

АНАЛІТИЧНІ ЗАСАДИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АДАПТИВНОГО КЕРУВАННЯ ПРОЦЕСОМ ОПРОМІНЮВАННЯ В ЗАСОБАХ ОПТИЧНОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ГЛЮКОМЕТРІЇ

Гапонюк А. О., аспірант 4 курсу по спеціальності 151 – «Автоматизація та комп'ютерно-інтегровані технології»

Безуглий М. О., доктор технічних наук, професор кафедри Виробництва приладів

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

1.1 Методи та засоби оптичної неінвазивної глюкометрії.

Серед методів неінвазивного визначення концентрації глюкози в біологічних середовищах (БС) оптичні методи та засоби посідають провідне місце. Це пояснюється використанням різноманітних методів, методик, технік, інструментарію тощо протягом проведення кількісних досліджень при взаємодії оптичного випромінювання з молекулами глюкози. До того ж, безліч оптичних методів не потребує наявності хімічних реагентів під час дослідження, що спрощує процес вимірювання [1].

Аналіз взаємодії оптичного випромінювання з глюкозою як і з іншими компонентами БС відбувається на основі реєстрації розсіювання світла молекулами, відповідно проводиться аналіз відбитого (розсіяного) випромінювання [2-5] або на основі реєстрації випромінювання, що пройшло крізь БС – аналіз випромінювання, що пройшло [6-8]. Вимірювання можуть проводитися на різних ділянках тіла людини – на ділянках рук, язика, вух, очей и т.д. [9].

В якості оптичних методів неінвазивної глюкометрії використовуються: інфрачервоне поглинання, ближнє інфрачервоне розсіювання, раманівська, флуоресцентна спектроскопії, спектроскопія температурного градієнта, поляризаційне гетеродинування, поляриметрія, фотонний кристал, методи оптоакустики, оптотермічні методи, оптична когерентна томографія.

Середній інфрачервоний діапазон. Середня інфрачервона абсорбційна спектроскопія базується на поглинанні певних довжин хвиль молекулами глюкози залежно від її концентрації в БС.

За даними [10] абсорбційна спектроскопія середнього інфрачервоного діапазону дозволила використати комбінацію лише 3 хвильових чисел, при рекомендуємих 5 і більше для ближньої інфрачервоної області, для отримання прогностичної моделі визначення концентрації глюкози в крові за різних умов. На рисунку 1.1 показана схема вимірювальної системи, використаної в цьому дослідженні.

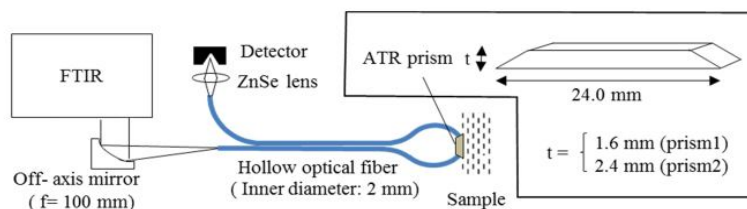


Рисунок 1.1 Експериментальна установка та розміри призми ППВВ [10]

При використанні порожнистого волокна в якості лінії передачі, поглинання слизової оболонки порожнини рота вимірюється шляхом поширення випромінювання на призму ППВВ, затиснену всередині рота між верхньою і нижньою губами. ZnS обраний в якості матеріалу для призми ППВВ через його нетоксичність. Два пристрої інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є використовувалися в якості спектрометрів середнього інфрачервоного діапазону. Вимірювання проводяться з використанням призм ППВВ (призма 1 і призма 2) різної товщини. Число відбиттів випромінювання в ППВВ більше і чутливість вище в більш тонкій призмі 1 ($t = 1,6$ мм) в порівнянні з призмою 2 ($t = 2,4$ мм). Вимірювання починалося після їжі і тривало до стабілізації рівня цукру в крові, приблизно через 3 години після їжі. Під час вимірювання рівня глюкози в крові, збиралися зразки крові, і записувався спектр слизової оболонки порожнини рота. Кожна серія груп даних була отримана з серії вимірювань, виконаних за один день. Таким чином було отримано кореляцію між даними в різні періоди часу, від різних людей, різні прийоми їжі і з різних пристроїв прийому даних без будь-якого калібрування. Але такий метод вимірювання все ж потребує систему опромінювання із трьох джерел випромінювання з вибраними хвильовими числами. Однак головною проблемою практичного використання середньої інфрачервоної області є низька точність вимірювання [10].

