

І.Т. Когут, М.В. Котик

## Сенсорні елементи і пристрої оперативної діагностики рівня глюкози в крові

*ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», вул. Шевченка, 57,  
Івано-Франківськ, 76018, Україна, e-mail: mikot@i.ua*

Проблема моніторингу цукрового діабету зумовлена як значною поширеністю захворювання, так і розвитком на цій основі складних супутніх ускладнень, ранньої інвалідності та смертності [1]. Тому актуальним є оперативний та безперервний контроль рівня глюкози в крові (РГК), що підвищить показники лікування цукрового діабету.

На даний час розроблені малогабаритні системи діагностики РГК, як для умов клінік, так і особистого користування. Такі системи в більшості є інвазивними, що вимагають безпосереднього забору крові. Водночас, набувають розвитку діагностичні пристрої в основі яких лежить неінвазивний метод, які за точністю поступаються інвазивним, але є більш перспективними, оскільки володіють більшими функціональними можливостями з точки зору простоти вимірювань, накопичення і обробки результатів. Такі системи містять вимірювальний пристрій та сенсорні елементи. В роботі проведено огляд методів та аналізу базових принципів роботи пристроїв вимірювання РГК з метою вироблення схемотехнічних рішень для створення сенсорних та мікросистемних елементів для неінвазивного контролю РГК.

**Ключові слова:** цукровий діабет, сенсори, інвазивні та неінвазивні методи, рівень глюкози в крові.

*Стаття поступила до редакції 29.10.2015; прийнята до друку 15.06.2013*

### Вступ

Розробка та вдосконалення пристроїв для безперервного моніторингу глюкози в крові (БМГК) в даний час є важливим напрямком досліджень в діагностиці діабету. Актуальною залишається проблема, вдосконалення приладів для цілодобового контролю РГК. Найбільш відомі дослідження в цьому напрямку включають різні методи, в тому числі: проведення інфрачервоної спектроскопії глюкози в біосередовищах, спектрофотометрію вмісту глюкози в поті, вимір часу спин-граткової релаксації крові людини методом магніто-резонансного поглинання, використання спеціальних полімерів, які змінюють колір залежно від концентрації глюкози в крові. Достовірність одержуваних результатів піддається сумніву, оскільки недостатньо дослідженими є фізіологічні процеси, на яких заснована робота сенсорних елементів [2].

Передбачається, що пристрої БМГК дозволять попередити пацієнта про загрозу гіпоглікемічних / гіперглікемічних ситуацій і пацієнт зможе уникнути критичних станів, а також звести до мінімуму

відхилення за межами нормального діапазону глюкози, запобігаючи, як небезпечні для життя ситуації, так і важливі ускладнення, пов'язані з діабетом. Передбачається, що пристрої БМГК будуть використовувати постійний зворотний зв'язок аналітичної інформації від сенсора глюкози, щоб активувати доставки інсуліну, тим самим, в кінцевому результаті реалізації концепції штучної підшлункової залози. Залежно від того, чи проникає пристрій БМГК в розриви шкіри і/або зразок РГК вимірюється екстракорпорально, ці пристрої можуть бути класифіковані як повністю інвазивні, частково інвазивні та неінвазивні. Крім того, пристрої БМГ класифікуються відповідно до механізмів трансдукції, що використовуються для зондування глюкози (тобто електрохімічний, оптичний і п'єзоелектричний). Тим не менш, у даний час, більшість з цих технологій мають супутні недоліки, які впливають на їх точність і тривалу роботу.

### I. Методи визначення рівня глюкози в крові

На даний час існує досить багато методів визначення рівня глюкози в крові (РГК). Всі методи

поділяються на два види: інвазивні та неінвазивні. Неінвазивні методи включають в себе: спектральний аналіз в ІЧ області; Раман-спектроскопію; фотоакустичну спектроскопію; за допомогою розсіювання; поляризаційний. Інвазивні поділяються на три напрямки: ферментивний; редуктометричний; колометричний.

