

Бондаренко Олексій Сергійович, Івченко Дмитро Анатолійович

студенти

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут»

Бондаренко Алексей Сергеевич, Ивченко Дмитрий Анатольевич

студенты

Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт»

Bondarenko O., Ivchenko D.

students

National Technical University of Ukraine «Kyiv Polytechnic Institute»

ТЕХНОЛОГІЇ АНАЛІЗУ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

ТЕХНОЛОГИИ АНАЛИЗА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

TECHNOLOGY OF ANALYZE OF GLUCOSE LEVEL IN THE HUMAN BODY

Анотація. *Огляд технологій аналізу рівня цукру в організмі людини.*

Ключові слова: *технології, аналіз рівня глюкози, діабет, медицина.*

Аннотация. *Обзор технологий анализа уровня глюкозы в организме человека.*

Ключевые слова: *технологии, анализуровняглюкозы, диабет, медицина.*

Summary. *Review of technologies of analyze of the glucose level in a human body.*

Keywords: *technologies, analyzeofglucoselevel, diabetes, medicine.*

Вступ

Для того щоб контролювати рівень глюкози в крові, хворим на цукровий діабет, як правило, доводиться виконувати болючі і незручні аналізи крові, роблячи прокол на пальці, в деяких випадках, кілька разів на день. Альтернативою такому «механічному аналізу» може стати імплантований датчик моніторингу глюкози. Він встановлюється хірургічним шляхом, а згодом має видалятися для заміни.

Сучасні технології пропонують більш прості та зручні неінвазивні методи аналізу глюкози, такі як лазерний аналіз, спектральний аналіз, біосенсори та інші.

Глюкозооксидазний метод

Глюкозооксидазний (фотометричний) метод аналізу базується на реакції окислення глюкози в присутності ферменту глюкозооксидази з утворенням перекисі водню, яка в свою чергу в присутності пероксидази окислює ортотолідін з утворенням забарвлених продуктів. О концентрації глюкози роблять висновок аналізуючи кількість забарвлених продуктів.

Найбільш важливою частиною глюкометру є тест-смужка. Вона отримує зразок крові та передає виміри на мікроконтролер через аналогово-цифровий перетворювач. Це 3 основних елементи глюкометру. Інші компоненти є опціональними або периферійними. На схемі відображена базова схема компонентів глюкометру.

Сенсор у тест-смужці використовує платиновий та срібний електроди для електролізу перекисі водню. В результаті реакції окислення глюкози на глюкозооксидазній мембрані виділяється пероксид водню. Визначити концентрацію глюкози можна вимірюючи силу струму, що проходить через результати реакції.

У портативних глюкометрах використовується постійна сила струму у 0.3V. Залежність сили струму від концентрації глюкози лінійна в діапазоні від 5 до 30 mmol/L. Швидкість виміру становить приблизно 20 секунд.