Ближній інфрачервоний діапазон. Хоча, як було зазначено в [10] способи, що використовують випромінювання в середній інфрачервоній області, де глюкозі присутнє сильне поглинання, вигідні для підвищення чутливості вимірювання в порівнянні з методами, які використовують випромінювання в ближній інфрачервоній області, використання даного методу має певні обмеження: сильне поглинання випромінювання водою та іншими компонентами БС, що обмежує довжину шляху опромінювання придатну для використання до 100 мкм [11].

До того ж, як було зазначено в [12] поглинання інфрачервоного випромінювання спостерігалось в короткохвильовій смузі на довжинах хвиль 930 ~ 970 нм, 1040 ~ 1100 нм, 1280 ~ 1300 нм и в першій смузі обертонів на довжинах 1600 ~ 1650 нм. Однак характерні піки спектрів кінчиків пальців спостерігалися тільки в короткохвильовій смузі. Крім того високі коефіцієнти кореляції між різницею інтенсивності світла і еталонної концентрації глюкози в крові були отримані в декількох діапазонах хвиль, таких як 950 нм і 1280 нм в короткохвильовому діапазоні. Структура використаного в дослідженні спектрометра показана на рисунку 1.2.

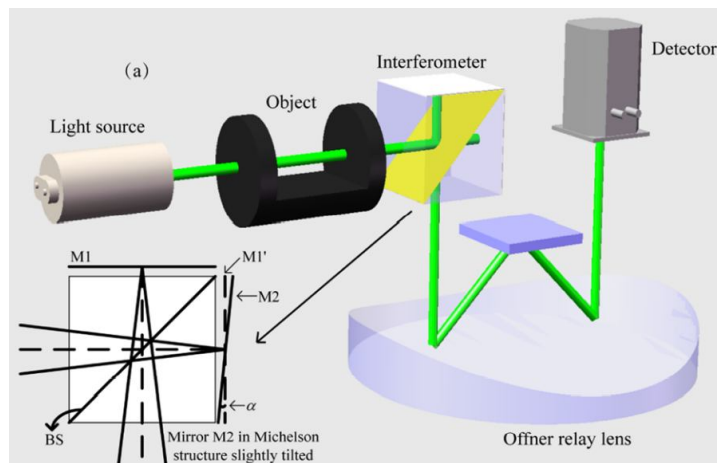


Рисунок 1.2 Структурне представлення відбиваючого інтерференційного спектрометра з клиновидним інтерферометром Майкельсона [12]

В дослідженні [13] неінвазивний контроль глюкози в крові/тканинах був здійснений за допомогою ближньої інфрачервоної абсорбційної спектроскопії з використанням методів хеметрії для аналізу спектрів який дав найкращий результат з абсолютною середньою похибкою 1,1 ммоль/л.

Поляризаційні методи. Властивості глюкози як хіральної молекули дозволяють використовувати поляризаційне світло для визначення її концентрації в розчинах, в тому числі в БС. Поляризоване світло, поширюючись в розчині, що містить молекули глюкози, обертає свою площину поляризації залежно від концентрації цих молекул в даному розчині. Але поляриметричні вимірювання, як правило, виконуються за стандартних умов. Сигнал повинен мати можливість проходити від джерела через БС і до детектора без повної деполаризації променя. Оскільки шкіра має високі коефіцієнти розсіювання, збереження інформації про поляризацію в промені, що проходить через товстий шар БС (наприклад 1 см), який включає шкіру, було б неможливо. Потенційно можуть використовуватися біологічні тканини товщиною ≤ 4 мм, включаючи шкіру, але поляриметричний сенсорний пристрій повинен бути здатен вимірювати обертання в міліградусах при наявності $\geq 95\%$ деполаризації світла через розсіювання від тканини. В якості альтернативи пропусканню світла через шкіру кілька дослідників запропонували використання ока для опромінювання (рисунок 1.3) [14].