Переваги неінвазивних методів: - виключають внесення до організму хвороботворних вірусів і бактерій, чужорідних речовин (ксенобіотиків); - відсутнє променеве навантаження на організм, наприклад, при проведенні рентгенологічних, радіоізотопних та ультразвукових методів дослідження; звільняють пацієнта від комплексу болючих і неприємних відчуттів. Неінвазивні методи моніторингу рівня глюкози поділяються на підшкірні, дермальні, епідермальні та комбіновані - дермальні і епідермальні. За видом досліджуваної тканини неінвазивні методи можна поділити на ті, які аналізують тканинну рідину, рідини ока та піт. Досліджуються такі частини тіла як кінчики пальців, кутикула, передпліччя і мочки вуха [2].

Неінвазивні методи ґрунтуються на використанні сенсорів і пристроїв передачі сигналів та вирішують два великі медико-соціальні завдання: моніторинг основних біохімічних і функціональних показників і створення дистанційних систем сповіщення, які можуть бути корисними як засіб постійного стеження з центру, наприклад з лікарні чи поліклініки, за певними групами хворих (хворими з небезпекою раптової кардіальної смерті, гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом та ін.) і надання своєчасної допомоги у критичних станах [2]. Ці методи включають спектральний аналіз в інфрачервоній (ІЧ) області, раманівську спектроскопію, фотоакустичну спектроскопію, властивості поляризації та розсіювання. Оптичні методи визначення РГК є найбільш перспективними та прогресуючими на даний час. Основні методи неінвазивного моніторингу РГК та їх короткі характеристики :

- Спектральний аналіз в ІЧ області: поглинуте чи відбите випромінювання даних на довжині хвилі ІЧ діапазону;
- Раманівська спектроскопія: використовується лазерний промінь для того, щоб викликати випромінювання поблизу рівнів збудження;
- Фотоакустична спектроскопія: використовується лазерне збудження рідин для того, щоб створити акустичну відповідь і спектр відповідно до того, як налаштований лазер;
- Розсіювання: використовується розсіювання світла для того, щоб визначити зміни у речовині, що досліджується;
- Поляризація: відомо, що наявність глюкози в крові спричиняє поляризацію світла, що проходить крізь неї.

## II. Пристрої інвазивного контролю РГК

Для проведення експрес-аналізу РГК в домашніх умовах. використовують глюкометри. Їх основне призначення - відстежити динаміку зміни РГК, тобто "нижче норми", "в межах допустимого" або "вище норми", а також стежити, щоб РГК не виходив за рамки допустимого рівня і своєчасно реагувати на ці зміни. Діапазон похибки глюкометрів становить до 20%. Загальний вигляд сучасних глюкометрів зображено на рис. 1.1.



a) b) c) d)

**Fig. 1.1.** General view of modern glucose meters in blood and test strips: a) skin piercing device with adjustable blades release; b) - electronic unit with LCD display; c) the test strip. d) - test strip magnified that includes contact electrodes, control box, and absorption tubule.

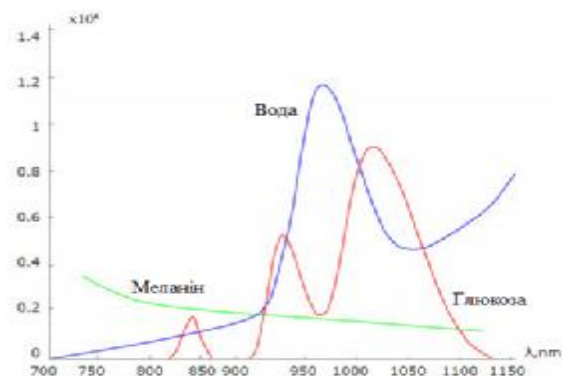
## III. Неінвазивні пристрої

Неінвазивне оптичне визначення РГК здійснюється за допомогою фокусування променя світла на тіло пацієнта. Світло модифікується тканиною після проходження через певну частину тіла чи орган. Оптичний слід чи відбиток вмісту тканини утворюється за допомогою розсіювання світла, що виходить з неї. Абсорбція світла шкірою спричиняється внаслідок наявності в ній таких хімічних елементів як вода, гемоглобін, меланін, жири і глюкоза. Передача світла на кожній довжині хвилі залежить від товщини, кольору і структури шкіри, кісток і інших тканин, через які проходить світло. Принцип дії неінвазивних глюкометрів оптичного типу полягає в наступному:

