., Shkurinov A.P. Analysis of blood plasma at terahertz frequencies. *Optics and Spectroscopy*, 2016, vol. 120, no. 1, pp. 50–57. doi: 10.1134/S0030400X16010069
11. Tonouchi M. Cutting-edge terahertz technology. *Nature Photonics*, 2007, vol. 1, no. 2, pp. 97–105. doi: 10.1038/nphoton.2007.3
12. Pawar A.Y., Sonawane D.D., Erande K.B., Derle D.V. Terahertz technology and its applications. *Drug Invention Today*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 157–163. doi: 10.1016/j.dit.2013.03.009
13. Zhang X.C., Xu J. *Introduction to THz Wave Photonics*. Springer, 2010, 246 p. doi: 10.1007/978-1-4419-0978-7
14. Son J.H. *Terahertz Biomedical Science and Technology*. CRC Press, 2014, 355 p.
15. Pickwell E., Wallace V.P. Biomedical applications of terahertz technology. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2006, vol. 39, no. 17, pp. R301–R310. doi: 10.1088/0022-3727/39/17/R01
16. Horiike K., Miura R., Ishida T., Nozaki M. Stoichiometry of the water molecules in glucose oxidation revisited: Inorganic phosphate plays a unique role as water in substrate-level phosphorylation. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 1996, vol. 24, no. 1, pp. 17–20. doi: 10.1016/0307-4412(95)00140-9
17. Xu J., Plaxco K.W., Allen S.J. Probing the collective vibrational dynamics of a protein in liquid water by terahertz