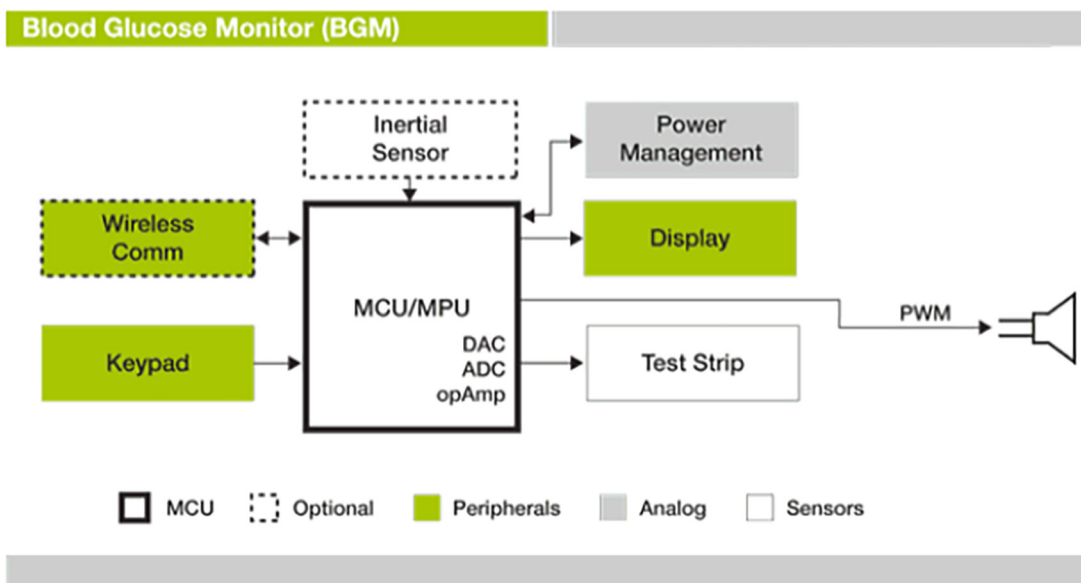


Рисунок 1. Схема компонентів глюкометра [6]

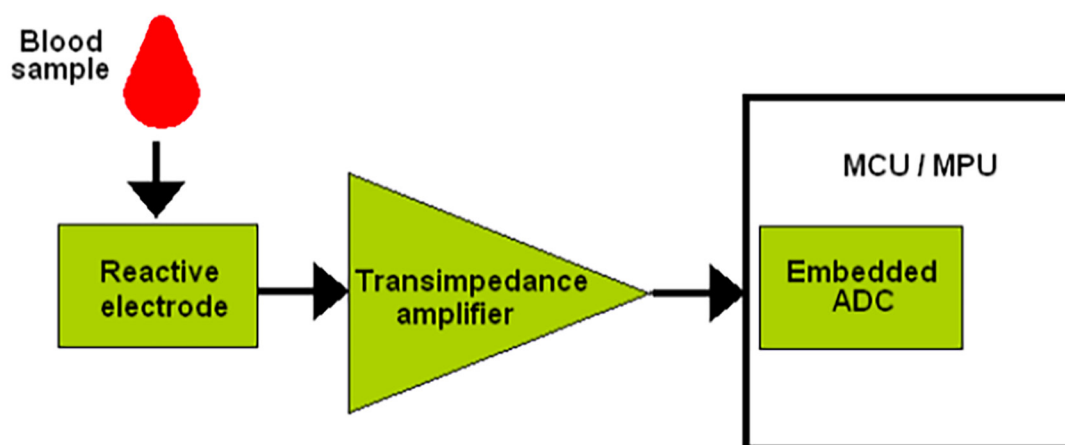


Рисунок 2. Схема компонентів тест-смужки [6]

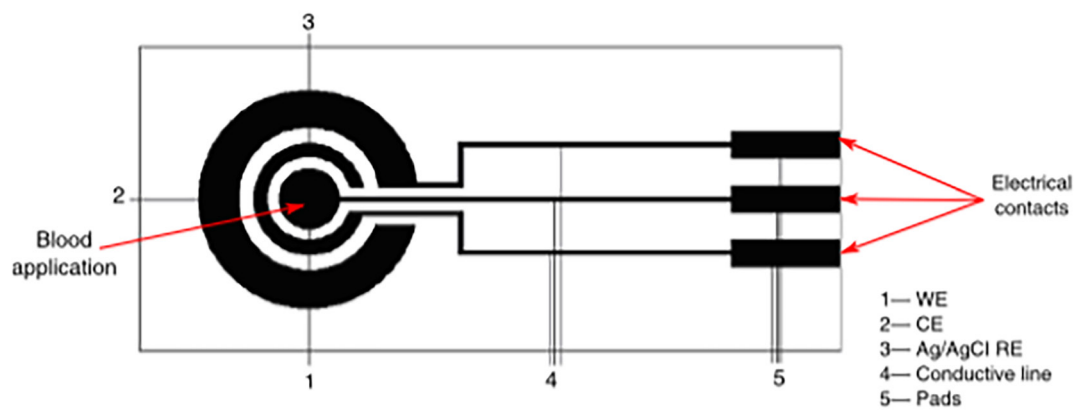


Рисунок 3. Схема побудови чіпу тест-смужки [6]