Відомо, що спектр оптичного поглинання глюкози в крові людини складний: він має ряд смуг поглинання у видимій та інфрачервоній областях спектра, за інтенсивністю яких можна вимірювати концентрацію глюкози в крові людини (рис.3.1) [3].

В оптичному діапазоні спектра поглинання глюкози характерні три максимуму: 840, 940 і 1045 нм. Водночас максимум в спектрі поглинання води становить 960 нм. Найбільш прийнятний максимум поглинання глюкози 940 нм. Цьому максимуму не заважає поглинання шкіри людини, поглинання води, що міститься в різних шарах шкіри, наявність інших компонентів, що входять до її складу. Для цієї

області можна використати спеціальні світлодіоди і фотоприймачі.

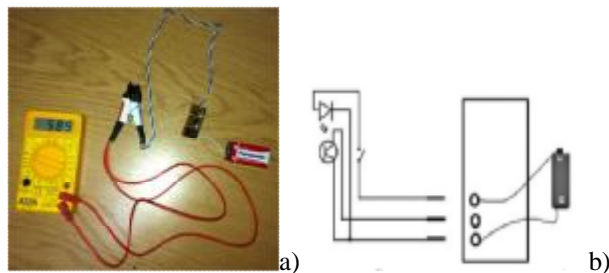


**Fig. 3.1.** The optical absorption spectrum of glucose in the blood.

Поглинання світла на певній довжині хвилі підпорядковується експоненціальному закону Ламберта – Бера, за допомогою якого можна розрахувати концентрацію глюкози. Промисловість випускає світлодіоди, що випромінюють світло на цій довжині хвилі. Інфрачервоне світло проходить через біологічний об'єкт, глюкоза поглинає частину світла з цією довжиною хвилі в залежності від її концентрації, а інша частина світла, яку не поглинула глюкоза, потрапляє на фотоприймач. Але головною перешкодою є те, що фотоприймачі, що реєструють світло, яке пройшло через біологічний об'єкт, мають низьку чутливість реєстрації. Тому для цього необхідно застосовувати підсилювачі сигналів, що надходять з фотоприймачів на реєстратор.

На основі цих принципів нами було розроблено експериментальний зразок пристрою для вимірювання РГК (рис. 3.2.а), який складається із мультиметра, світловипромінювального та фотоприймального сенсорних елементів, а також електрична схема під'єднання до вушної кліпси (рис.3.2.б).

Пристрій містить персональну вушну кліпсу, на кінцях якої розташовані світловипромінювальний і фотоприймальний сенсори із захистом впливу зовнішнього освітлення. В експериментальному пристрої були застосовані: світлодіод типу ВІR ВМ 1331 з параметрами: довжина хвилі – 940 нм, струм споживання – 50 мА при напрузі 1,25-1,5 В, потужність випромінювання при  $I = 50$  мА становить близько  $2$  мВт/см<sup>2</sup>. Фотоприймач - фототранзистор типу ВІR ВР 0331, з параметрами – довжина хвилі становить 940 нм, струм споживання –  $I = 0,35$  мА при напрузі  $U = 5$  В, темновий струм – 100 нА, а потужність – 0,5 мВт/см<sup>2</sup>. Для реєстратора вибрано мультиметр типу М830А з додатковим джерелом живлення для світлодіода.

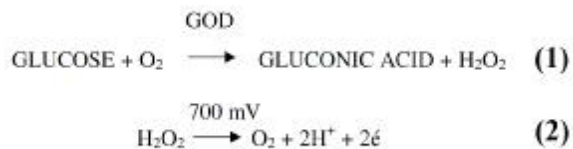


**Fig. 3.2.** General view of the experimental device for determining of GDH (a) and an electric circuit joining the ear clip and AA batteries to the multimeter (b).

