
СЕНСОРИ ТА ІНФОРМАЦІЙНІ СИСТЕМИ

SENSORS AND INFORMATION SYSTEMS

УДК 616.153

НА ПУТИ К СОЗДАНИЮ ПОРТАТИВНОЙ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

И. Д. Войтович, В. М. Корсунский

Институт кибернетики им.В.М.Глушкова НАН Украины, просп.Академика Глушкова, 40,
03680, Киев, тел. 38-044 5260128, факс: 38-044 5261267, Украина,
e-mail: d220@public.icyb.kiev.ua

Аннотация

НА ПУТИ К СОЗДАНИЮ ПОРТАТИВНОЙ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

И. Д. Войтович, В. М. Корсунский

Анализируются необходимость и возможности создания портативной автоматической системы регулирования концентрации глюкозы в крови (КГК) человека, которая бы эффективно дополняла или в некоторых звеньях заменяла естественные процессы регулирования, нарушенные в результате заболевания диабетом. Показано, что ныне основная проблема при создании такой системы состоит в разработке надёжного, неинвазивного, непрерывно действующего глюкосенса. Основные трудности связаны с очень низкой средней концентрацией глюкозы в биоткани и её незначительным влиянием на оптические свойства, а также с физиологическими колебаниями уровня кровенаполнения биоткани. Приведен аналитический обзор разработок в данном направлении. Обращено внимание на то, что большинство предложенных до сих пор неинвазивных и малоинвазивных глюкосенов фактически измеряют концентрацию глюкозы, усредненную по всему объёму живой ткани, либо в тканевой жидкости, а задача корректного пересчета результатов измерений в КГК не решается. Высказано мнение о том, что современный уровень техники обеспечивает все предпосылки для создания удобной портативной системы искусственного регулирования КГК.

Ключевые слова: диабет, концентрация глюкозы, глюкосенсоры, автоматизированная портативная система регулирования.

Анотація**НА ШЛЯХУ ДО СТВОРЕННЯ ПОРТАТИВНОЇ АВТОМАТИЧНОЇ СИСТЕМИ РЕГУЛЮВАННЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ***І. Д. Войтович, В. М. Корсунський*

Аналізуються необхідність і можливості створення портативної автоматичної системи регулювання концентрації глюкози в крові (КГК) людини, яка б ефективно доповнила або в деяких ланках замінила природні процеси регулювання, порушені в результаті захворювання на діабет. Показано, що зараз основна проблема при створенні такої системи полягає в розробці надійного, неінвазійного, неперервно діючого глюкосенсора. Її вирішенню заважають дуже низька середня концентрація глюкози та її незначний вплив на оптичні властивості біотканини, а також фізіологічні зміни рівня кровонаповнення біотканини. Дано аналітичний огляд розробок у цьому напрямі. Звертається увага на те, що переважна більшість запропонованих неінвазійних і малоінвазійних глюкосенсорів фактично вимірює концентрацію глюкози, усереднену по всьому об'ємові живої тканини, або в тканинній рідині, а задача коректного перерахунку результатів вимірювань у КГК не вирішується. Висловлена думка про те, що сучасний рівень техніки забезпечує усі передумови для створення зручної портативної системи штучного регулювання КГК.

Ключові слова: діабет, концентрація глюкози, глюкосенсори, портативна система штучного регулювання.

Summary**TOWARDS DEVELOPMENT OF PORTABLE AUTOMATED SYSTEM FOR CONTROLLING OF GLUCOSE IN BLOOD***I. D. Voytovich, V. M. Korsunsky*

Necessity and possibility of development of portable automated system for regulation of glucose in blood is analysed. The system should supplement or replase in some links natural processes destroyed by diabetes. It is shown that the kee issue of the system is the development of reliable noninvasive continuously operating glucosensor. Major reasons for essential difficulties with the sensors are given. Rather complete analitical survey of developing in this field is submitted. Attention is paid to the fact, that the absolute majority of nonivasive or semyinvasive glucosensors are measuring glucose concentration in everige volume of tissue. But there are no methods how to transfer the results of such measurements onto blood. The idea is stated, that modern level of technology creates all preconditions for development of convinient portable system for artificial regulation glucose concentration in blood.

Keywords: diabetes, glucose concentration, glucosensors, automated portable system of glucose regulation.