Лазерний аналіз

Лазерний аналіз базується на здатності глюкози до поглинання інфрачервоного світла. Базовий прилад для аналізу рівня глюкози складається з лазера, детектору та процесору для обробки результатів. Одним з прикладів системи лазерного аналізу є GlucoSense.

Система GlucoSense була розроблена професором Гін Хосе та його командою в Університеті Лідса [1]. Пацієнту потрібно помістити подушечку пальця навпроти невеликого скляного віконця на пристрої. Малопотужний лазерний промінь ближнього інфрачервоного світла проектується через це вікно на палець. Частина світла поглинається глюкозою в крові, а інша відбивається назад на пристрій.

Відбите проміння, потрапляючи на скляну поверхню, починає світитися в інфрачервоному спектрі. Чим більше світла відіб'ється, тим довше буде світіння.

Шляхом вимірювання тривалості цієї флуоресценції, процесор в пристрої здатний визначити, скільки вихідного лазерного світла поглинається глюкозою, таким чином можна визначити кількість глюкози в крові. Весь процес займає менше 30 секунд.

Ця технологія вже пройшла період клінічних випробувань та процес комерціалізації. Розробники анонують 2 комерційні пристрої: настільний пристрій та портативний, що вимірює рівень глюкози безперервно.

Інший метод використання лазера розробляють в університеті Тохоку (Японія). Дослідники вважають, що використання ближнього інфрачервоного світла не повністю підходить для вимірювань, так як воно поглинається не тільки глюкозою, а ще й водою, білком та гемоглобіном. Тому це зменшує точність таких вимірювань.

Їм вдалося подолати обмеження близького інфрачервоного освітлення, зосередившись на дальньому інфрачервоному світлі. Хвилі довжиною близько 10 мікрон сильніше поглинаються глюкозою. З іншого



Рисунок 4. Лазерний детектор [14]

боку таке світло проникає тільки на кілька мікрон під шкіру. Так що для того, щоб правильно виявити вміст глюкози в крові за допомогою цього методу, команда була змушена придумати новий спосіб застосування і вимірювання його наслідків.

Їхній пристрій складається з гнучких оптичних волокон, які випромінюють інфрачервоне світло через невелику призму на кінці. Застосовуючи його до внутрішньої частини рота, де слизова оболонка вистилає внутрішні губи дослідники змогли виміряти рівень глюкози в крові з менш ніж 20% похибки.

В університеті Принстона розробляється пристрій, що використовує інфрачервоне світло в середньому діапазоні. Використання цього спектру світла дозволяє уникнути абсорбції променю водою та білками, але в той же час існують труднощі з генерацією такого променю. Потрібен досить потужний та стабільний лазер для того, щоб промінь зміг проникнути крізь шкіру. Дослідники знайшли вихід, побудувавши новий тип квантово-каскадного лазера [2].

Квантово-каскадний лазер може виробляти одну з безліч частот. Це можливо через проходження електронів крізь каскад напівпровідникових шарів. Невдавні розробки також забезпечують підвищену потужність та стабільність, що дозволяє дослідникам проводити дослідження з середнім інфрачервоним світлом.

При тестуванні дослідники вимірювали рівень цукру у 3 здорових людей до та після прийому солодкої їжі. Результати аналізу лазером порівнювалися з результатами аналізу крові. Ці виміри проводились регулярно протягом декількох тижнів. Точність приладу склала 84 відсотки.