#### IV. Принципи електрохімічного аналізу інвазивних глюкометрів

Електрохімічний (ензимний) тест базується на амперометричних та потенціометричних принципах. Амперометричні електроди покривають ферментами глюкозооксидази (GOD) для підвищення чутливості сенсора [4].

Розчин глюкози з киснем виробляє глюконову кислоту та перекис водню, згідно рівняння 1. Якщо ж до розчину подається потенціал 700 мВ, то концентрація глюкози може бути виміряна за допомогою спеціальних напівпровідникових мембран, які контролюють проходження кисню в електричному контакті згідно рівняння 2 [5].



Сенсори ферменту глюкози зазвичай використовують 3 електроди, як показано на рис. 4.1. Контакт де здійснюється вимірювання називається робочим електродом (РЕ). (Pt-платина) Електрод порівняння (ЕП) (Ag/AgCl) використовується для усунення коливань системи, що має постійну напругу на його контактах (зазвичай 700 мВ). Терміналом служить лічильний або допоміжний електрод (ЛЕ або ДЕ) (Pt) і використовується для пропускання струму в робочий електрод.

Інший спосіб полягає у вимірюванні зміни локального рівня рН, через отриманий на сенсорі водень (рівняння 2), де зазвичай покривається дріт рН селективного електроду. Така вибіркова мембрана, при використанні польового транзистора утворює потенціометричний сенсор, який також відображає рівень глюкози [6].

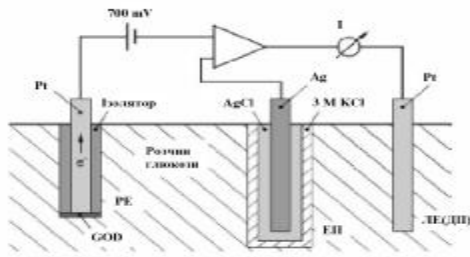


Fig. 4.1. Schematic diagram of the electrochemical glucose sensor based on enzymes.

## V. Оптичний аналіз

В оптичних сенсорах глюкози можна використовувати як підкладку (лектин конкавалін А) з флуоресцентним індикатором (ізотіоціанат флуоресцеїну – декстран), щоб виявити різні концентрації аналізованих речовин, як зображено на рис. 5.1. Збуджує світло проходить у розчин, флуоресцюючи з непов'язаним індикатором, і флуоресцентне світло повертається по тому ж волокну до вимірювальної системи [7].

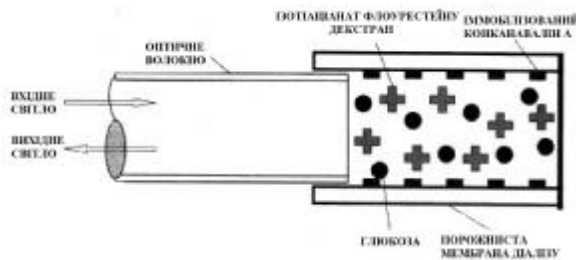


Fig. 5.1. Schematic diagram of the optical sensor to measure of glucose.

## VI. Електронна елементна база неінвазивних систем на прикладі пристрою GlucoTrack [8]

У цьому пристрої реалізовано новий підхід з використанням методу комбінацій, де в режимі реального часу працюють три незалежних інтегрованих технології: ультразвукова, електромагнітна і тепла. Кожна технологія вимірює різні параметри тканини, які залежать від однієї і тієї ж зміни концентрації глюкози. Незалежність передбачається за рахунок невтручання у змінні будь-якої пари каналів вимірювання, в тій мірі, що вони дозволяють ефективне усереднення за сукупністю вимірювань. Пристрій містить головний модуль (ГМ), до якого підключено три різні пари датчиків (кожен за певною технологією), розташовані на персональній вухній кліпсі (ПВК) (рис. 6.1).