18. Sakai V.G., Alba-Simionesco C., Chen S.H. Dynamics of Soft Matter: Neutron Applications. Springer Science & Business Media, 2012. 399 p.
19. Bartik K. The role of water in the structure and function of biological macromolecules [Электронный ресурс]. 2005. Режим доступа: <http://www.exobiologie.fr/index.php/vulgarisation/chimie-vulgarisation/the-role-of-water-in-the-structure-and-function-of-biological-macromolecules>, своб. Яз. англ. (дата обращения 30.06.18)
20. Bespalov V.G., Gorodetskii A.A., Denisuk I.Y., Kozlov S.A., Krylov V.N., Lukomskii G.V., Petrov N.V., Putilin S.E. Methods of generating superbroadband terahertz pulses with femtosecond lasers // *Journal of Optical Technology*. 2008. V. 75. N 10. P. 636–642. doi: 10.1364/JOT.75.000636
21. Chmielak B., Waldow M., Matheisen C., Ripperda C., Bolten J., Wahlbrink T., Nagel M., Merget F., Kurz, H. Pockels effect based fully integrated, strained silicon electro-optic modulator // *Optics Express*. 2011. V. 19. N 18. P. 17212–17219. doi: 10.1364/OE.19.017212
22. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. 3rd ed. Academic Press, 2009. 832 p.
23. Rioul O., Vetterli M. Wavelets and signal processing // *IEEE Signal Processing Magazine*. 1991. V. 8. N 4. P. 14–38. doi: 10.1109/79.91217
24. Strang G., Nguyen T. *Wavelets and Filter Banks*. 2nd ed. Wellesley-Cambridge Press, 1996. 520 p.
25. Mallat S., Zhang S. Characterization of signals from multiscale edges // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1992. V. 14. N 7. P. 710–732. doi: 10.1109/34.142909
26. Dexheimer S.L. *Terahertz Spectroscopy: Principles and Applications*. CRC Press, 2007. 360 p.
27. Yasuda H., Hosako I. Measurement of terahertz refractive index of metal with terahertz time-domain spectroscopy // *Japanese Journal of Applied Physics*. 2008. V. 47. N 3R. P. 1632–1634. doi: 10.1143/JJAP.47.1632
28. Gusev S.I., Borovkova M.A., Strepitov M.A., Khodzitsky M.K. Blood optical properties at various glucose level values in THz frequency range // *European Conference on Biomedical Optics*. Munich, Germany, 2015. P. 95372A. doi: 10.1364/ECBO.2015.95372A
29. Gusev S.I., Demchenko P.S., Cherkasova O.P., Fedorov V.I., Khodzitsky M.K. Influence of glucose concentration on blood optical properties in THz frequency range // *Chinese Optics*. 2018. V. 11. N 2. P. 182–189. doi: 10.3788/CO.20181102.0182
30. Ostrow J.D., Pascolo L., Tiribelli C. Mechanisms of bilirubin neurotoxicity // *Hepatology*. 2002. V. 35. N 5. P. 1277–1280. doi: 10.1053/jhep.2002.33432
31. Милукова И.В. Настольная книга гипертоника. М.: АСТ, Сова, 2010. 224 с.
32. Анваер А. Главная книга пациента. М.: АСТ, 2017. 226 с.
33. Lumeij J.T. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in response to dehydration in racing pigeons (*Columba livia domestica*) // *Avian Pathology*. 1987. V. 16. N 3. P. 377–382. doi: 10.1080/03079458708436388
34. Насонова В., Барскова В. Болезнь изобилия // *Наука и жизнь*. 2004. Т. 7.
35. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005. V. 16. N 2. P. 3553–3562. doi: 10.1681/ASN.2005050572
36. Hou L., Zhang M., Han W., Tang Y., Xue F., Liang S., Zhang B., Wang W., Asaiti K., Wang Y., Pang H. Influence of salt intake on association of blood uric acid with hypertension and related cardiovascular risk // *PLoS One*. 2016. V. 11. N 4. Art. e0150451. doi: 10.1371/journal.pone.0150451
37. Vinh N.Q., Sherwin M.S., Allen S.J., George D.K., Rahmani A.J., Plaxco K.W. High-precision gigahertz-to-terahertz spectroscopy of aqueous salt solutions as a probe of the femtosecond-to-picosecond dynamics of liquid water // *The Journal of Chemical Physics*. 2015. V. 142. N 16. Art. 164502. doi: 10.1063/1.4918708
38. Vance J.E., Vance D.E. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier, 2008. 639 p.
- absorption spectroscopy. *Protein Science*, 2006, vol. 15, no. 5, pp. 1175–1181. doi: 10.1110/ps.062073506
18. Sakai V.G., Alba-Simionesco C., Chen S.H. *Dynamics of Soft Matter: Neutron Applications*. Springer Science & Business Media, 2012, 399 p.
19. Bartik K. *The role of water in the structure and function of biological macromolecules*. 2005. Available at: <http://www.exobiologie.fr/index.php/vulgarisation/chimie-vulgarisation/the-role-of-water-in-the-structure-and-function-of-biological-macromolecules> (accessed 30.06.18).
20. Bespalov V.G., Gorodetskii A.A., Denisuk I.Y., Kozlov S.A., Krylov V.N., Lukomskii G.V., Petrov N.V., Putilin S.E. Methods of generating superbroadband terahertz pulses with femtosecond lasers. *Journal of Optical Technology*, 2008, vol. 75, no. 10, pp. 636–642. doi: 10.1364/JOT.75.000636
21. Chmielak B., Waldow M., Matheisen C., Ripperda C., Bolten J., Wahlbrink T., Nagel M., Merget F., Kurz, H. Pockels effect based fully integrated, strained silicon electro-optic modulator. *Optics Express*, 2011, vol. 19, no. 18, pp. 17212–17219. doi: 10.1364/OE.19.017212
22. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. 3rd ed. Academic Press, 2009, 832 p.
23. Rioul O., Vetterli M. Wavelets and signal processing. *IEEE Signal Processing Magazine*, 1991, vol. 8, no. 4, pp. 14–38. doi: 10.1109/79.91217
24. Strang G., Nguyen T. *Wavelets and Filter Banks*. 2nd ed. Wellesley-Cambridge Press, 1996, 520 p.
25. Mallat S., Zhang S. Characterization of signals from multiscale edges. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1992, vol. 14, no. 7, pp. 710–732. doi: 10.1109/34.142909
26. Dexheimer S.L. *Terahertz Spectroscopy: Principles and Applications*. CRC Press, 2007, 360 p.
27. Yasuda H., Hosako I. Measurement of terahertz refractive index of metal with terahertz time-domain spectroscopy. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2008, vol. 47, no. 3R, pp. 1632–1634. doi: 10.1143/JJAP.47.1632
28. Gusev S.I., Borovkova M.A., Strepitov M.A., Khodzitsky M.K. Blood optical properties at various glucose level values in THz frequency range. *European Conference on Biomedical Optics*. Munich, Germany, 2015, p. 95372A. doi: 10.1364/ECBO.2015.95372A
29. Gusev S.I., Demchenko P.S., Cherkasova O.P., Fedorov V.I., Khodzitsky M.K. Influence of glucose concentration on blood optical properties in THz frequency range. *Chinese Optics*, 2018, vol. 11, no. 2, pp. 182–189. doi: 10.3788/CO.20181102.0182
30. Ostrow J.D., Pascolo L., Tiribelli C. Mechanisms of bilirubin neurotoxicity. *Hepatology*, 2002, vol. 35, no. 5, pp. 1277–1280. doi: 10.1053/jhep.2002.33432
31. Milyukova I.V. *Handbook of Hypertension*. Moscow, AST, Sova Publ., 2010, 224 p. (in Russian)
32. Anvaer A. *The Patient's Main Book*. Moscow, AST, 2017, 226 p. (in Russian)
33. Lumeij J.T. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in response to dehydration in racing pigeons (*Columba livia domestica*). *Avian Pathology*, 1987, vol. 16, no. 3, pp. 377–382. doi: 10.1080/03079458708436388
34. Nasonova V., Barskova V. Illness of abundance. *Nauka i Zhizn'*, 2004, vol. 7. (in Russian)
35. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, vol. 16, no. 2, pp. 3553–3562. doi: 10.1681/ASN.2005050572
36. Hou L., Zhang M., Han W., Tang Y., Xue F., Liang S., Zhang B., Wang W., Asaiti K., Wang Y., Pang H. Influence of salt intake on association of blood uric acid with hypertension and related cardiovascular risk. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 4, art. e0150451. doi: 10.1371/journal.pone.0150451
37. Vinh N.Q., Sherwin M.S., Allen S.J., George D.K., Rahmani A.J., Plaxco K.W. High-precision gigahertz-to-terahertz spectroscopy of aqueous salt solutions as a probe of the femtosecond-to-picosecond dynamics of liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 2015, vol. 142, no. 16, art. 164502. doi: 10.1063/1.4918708