Раман-спектроскопія

Раман-спектроскопія — вид спектроскопії, в основі якої лежить здатність досліджуваних систем (молекул) до непружного (раманівського) розсіювання монохроматичного світла [3].

Суть методу полягає в тому, що через зразок досліджуваної речовини пропускають промінь із певною довжиною хвилі, який при контакті зі зразком розсіюється. Отримані промені за допомогою лінзи збираються в один пучок і пропускаються через світлофільтр, що відділяє слабкі (0,001% інтенсивності) раманівські промені від значно інтенсивніших (99,999%) релєївських. «Чисті» раманівські промені підсилюються і спрямовуються на детектор, який фіксує частоту їхнього коливання.

Спектроскопія дозволяє ідентифікувати хімічні сполуки. Цей метод для аналізу рівня глюкози протягом 15 років розробляють у лабораторії спектроскопії у Масачусетському технологічному інституті (MIT).

Метод дозволяє провести аналіз глюкози через просте сканування руки пацієнта або пальця ближнім інфрачервоним світлом.

Дослідники з МІТ розробили малий Раман-спектрограф, розміром з ноутбук, який може бути встановлений в кабінеті лікаря.

Одною з головних перешкод, з якою стикалися дослідники полягає в тому, що в ближньому інфрачервоному діапазоні світло проникає лише близько на півміліметра під шкіру, так що спектрограф вимірює кількість глюкози в рідині, яка омиває клітини шкіри (відома як міжклітинна рідина), а не кількість глюкози в крові. Щоб подолати це, команда придумали алгоритм, який пов'язує між собою дві концентрації, що дозволяє їм прогнозувати рівень глюкози в крові на базі концентрації глюкози в міжклітинній рідині.

Проте точність такого калібрування значно зменшується після прийому їжі, тому що рівень глюкози в крові збільшується швидко, на відміну від рівня в міжклітинній рідині — це може займати від 5 до 10 хвилин.

Аби поліпшити часову кореляцію дослідники розробили новий алгоритм динамічної концентраційної корекції (DCC), що включає швидкість, з якою глюкоза дифундує з крові в тканинну рідину. Завдяки цьому алгоритму вдалось підвищити точність вимірювань в середньому на 15 відсотків, а в деяких випадках на 30%.

Розумні контактні лінзи

Потенціал розумних контактних лінз для лікування діабету, вперше став очевидним у 2009 році, коли професор Джин Чжан з університету Західного Онтаріо інтегрував електронні наноконпоненти в гідрогелеві лінзи. Ця система контролювала сльози на підвищення або зниження рівня цукру. В тому випадку, якщо рівень глюкози був небезпечний, система викликала хімічну реакцію, що змінювало колір лінзи.

У 2012 році цією технологією зацікавились у Microsoft. Вони розпочали спільний проект з Університетом штату Вашингтон в рамках якого намагались інтегрувати електроніку в контактні лінзи для бездротової передачі рівня глюкози. [4]

У 2014 року проект розумних контактних лінз анонсувала компанія Google. Команда проекту під керівництвом Брайана Отіс і Бабак Парвіз в лабораторії Google X, розробила бездротової чіп і мініатюрний датчик глюкози, що вставляються між двома шарами м'якого матеріалу для контактних лінз. Такі смарт-контактні лінзи, за даними Google, здатні отримувати рівень глюкози кожну секунду. Команда проекту працює над функцією, що могла б попереджати користувача, коли глюкоза знаходиться на небезпечних рівнях за допомогою вбудованого діоду. [5]

Google заявляє, що вони завершили численні клінічні наукові дослідження і в даний час ведуть переговори з управлінням з якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA). Вони також шукають партнерів для розробки додатків аби підвищити зручність роботи з пристроєм для лікарів і пацієнтів.

Біосенсори

Замість аналізу проб крові, біосенсор здатен безперервно вимірювати рівень глюкози через аналіз таких рідин, як пот чи сльози. Один із таких сенсорів розробляється в інституті Фраунгофера (FraunhoferInstitut eforMicroelectronicCircuitsandSystems — IMS).