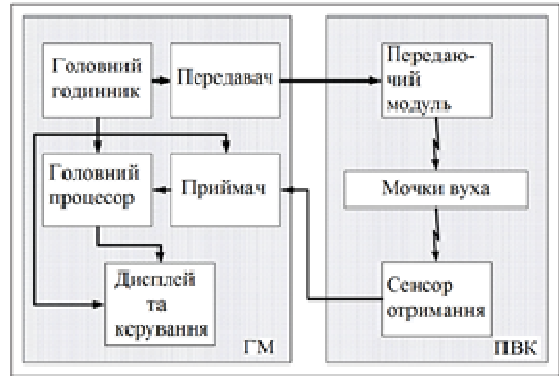


Fig. 6.1. The conceptual block diagram of GlucoTrack device.

Для вимірювання РГК, ПВК причіпляється зовні мочки вуха користувача на час вимірювання, після чого знімається (рис. 6.3, в). Мочка вуха – це легко доступна частина тіла, яка має великий запас крові та не заважає звичайній роботі. Крім того, капілярні концентрації рівня глюкози вух і пальців добре корелюють, і дві ділянки можуть бути використані взаємозамінно з отриманням аналогічних результатів у конкретного пацієнта.

**Електромагнітна технологія.** Принцип, що лежить в техніці електромагнітного порушення балансу трансмембранного електроліту зрушенням рідини індукованої глюкозою призводить до зміни клітинного мембранного потенціалу. Окрім того, варіації метаболічно активного енантиомеру -D-глюкози впливають на проникність і провідність клітинних мембран. Таким чином, глюкозо-індукована вода і перенесення іонів через клітинну мембрану призводять до зміни електричних властивостей клітинних і, отже, позаклітинних відсіків. Ці зміни відбуваються в зміні імпедансу тканини, представленій на еквівалентній електричній схемі згідно рис. 6.2.

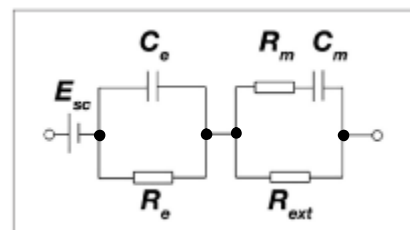
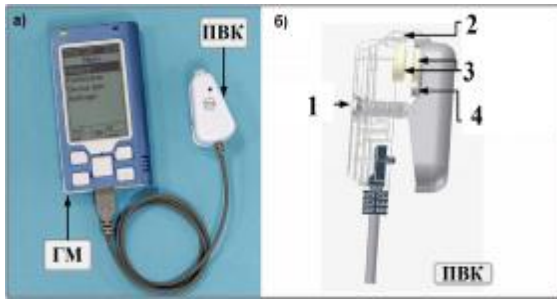


Fig. 6.2. The equivalent circuit diagram of the epidermis and the main fabric.

$E_{sc}$ ,  $C_e$ ,  $R_e$ ,  $C_m$ ,  $R_m$  і  $R_{ext}$  відповідно позначені – потенціал поверхні шкіри, епідермальну ємність, опір епідермісу, ємність тканини клітинної мембрани, опір тканини клітинної мембрани, і позаклітинний опір.



**Fig. 6.3.** The main module with AML (a) and side of the view of AML (b): 1- adjustment screw; 2 - thermal sensor; 3 - ultrasonic and electromagnetic sensor; 4 - sensor distance.

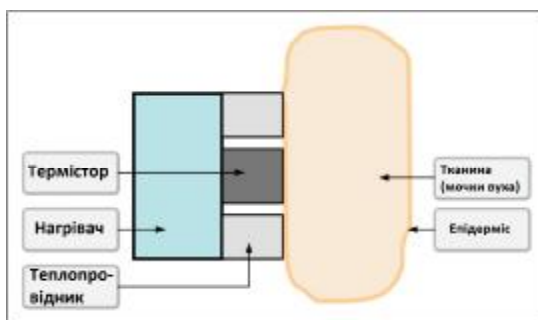
**Теплова технологія.** Базовий принцип теплової технології описується рівнянням:

$$r_t c_t \frac{\partial U_t}{\partial t} = k_t \nabla^2 U_t + h_m + h_b + h_{ext}$$

де  $\rho_t$ ,  $c_t$  і  $k_t$  відповідно щільність, теплоємність і теплопровідність тканини.  $U$  позначає температуру в точці вимірювання в мочці вуха. Метаболічне тепло, теплообмін між тканиною і кров'ю, і будь-якого ступеня зовнішнього нагріву позначаються  $h_m$ ,  $h_b$ , і  $h_{ext}$ , відповідно.