1. Введение

Жизненно важным для человеческого организма является регулирование концентрации глюкозы в крови (КГК). В норме КГК поддерживается в границах от 3,3 до 5,5 ммоль/л. Кроме единицы “ммоль/л” широко применяют также единицу КГК “мг%” (мг глюкозы на 100 мл крови). При молярной массе глюкозы 180 г/моль нижняя граница (3,3 ммоль/л) приблизительно эквивалентна 60 мг%, а верхняя —

100 мг%. КГК в этих границах обеспечивает оптимальную жизнедеятельность клеток и органов, в особенности мозга человека.

По данным ВОЗ сейчас в мире зарегистрировано до 170 млн. больных на диабет. По прогнозам на 2010 г. их число возрастёт примерно до 200 млн., а до 2025 г. может даже удвоиться. Эти обстоятельства сделали диабет одной из актуальных социальных и научных проблем современного человечества.

Повышенную КГК (свыше 120 мг%) называют гипергликемией. Она может быть временной (например, после употребления богатой на углеводы пищи и в стрессовых ситуациях). Опасной для человека является продолжительная значительная гипергликемия, которая может привести к тяжелым состояниям вплоть до комы.

КГК ниже 55 мг% называют “гипогликемией”. Она ещё опаснее, так как приводит к нарушению энергообеспечения головного мозга, следствием чего могут быть потеря сознания, судороги и даже смерть. Причинами гипогликемии бывают голодание, истощение или продолжительная тяжелая работа, а у больных сахарным диабетом — передозировка инсулина.

Многочисленные исследования показали, что и гипер- и гипогликемия, даже если они непосредственно не привели к тяжелым состояниям, становятся причинами многих отдаленных осложнений диабета (постепенная потеря зрения — диабетическая ретинопатия, нейропатии вплоть до паралича, болезни сердца, почек, кровеносных сосудов, ампутации конечностей) [1-4]. Во избежание этих осложнений или хотя бы для их отдаления диабетикам предлагают специальные режим жизни и питания. Инсулинозависимым больным надо 4-6 раз в сутки проверять КГК и принимать меры, чтобы избежать гипер- и гипогликемий. Массовые обследования показывают, что у людей, которые придерживаются рекоменда-

ций диабетологов, осложнения наблюдаются значительно реже, позже и в значительно более легкой форме, чем у тех, кто таких рекомендаций не придерживается.

Несколько лет тому назад появилась техническая возможность непрерывно отслеживать КГК в течение суток и были проведены массовые обследования. Неожиданно для многих выяснилось, что даже у тех пациентов, которые тщательно следуют рекомендациям диабетологов, у кого средняя за 2 месяца КГК (контролируемая по измерениям количества глюкогемоглобина в крови) поддерживается в нормальном диапазоне, имеют место скрытые эпизоды гипер- или гипогликемии [5, 6]. Один из зафиксированных примеров динамики изменения КГК в течение суток приведен на рис. 1. Утром КГК у пациента была завышена. Поэтому, отдохнув после завтрака, он с 7 ч. 45 мин. до 9 ч. 45 мин. интенсивно занимался спортом на тренажере. В это время КГК нормализовалась, но из-за физической перегрузки у пациента с 10 ч. 30 мин. до 11 ч. имел место эпизод гипогликемии. С 15 ч. 30 мин. до 19 ч. пациент пережил неожиданный психо-эмоциональный стресс и несколько часов вынужден был выполнять срочную стрессовую работу без существенной физической нагрузки. Это привело сначала к эпизоду гипогликемии (около 16 ч.), а потом к значительной гипергликемии. Поэтому после 19 ч. пациент ввёл себе рекомендованную врачом дозу инсулина. Благодаря этому КГК нормализовалась. Как



Рис.1. Пример суточной динамики изменения концентрации глюкозы в крови больного диабетом

видим на примере рис. 1, КГК не является у диабетиков постоянной величиной и может значительно изменяться во времени в зависимости от обстоятельств жизни. Пациент не знал результатов непрерывных измерений (они стали известны лишь на следующий день). По рекомендации врача послушный пациент каждые 4 часа брал пробы крови из пальца и контролировал уровень КГК. Моменты и результаты этих измерений указаны на рис. 1 кружочками. Легко убедиться в том, что даже если пациент измеряет КГК 4-6 раз в сутки, большая часть дня и особенно ночи остаются вне контроля. И временные эпизоды, в течение которых КГК недопустимо возрастает или падает, остаются незамеченными. А что уж говорить о большинстве диабетиков, которые из-за болезненности, высокой стоимости, недостаточной мотивации и обременительности процедуры измерения КГК проверяют свой уровень глюкозы лишь раз или дважды в сутки или же раз в несколько дней? Скептики указывают на то, что большинство гипер- и гипогликемий проходят без симптоматики, так стоит ли об этом беспокоиться? Но им следует напомнить, что как гипо-, так и гипергликемии без клинической симптоматики также ус-

коряют приход осложнений и кроют в себе опасность последующих тяжелых гипо- и гипергликемий.