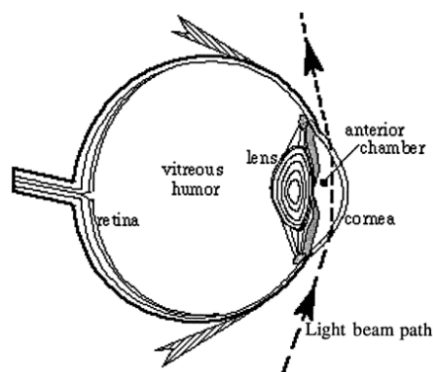


Рисунок 1.3 Схема опромінювання людського ока як місця для визначення концентрації глюкози *in vivo* поляризаційним методом [14]

По тій же методиці опромінювання рогівки ока з подальшим вимірюванням обертання площини поляризації залежно від концентрації глюкози описано в [15]. Експериментальна установка системи показана на рисунку 1.4.

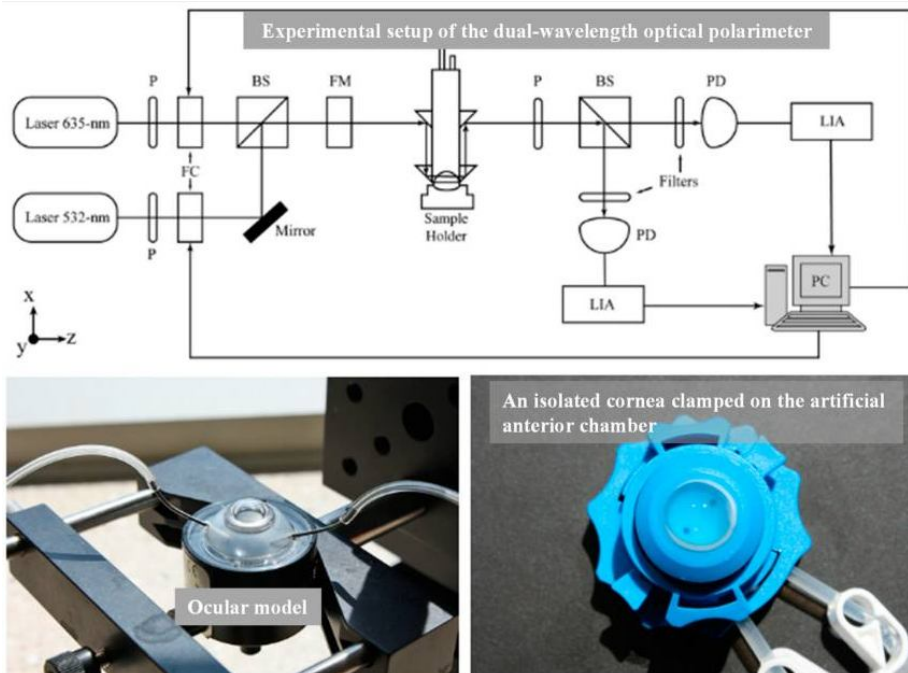


Рисунок 1.4 Метод оптичної поляриметрії: двоххвильове поляриметричне визначення глюкози [15]

На рисунку 1.5 показано 2 підходи до вимірювання рівня глюкози в крові за допомогою поляриметричного методу. Похибка вимірювань складає порядку 15 %. [3].

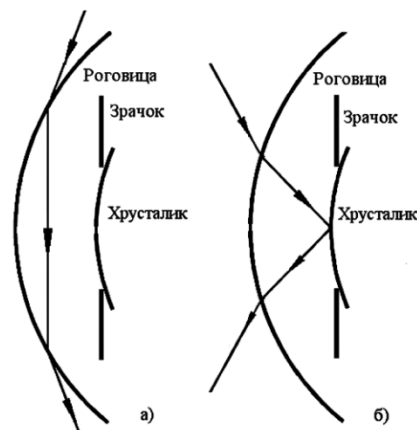


Рисунок 1.5 Схематичне зображення тангенціального оптичного шляху (а) і оптичного шляху в передній камері ока при відбитті від кришталика під кутом Брюстера (б) [3]

Авторами [16] запропонована схема компактної системи моніторингу глюкози в крові з використанням поляризаційного світла, де користувачу достатньо просто прикласти руку до приладу. Проблема розсіяння світла на шкірі вирішувалася за рахунок пригнічення деполаризації на основі рідких кристалів. Для зменшення впливу заважаючих факторів (колаген і еластин в

дермі) від різних пацієнтів використовувалися опромінювання на декількох довжинах хвиль. Додаткове калібрування не потрібне, так як визначення концентрації відбувалося на основі загальної моделі навчання [16].