Рисунок 5. Біосенсор біля ока людини [11]

В той час як сама ідея біосенсорів не нова, попередні реалізації подібних пристроїв були надто великими, неточними та споживали забагато енергії. Новий біосенсор складається з чіпа, розмір якого всього 0.5 x 2 mm та яких споживає менше 100 мікроампер на п'ять вольт.

Чіп пристрою інтегрує нано-потенціостату, що вимірює концентрації перекиси водню (H_2O_2) та інших хімічних речовин, які виникають в наслідок електрохімічної реакції. Реакція виникає за допомогу ферменту — глюкозооксидази (GOx). Пристрій використовує концентрації цих хімічних речовин для розрахунку рівня глюкози користувача. Також в пристрій інтегровані аналого-цифровий перетворювач, що перетворює електрохімічні сигнали в цифрові дані, та передавач, які може передавати дані по бездротовій мережі на мобільних пристрій.

Інший біосенсор був розроблений датською компанією NovioSense. Він встановлюється між вікою та глазом та має технологію вимірювання схожу з вище описаною.

NovioSense BV складається з декількох проводів, що поєднуються у формі пружини та утворюють мікро-електрохімічний осередок. Спіральна форма надає пристрою гнучкості та може відповідати контуру навколишнього середовища. Порожній сердечник катушки забезпечує корпус для нано-потенціостату

і нано-чіпи передавачі, які дозволяють передавати вимірювання на мобільний пристрій. Захисний шар пристрою складається з гідрогелю, що утворює гладку поверхню. Гнучкість і м'який гель покриття означає, що датчик може бути використаний в якості неінвазивного пристрою моніторингу без дискомфорту.

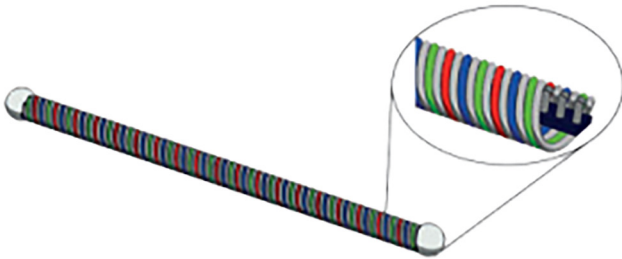


Рисунок 6. Схема пристрою NovioSense BV [12]

Тату-монітори

В Каліфорнійському університеті, Сан-Дієго аспірантом AmapBandodkar, розробляється прототип гнучкого пристрою, що складається з електродів, надрукованих на папері для тимчасового татуювання.



Рисунок 7. Тату монітор [14]

У лабораторних тестах, тату-монітори були застосовані до та після прийому високо вуглеводної їжі. Татуювання виявило сплеск рівня глюкози так само точно, як і традиційний тест.

На даний час тату-монітори не забезпечують числовий аналіз рівня глюкози. Для цієї мети розробляється окремий пристрій. Команда також працює над створенням більш витривалих татуювань, так як вони на даний час здатні витримувати близько доби після нанесення на шкіру. На щастя, вони дуже недорогі [6].

Дослідники також розробили чорнило та ручку, за допомогою яких можна намалювати сенсор безпосередньо на поверхні тіла. Чорнило безпечне для застосування в організмі людини, і може зберігатися до застосування протягом тривалого періоду часу. Було підраховано, що чорнила в одній ручці було б достатньо для близько 500 індивідуальних тестів [7].

Аналіз слини

У 2012 році вчені з Університету Брауна Род-Айленд розробили прототип біочіпу для виявлення дуже низьких концентрацій глюкози в слині.

Біочіп має квадратну форму розміром в один дюйм, який покритий шаром срібла. В це срібло інтегровані тисячі нано-інтерферометрів. Кожен з них складається з однієї щілини, та двох каналів; щілини шириною 100 нанометрів, яка проходить прямо через срібло та каналів шириною 200 нм, що йдуть паралельно щілини з обох боків.