После указанных исследований стало ясно, что для назначения оптимального режима лечения желательно проводить непрерывный контроль КГК и использовать приборы, способные автоматически предупреждать об угрозе гипер- или гипогликемии.

Радикальным решением проблемы лечения диабета было бы создание портативной автоматической системы регулирования КГК, которая бы эффективно дополняла, а в некоторых случаях и заменяла нарушенные естественные процессы регулирования. Выяснению возможностей создания такой системы на нынешнем этапе развития техники и посвящен данный обзор.

2. Медицинские требования к искусственной портативной системе регулирования глюкозы в крови

Искусственная портативная система регулирования глюкозы в крови строится по такой же функциональной схеме, как и естественный механизм регулирования КГК (рис. 2). Одна

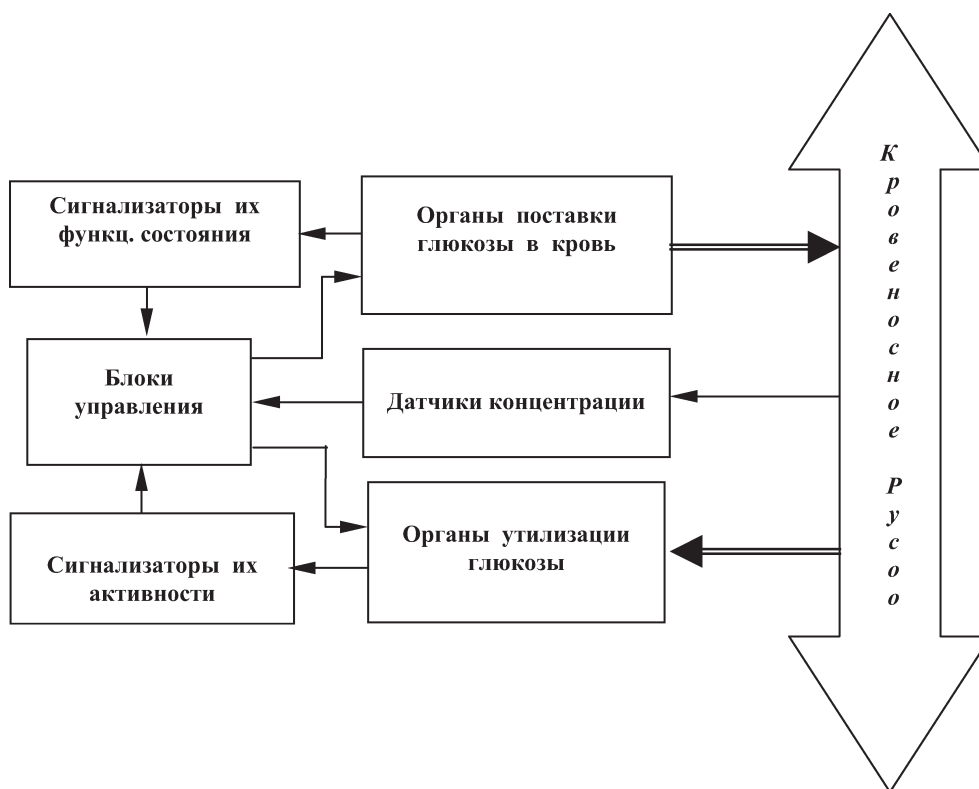


Рис. 2. Функциональная схема системы регулирования концентрации глюкозы в крови

из первых таких систем была создана еще в 1976 г. в Германии [5]. Её рассматривали как “искусственную поджелудочную железу” под названием “Биостатор”. Датчиком КГК в ней был электронный блок на основе ферментного электрода (о котором будет сказано ниже). Для повышения КГК в кровь вводили раствор глюкозы, а для уменьшения КГК — необходимую дозу инсулина. Последняя автоматически вычислялась на мини-ЭВМ по специально разработанному алгоритму. Размеры системы “Биостатор” и сложность обслуживания позволяли использовать её лишь в стационаре и в основном для научных исследований.