Зміна концентрації РГК на теплопередавальні характеристики через зміни  $\rho_t$ ,  $c_t$  і  $k_t$  в воді / електроліті. Таким чином, РГК бути оцінено побічно за допомогою вимірювання змін в характеристиках теплопередачі у відповідь на певну кількість енергії, яка подається до тканини протягом заданого періоду часу. Варіації РГК впливають на теплопередавальні характеристики внесенням змін до теплоємності, щільності і теплопровідності тканин внаслідок зміни співвідношення вода/електроліт. Таким чином, зміна процесів теплопередачі, що відбуваються в багатошаровій структурі механічних тканини-сенсора (рис. 6.4.) є прямим результатом до змін концентрації РГК.

Чим вище концентрація глюкози в крові, тим менше теплоємність і тим нижче теплопровідність, тим самим викликаючи більше підвищення температури в зовнішніх шарах тканини у відповідь на підігрів. Оскільки датчик (термістор) встановлений на епідермісі, виміряна швидкість і величина зміни температури при нагріванні вище, ніж у внутрішніх тканинах.

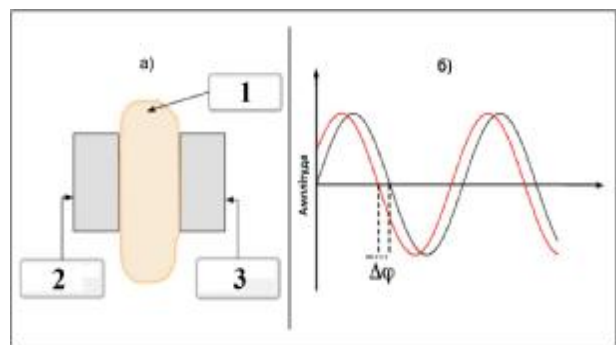


**Fig. 6.4.** Schematic design of mechanical sensor tissues.

**Ультразвукова технологія.** Суть цієї технології полягає в тому, що швидкість звуку ( $c$ ) в рідинах і м'яких тканинах залежить від стискуваності ( $\beta$ ), яка визначає міжмолекулярні сили зв'язку, і середньої щільності ( $\rho$ ), у відповідності з наступним рівнянням:

$$c = \left( \frac{1}{\beta * \rho} \right)^{1/2}$$

Зміна концентрації глюкози може бути побічно оцінена шляхом вимірювання швидкості звуку через тканину. Коли концентрація глюкози зростає, збільшується швидкість поширення, а також, оскільки швидкість поширення лінійно залежить від концентрації глюкози, тим вище вміст глюкози в тканині, чим швидше ультразвукова хвиля проходить через неї, таким чином, зменшуючи час поширення.



**Fig. 6.5.** Schematic representation of the ear lobe between the two ultrasonic piezo (a) and phase shift between the transmitted and received waves (b); 1 - tissue (ear lobe); 2 - ultrasonic transmitter; 3 - ultrasonic receiver.