Коли світло проходить крізь рідину, деякі фотони захоплюються щілинами, в той час як інші фотони розсіюються канавками та взаємодіють з вільними електронами на поверхні срібла. Ці взаємодії призводять до коливань, відомих як поверхневих плазмон [8].

Коли фотони, що проходять по каналам, зустрічаються з фотонами, замкненими в щілині, виникає інтерференція. Величина інтерференції залежить від концентрації глюкози в рідині, а також впливає на кількість світла, яке здатне пройти крізь щілину. Вимірюючи інтенсивність світла, що проходить крізь кожен канал, датчик може визначити концентрацію глюкози в рідині.

Висновки

В межах даної статті були розглянуті технології аналізу рівня глюкози в організмі людини. Серед них були описані глюкооксидазний метод, лазерний метод, метод рама-спектроскопії, біосенсори та інші. Глюкооксидазний метод, що використовує для аналізу рівня глюкози в крові хімічну реакцію окислення оксидази та вимірює силу струму у продуктах реакції. Лазерний метод базується на принципі поглинання глюкозою світла в інфрачервоному діапазоні. Розумні контактні лінзи здатні аналізувати рівень цукру в сльозі кожної секунди та змінювати колір при підвищенні показників встановленої норми. Біосенсори, найменші з розглянутих технологій, аналізують піт та сльози. Тату монітори аналізують піт та змінюють колір при змінах в показниках.