Современные медицинские требования к искусственной портативной системе регулирования КГК можно сформулировать так:

- она должна обеспечивать достаточную точность измерений КГК (0,3-0,5 ммоль/л), в том числе при её быстрых изменениях;
- применение системы должно быть безболезненным, безопасным, не приводить к значительным раздражениям тела;
- должна быть предусмотрена оперативная автоматическая сигнализация о возможном приближении угрожающего состояния и об отказе системы;
- возможность оперативного считывания результатов измерений, информации о тенденции изменения КГК и статистических данных за последние 1-2 месяца;
- комфортность (или хотя бы необременительность) в повседневных условиях жизни;
- долговременная и стабильная работа;
- доступная цена для больных.

Критериями качества регулирования могут быть минимизация интегральной суммы эпизодов гипер- и гипогликемии, минимально возможное при этом вмешательство в естественную жизнедеятельность организма и ресурсосбережение. Функционалом (от динамики изменения КГК и действий по её регулированию — см. в качестве примера рис.1), который нужно минимизировать, может быть, например, такой:

$$F = k_1 \Sigma_{\text{гипер}} + k_2 \Sigma_{\text{гипо}} + k_3 \Sigma_{\text{ин}} + k_4 \Sigma_{\text{лек}}, \quad (1)$$

где $\Sigma_{\text{гипер}}$ — сумма превышений КГК, т. е. разностей $(c - c_{\text{в}})$ для всех эпизодов гипергликемии;

$\Sigma_{\text{гипо}}$ — сумма недопустимых снижений

КГК, т. е. разностей $(c_{\text{н}} - c)$ для всех эпизодов гипогликемии;

$\Sigma_{\text{ин}}$ — суммарный объем сделанных инъекций;

$\Sigma_{\text{лек}}$ — объем затраченных лекарств;

k_1, k_2, k_3, k_4 — штрафные коэффициенты, которые определяет врач в зависимости от важности соответствующих параметров для конкретного пациента (обычно коэффициент k_2 будет наибольшим, потому что гипогликемия является наиболее опасной);

$c_{\text{в}}$ и $c_{\text{н}}$ — верхняя и нижняя границы допустимых значений КГК (обычно 5,5 и 3,3 ммоль/л соответственно).

Если оценивать по указанным критериям качество “ручного” регулирования КГК, результаты которого изображены на рис.1, то следует признать, что оно достаточно низкое.

Возвращаясь к функциональной схеме портативной системы автоматического регулирования КГК (рис.2), мы можем сразу же констатировать, что на нынешнем уровне развития техники нет проблем с реализацией портативного блока автоматического управления для такой системы. Микропроцессоры на одном полупроводниковом кристалле, которые выпускаются промышленностью, могут в реальном времени выполнять все необходимые вычисления.

Для воздействия на КГК имеются разные пути. Чтобы снизить КГК, применяют хорошо известные инъекции инсулина. Для увеличения КГК могут быть применены:

- инъекции гормонов (глюкагона, адреналина и др.), которые стимулируют процесс “мобилизации” гликогена печени, а также процессы глюконеогенеза в ней;
- инъекции растворов глюкозы;
- употребление продуктов, богатых на сахар или глюкозу.

Средств для автоматических точных микроинъекций пока недостаточно. Мы можем назвать разве лишь систему MIP 2007 фирмы *Fa. MedtronicMiniMed*, которая может быть надолго имплантирована человеку под брюшину.

Используя указанные выше средства воздействия и портативную автоматическую систему регулирования КГК, суточную динамику, приведенную на рис.1, можно было бы значительно улучшить. Ожидаемая динамика при тех же (на 6.30 утра) начальных условиях и при тех же самых жизненных обстоятельствах

изображена на рис.3. Стрелками с цифрой 1 указаны моменты автоматических дозированных микроинъекций инсулина, а стрелками с цифрой 2 — моменты автоматических инъекций глюкозы или микроинъекций глюкагона либо предупреждения об угрозе гипогликемии, после чего пациент сразу же съедает конфету, выпивает сладкий чай и т. п. Качество регулирования КГК стало бы намного лучше, можно было бы предотвратить оба эпизода

гипогликемии и удержать КГК в допустимых границах, выполнив лишь две автоматические микроинъекции инсулина.

Главной проблемой при создании портативной автоматической системы регулирования КГК на данном этапе являются средства непрерывного мониторинга КГК — датчики уровня глюкозы в крови (глюкосенсоры). Поэтому состояние дел с их разработкой целесообразно проанализировать детальнее.