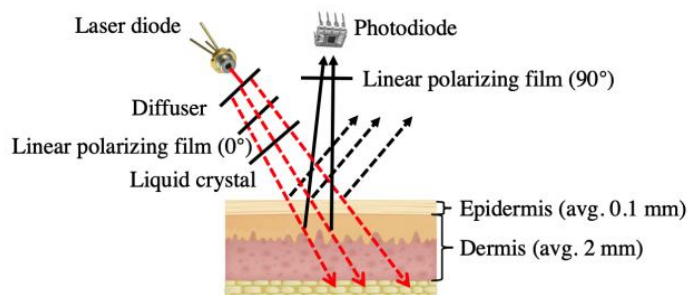


Рисунок 1.6 Схема установки. Використання рідкокристалічної заслінки і лінійно поляризованої плівки з належним вирівнюванням для вилучення слабкого поляризованого світла відбитого під шкірою [16]

Методи оптоакустики. При направленому опромінюванні БС модульованим або ІЧ чи видимим імпульсним випромінюванням БС утворюється акустична хвиля з амплітудою, що пропорційна поглинутій енергії [3]. На рисунку 1.7 показана система фотоакустичного вимірювання кількості глюкози.

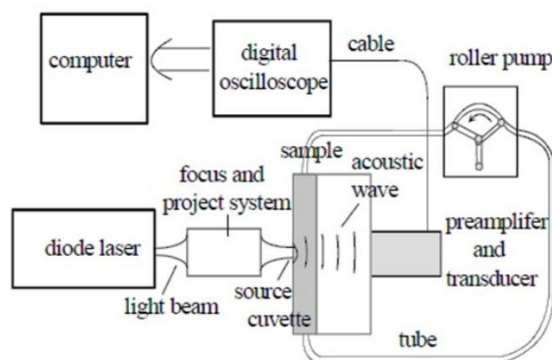


Рисунок 1.7 Експериментальна фотоакустична установка для вимірювання глюкози [17]

Глюкоза в крові збуджується лазерними імпульсами тривалістю в наносекунди. Після поглинання оптичної енергії клітинами, відбувається локалізоване нагрівання, що призводить до об'ємного розширення, тобто виникає акустична хвиля, що реєструється конфокальним п'єзоелектричним перетворювачем. Визначення глюкози відбувається на основі вимірювання значення розмаху сигналу, який залежить від вмісту глюкози [17]. Метод хоч і є більш чутливим і дозволяє використовувати широкий діапазон хвиль лазерного випромінювання насправді схильний до хімічного впливу і піддається змінам навколишнього середовища такими як тиск, температура і вологість [18].

1.2 Проблематика розробки та реалізації адаптивного керування процесом опромінювання в засобах оптичної біомедичної діагностики.

Характер взаємодії оптичного випромінювання з компонентами БС в біомедичній діагностиці залежить від процесів поширення світла в даних

середовищах, які в свою чергу залежать від анатомічних та фізіологічних особливостей останніх.

Збільшення потужності випромінювання при опромінюванні БС в засобах оптичної біомедичної діагностики дозволяє підвищити чутливість даних засобів за рахунок збільшення інтенсивності сигналу та зменшення шуму. Збільшення потужності збуджуючого випромінювання гарантує підсилення сигналу. Однак, висока потужність випромінювання може пошкодити зразок. У біологічних зразках фотознебарвлення, денатурація білка та фотокоагуляція викликаються лазерним випромінюванням високої потужності, і отриманим даним не можна довіряти, якщо зразки пошкоджені. Відтак, небажано збільшувати потужність збуджуючого випромінювання вище певного рівня, оскільки це збільшує ризик фотопшкодження БС.

Крім того, є й інші методи покращення відношення сигнал/шум. Наприклад, збирання спектрів за більш тривалий період часу. Оскільки сигнал збільшується лінійно з часом збору, а дробовий шум збільшується як квадратний корінь із часу збору, відношення сигнал/шум покращується зі збільшенням часу збору. З іншого боку, якщо час збору даних збільшуватиметься за межі певного рівня – фліккер-шум, який має сильну низькочастотну складову, стає домінуючим шумом і зменшує відношення сигнал/шум. Ефект фліккер-шуму можна також зменшити за допомогою частотної модуляції.