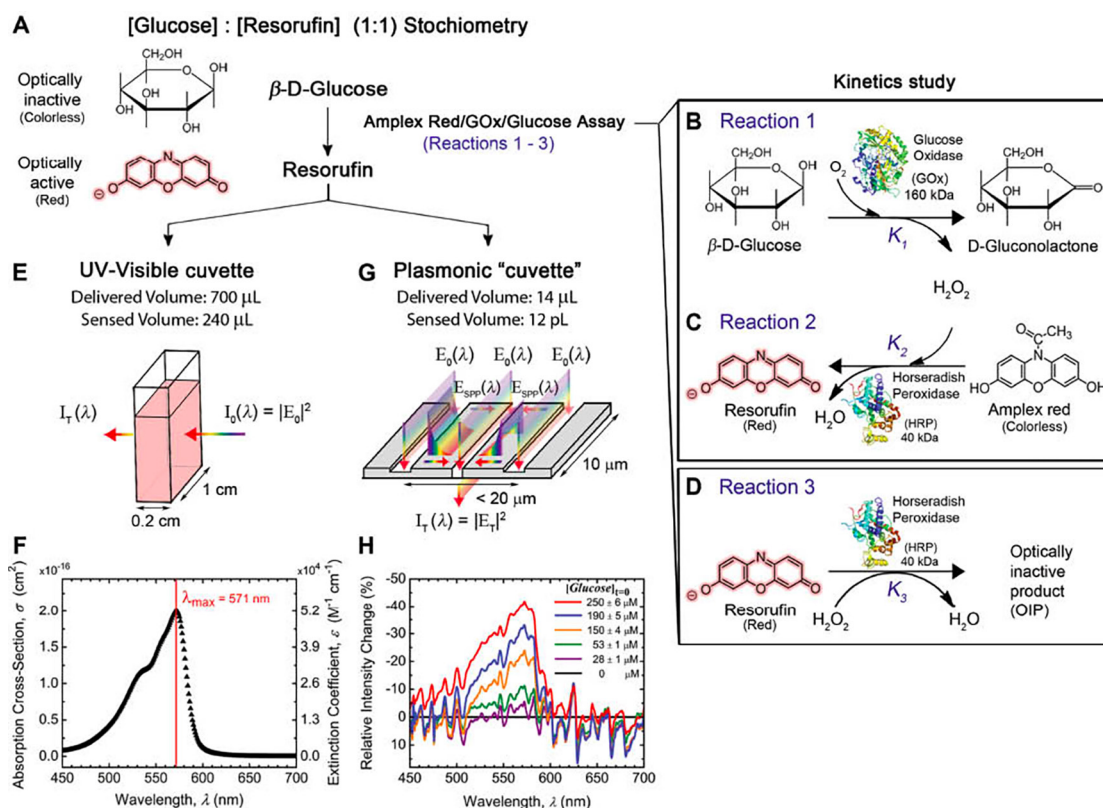


Рисунок 8. Схема побудови біочіпу для аналізу слини [13]

Література

1. Chaffey D. MobileMarketingStatisticscompilation. — Режим доступа: <http://www.smartinsights.com/> — Дата доступа: 12.03.2016.
2. Govette J. 30 AmazingMobileHealthTechnologyStatisticsforToday'sPhysician. — Режим доступа: <https://getreferralmd.com/>. — Дата доступа: 25.04.2016.
3. Elea C., Kristeen C. Healthline. — Режим доступа: <http://www.healthline.com/> — Дата доступа: 21.02.2016.
4. Cushman W. C. Effectsofintensiveblood-pressurecontrolintype 2 diabetesmellitus. / Cushman W. C., Evans G. W., Byington R. P., Goff D. C., Grimm R. H. // N Engl J Med, квітень 2010. — С. 1575–1585.
5. Funnell M. M. Standardsofcarefordiabetes: what'snew? / Funnell M. M., Brown T. L., Childs B. P. // Nursing. — 2010. — С. 54–56.
6. Chomutare T. FeaturesofMobileDiabetesApplications: ReviewoftheLiteratureandAnalysisofCurrentApplicationsComparedAgainstEvidence-BasedGuidelines/ Chomutare T., Fernandez-Luque L., rsand E., Hartvigsen G. // J MedInternetRes. — 2013 — С. 65.
7. DIABETESNET.COM. DiabetesSoftware. — Режим доступа: <http://www.diabetesnet.com>. — Дата доступа: 24.03.2016.
8. Wicklund E. ResearchKit — ThePerfectPlatformforPopulationHealth? — Режим доступа: <http://mhealthintelligence.com/> — Дата доступа: 3.05.2016.
9. Wikipedia. GoogleContactLens. — Режим доступа: <https://en.wikipedia.org/> — Дата доступа: 12.05.2016.
10. Quick D. Laserdevicedetectsbloodglucoselevelswithoutthefinger-prick. — Режим доступа: <http://www.gizmag.com/> — Дата доступа: 10.04.2016.
11. Quick D. Non-invasivewaytomonitorbloodglucoselevelswithinglight. — Режим доступа: <http://www.gizmag.com/> — Дата доступа: 23.03.2016.
12. Wood C. Finalpieceofthediabetespuzzleopensthedoortobetterscreening. — Режим доступа: <http://www.gizmag.com/> — Дата доступа: 12.05.2016.
13. Holloway J. Microsoft developingelectroniccontactlensstomonitorbloodsugar. — Режим доступ: <http://www.gizmag.com/>. — Дата доступа: 20.03.2016.
14. Coxworth B. Temporarytattoocouldletdiabeticsmonitorglucoselevelswithoutjabbingthemselves. — Режим доступа: <http://www.gizmag.com/> — Дата доступа: 12.02.2016.
15. Bandothkar A. J. BiocompatibleEnzymaticRollerPensforDirectWritingofBiocatalyticMaterials: «Do-it-Yourself» ElectrochemicalBiosensors/ Bandothkar A. J., Jia W., Ramirez J., Wang J. // AdvancedHealthcareMaterials. — 2015. — С. 1215–1224.
16. Wikipedia. Поверхневий плазмон. — Режим доступа: <https://uk.wikipedia.org>. — Дата доступа: 23.04.2016.