39. Белова Л.А., Оглоблина О.Г., Белов А.А., Кухарчук В.В. Процессы модификации липопротеинов, физиологическая и патогенетическая роль модифицированных липопротеинов // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46. № 1. С. 8–21.
40. Reid C.B., Pickwell-MacPherson E., Laufer J.G., Gibson A.P., Hebden J.C., Wallace V.P. Accuracy and resolution of THz reflection spectroscopy for medical imaging // *Physics in Medicine and Biology*. 2010. V. 55. N 16. P. 4825–4838. doi: 10.1088/0031-9155/55/16/013
38. Vance J.E., Vance D.E. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier, 2008, 639 p.
39. Belova L.A., Ogloblina O.G., Belov A.A., Kukharchuk V.V. Modification of lipoproteins. Physiological and pathogenetical role of modified lipoproteins: a review. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2000, vol. 46, no. 1, pp. 8–21. (in Russian)
40. Reid C.B., Pickwell-MacPherson E., Laufer J.G., Gibson A.P., Hebden J.C., Wallace V.P. Accuracy and resolution of THz reflection spectroscopy for medical imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 2010, vol. 55, no. 16, pp. 4825–4838. doi: 10.1088/0031-9155/55/16/013

Авторы

Тяньмяо Чжан – аспирант, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0003-2223-6578, tmzhang91@gmail.com

Кононова Юлия Алексеевна – врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация; инженер-исследователь, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0002-6531-767X, yukonon@mail.ru

Ходзицкий Михаил Константинович – кандидат физико-математических наук, доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 16444444600, ORCID ID: 0000-0001-7261-8350, khodzitskiy@yandex.ru

Демченко Пётр Сергеевич – инженер, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 57194214776, ORCID ID: 0000-0003-4948-2023, petr.s.demchenko@gmail.com

Гусев Святослав Игоревич – инженер, аспирант, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 56419554200, ORCID ID: 0000-0002-5962-6652, mail@gusev-spb.ru

Бабенко Алина Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация; доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 33767446300, ORCID ID: 0000-0002-0559-697X, alina_babenko@mail.ru

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация; руководитель, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 6507138145, ORCID ID: 0000-0003-0042-7680, grineva_e@mail.ru

Authors

Tianmiao Zhang – postgraduate, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0003-2223-6578, tmzhang91@gmail.com

Yulia A. Kononova – doctor-endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation; engineer-researcher, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-6531-767X, yukonon@mail.ru

Mikhail K. Khodzitskiy – PhD, Associate Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 16444444600, ORCID ID: 0000-0001-7261-8350, khodzitskiy@yandex.ru

Petr S. Demchenko – engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 57194214776, ORCID ID: 0000-0003-4948-2023, petr.s.demchenko@gmail.com

Svyatoslav I. Gusev – engineer, postgraduate, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 56419554200, ORCID ID: 0000-0002-5962-6652, mail@gusev-spb.ru

Alina Yu. Babenko – D.Sc, Head of Scientific Research Lab, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation; Associate Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 33767446300, ORCID ID: 0000-0002-0559-697X, alina_babenko@mail.ru

Elena N. Grineva – D.Sc., Professor, Director of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation; Supervisor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 6507138145, ORCID ID: 0000-0003-0042-7680, grineva_e@mail.ru