Геометрія променя джерела випромінювання також впливає на якість отриманого сигналу. Вузкий і сфокусований пучок променя – отримаємо обмежене розподілення сигналу, широкий і розбіжний – широко розподілений сигнал. Відповідно менш розподілений сигнал буде легше зібрати, але потрібна більша потужність опромінювання, що, як уже було сказано, може призвести до теплового пошкодження елементів БС. Було виявлено, що при діаметрі плями пучка випромінювання 100 мкм і оптичній потужності 300 мВт часто відбувається тепла деградація цільної крові [1].

Автори розглянули можливість розробки неінвазивного біомедичного раманівського спектрофотометра для ближнього інфрачервоного діапазону з використанням еліпсоїдного рефлектора як збираючого та фокусуємого оптичного елемента для оцінки компонентів біологічних середовищ, особливо рівня глюкози. Практичні випробування прототипу спектрофотометра для визначення рівня глюкози в крові продемонстрували можливість і доцільність його застосування для спектрального кількісного аналізу з використанням режекторного раманівського фільтра [19-20].

Література:

1. Koo T. W. Measurement of blood analytes in turbid biological tissue using near-infrared Raman spectroscopy : дис. – Massachusetts Institute of Technology, 2001.
2. Hunter M. et al. Raman spectroscopy for non-invasive glucose measurements : пат. 8355767 США. – 2013.
3. Базаев Н. А., Маслобоев Ю. П., Селищев С. В. Оптические методы неинвазивного определения уровня глюкозы в крови //Медицинская техника. – 2011. – Т. 6. – С. 29-33.

4. Sämam A. et al. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: investigation of long-term accuracy and stability //Experimental and clinical endocrinology & diabetes. – 2000. – Т. 108. – №. 06. – С. 406-413.
5. Lambert J. L., Borchert M. S. Non-invasive glucose monitor : пат. 6424850 США. – 2002.
6. Chowdhury M. K. et al. Challenges & countermeasures in optical noninvasive blood glucose detection //International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology. – 2013. – Т. 2. – №. 1. – С. 324-9.
7. Rosenthal R. D., Paynter L. N., Mackie L. H. Non-invasive measurement of blood glucose : пат. 5086229 США. – 1992.
8. Kupersmidt V. Method and apparatus for non-invasive phase sensitive measurement of blood glucose concentration : пат. 5448992 США. – 1995.
9. Кожем'яко В. П., Турлюк А. В., Яровенко А. О. Порівняльний аналіз методів та середовищ для неінвазивного моніторингу біологічних об'єктів. – 2011.
10. Kasahara R. et al. Noninvasive glucose monitoring using mid-infrared absorption spectroscopy based on a few wavenumbers //Biomedical optics express. – 2018. – Т. 9. – №. 1. – С. 289-302.
11. Tuchin V. V. Handbook of optical sensing of glucose in biological fluids and tissues. – CRC press, 2008.
12. Yang W. et al. Determination of NIR informative wavebands for transmission non-invasive blood glucose measurement using a Fourier transform spectrometer //Aip Advances. – 2018. – Т. 8. – №. 3. – С. 035216.
13. Robinson M. R. et al. Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation //Clinical chemistry. – 1992. – Т. 38. – №. 9. – С. 1618-1622.
14. Poddar R. et al. Non-invasive glucose monitoring techniques: A review and current trends //arXiv preprint arXiv:0810.5755. – 2008.
15. Tang L. et al. Non-invasive blood glucose monitoring technology: a review //Sensors. – 2020. – Т. 20. – №. 23. – С. 6925.
16. Malik B. H., Pirnstill C. W., Coté G. L. Dual-wavelength polarimetric glucose sensing in the presence of birefringence and motion artifact using anterior chamber of the eye phantoms //Journal of Biomedical Optics. – 2013. – Т. 18. – №. 1. – С. 017007.
17. Nawaz A. et al. Review: Non-invasive continuous blood glucose measurement techniques //J. Bioinforma. Diabetes. – 2016. – Т. 1. – №. 3. – С. 1-27.
18. So C. F. et al. Recent advances in noninvasive glucose monitoring //Medical Devices (Auckland, NZ). – 2012. – Т. 5. – С. 45.
19. Haponiuk A. et al. Blood glucose analysis by Raman spectrophotometer with ellipsoidal reflector //Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments 2021. – SPIE, 2021. – Т. 12040. – С. 68-73.
20. Гапонюк А. А., Безуглый М. А. Раман фильтрация в средствах оптической биомедицинской диагностики. – 2019.