## Висновки

Значне поширення захворювань цукровим діабетом вимагає постійного моніторингу РГК для аналізу та забезпечення найефективнішого лікування хворих. Інвазивні технології, не зважаючи на вищу точність, не можуть задовольнити потреб сучасної медицини та хворих, оскільки мають ряд недоліків, головними з яких є дискомфорт та необхідність постійного забору зразків крові пацієнтів. Дорогими є тестові смужки. Сам інвазивний метод теж психологічно може впливати на достовірність результатів. На відміну від інвазивного типу, неінвазивні пристрої не потребують проколювання і забору крові, тому є безпечніші та комфортніші, але є менш точними, вимагають спеціальних схематехнічних рішень щодо сенсорних елементів, схем обробки результатів вимірювання, підвищення точності. Якщо інвазивні пристрої відносно зручні для пацієнта тільки з періодичними (1-3 рази на рік) амбулаторними відвідуваннями для забору крові, то неінвазивні технології дозволяють уникнути цих недоліків та створити принципово нові системи, які будуть базуватись на оптико-електронній елементній базі та оптичних властивостях глюкози, чим досягається значне підвищення функціональності та

ефективності глюкометрів, дозволять простіше реалізувати постійний моніторинг РГК як в процесі досліджень, так і оперативно вживати необхідні лікувальні заходи хворим. Проведений аналіз показує, що найбільш доцільними видаються дослідження зі створення неінвазивних пристроїв

визначення РГК на основі оптичних спектрів поглинання глюкози в крові людини.

**Козум І.Т.** – доктор технічних наук, професор кафедри радіофізики і комп'ютерної інженерії;  
**Котик В.М.** – аспірант.

- [1] E.G. Butolin, V. G. Ivanov, *Klinicheskaja informativnost' pokazatelej biologicheskikh zhidkostej organizma* (Izhevsk, Jekspertiza, 1998).
- [2] V.L. Gerasimenko, *Obzor metodov opredelenija gljukozy* (Nauka, Moskva, 2005).
- [3] Y. Kim, S. Hahn and G. Yoon, *Determination of Glucose in Whole Blood Samples by Mid-Infrared Spectroscopy* (Appl. Opt. 2003).
- [4] El. Wilkins, P. Atanasov, *Glucose monitoring: state of the art and future possibilities* (Med Eng Phys. 1996).
- [5] PU Abel, T. von Woedtke, *Biosensors for in vivo glucose measurement: can we cross the experimental stage*, (Biosens, Bioelectron, 2002).
- [6] S. Zimmermann, D. Fienbork, B. Stoeboer, A.W. Flounders, D. Liepmann, *A Microneedle-Based Glucose Monitor: Fabricated on a Wafer-Level Using in-Device Enzyme Immobilization*. Proceedings of the 12th International Conference on Solid State Sensors, (Actuators and Microsystems; Boston, MA, USA. 2003).
- [7] Y. Mendelson, J.D. Bronzino, *Optical Sensors in The Biomedical Engineering Handbook* (Boca Raton, 1995).
- [8] M.D. Ilana Harman-Boehm, A. Gal, A.M. Raykhman, Ph.D. Eugene Naidis, M.Sc., and Y. Mayzel, *Noninvasive Glucose Monitoring: Increasing Accuracy by Combination of Multi-Technology and Multi-Sensors*, (Journal of Diabetes Science and Technology Volume 4, Issue 3, May 2010).

I.T. Kogut, M.V. Kotyk

## Sensory Elements and Devices Operational Diagnostic Blood Glucose

*Vasyl Stefanyk PreCarpathian National University  
57, Shevchenko Str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine, E-mail: mikot@i.ua*

The problem of monitoring diabetes is caused as a significant prevalence of the disease, and development on this basis of complex related complications, early disability and mortality. [1] So important is operational and continuous monitoring of blood glucose (MBG), which will increase rates treatment of diabetes.

Currently developed compact diagnostic system CMG for both the clinic and personal use. These systems are the most invasive, requiring immediate blood sampling. At the same time, become of diagnostic devices which are based on non-invasive method that the accuracy inferior invasive, but is more promising, because they have more functionality in terms of ease of measurement, storage and processing results. These systems include a measuring device and sensor elements. This paper will review methods and analysis of the basic principles of measurement devices MBG to develop circuit solutions for the creation of sensor and microsystem elements for noninvasive monitoring MBG.

**Keywords:** diabetes, sensors, invasive and noninvasive methods, blood glucose levels.