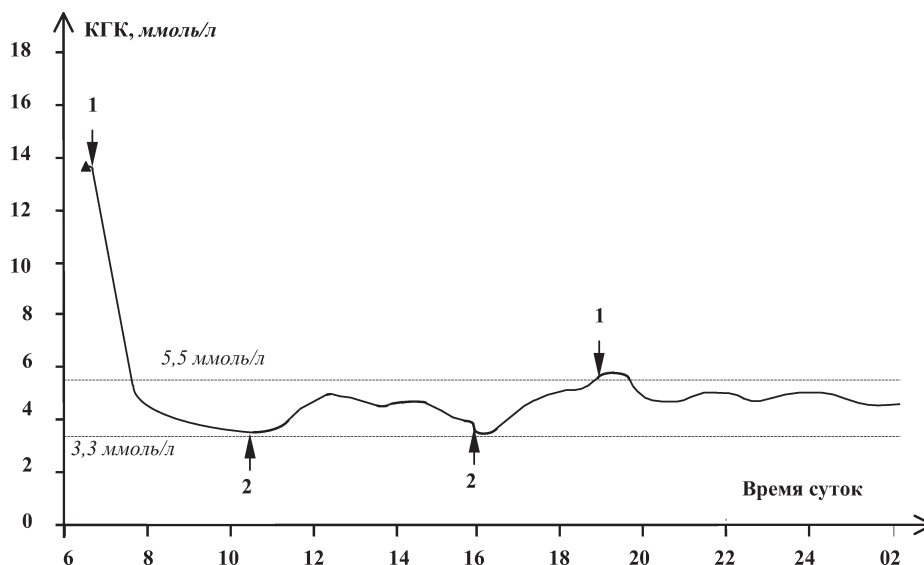


Рис.3. Ожидаемая динамика изменения КГК при использовании портативной автоматической системы регулирования (при той же исходной КГК и тех же обстоятельствах жизни, что и на рис. 1)

3. Неинвазивные оптические глюкосенсоры

В 80-90-х годах XX века наибольшие надежды возлагались на неинвазивные *оптические* сенсоры [7, 8]. Ведь видимое и инфракрасное излучение, проникая в живую ткань, не повреждает ее (если оно не слишком интенсивное). В то же время, взаимодействуя с тканью, оно изменяет свои свойства. И насколько эти изменения зависят от КГК, настолько они могут быть использованы для её определения [9-12].

Поляриметрические глюкосенсоры

Ещё в позапрошлом веке было выявлено характерное свойство молекул глюкозы и других сахаров слегка поворачивать плоскость поляризации света. Такое свойство называют «оптической активностью» [13]. Угол φ поворота плоскости поляризации после прохождения света сквозь слой раствора толщиной d с

концентрацией оптически активного вещества c определяется законом Био

$$\Phi = [a] c d, \quad (2)$$

где коэффициент пропорциональности $[a]$ называют константой вращения или удельным коэффициентом оптической активности. Измеряя угол поворота φ и зная $[a]$ и d , можно вычислить концентрацию оптически активного вещества в исследуемом растворе.

На этом принципе успешно работают и уже давно используются разнообразные сахариметры. Но там имеют дело с большими концентрациями сахара и с толстыми (≈ 10 см) слоями раствора. При прохождении сквозь живую ткань (напр., сквозь мочку уха) пути $d \approx 5$ мм при средней концентрации глюкозы $c \approx 100$ мг% = 0,1 г% условия совсем другие. Для глюкозы $[a] \approx 0,0052$ град/(мм*г%), и при указанных условиях угол поворота плоскости поляризации составляет лишь порядка 10 уг-

ловых секунд. Поэтому измерение становится довольно сложной технической задачей [14-17].

Многие разработчики предложили и запатентовали разнообразные изощренные способы и устройства для решения этой задачи [18]. Тем не менее надежных результатов на этом пути достичь пока не удалось. Кроме очень малого угла поворота плоскости поляризации помехой становится ещё и значительное рассеяние света биотканью, которое частично деполяризует свет. Ещё одна причина неудач, общая и для других оптических методов, будет указана ниже.

Спектрофотометрические сенсоры глюкозы

С 80-х годов прошлого века начались интенсивные разработки спектральных (точнее — спектрофотометрических) оптических сенсоров (СОС, англ. SOS), в которых используют измерение изменений в спектральном составе света после его прохождения сквозь биоткань и взаимодействия с находящимися в ней молекулами глюкозы. Больше всего усилий направлено на создание СОС в ближней инфракрасной (БИК) области спектра [8, 19-25].

В отличие от поляриметрических, спектрофотометрические измерения возможны не только “на просвет”, но и в обратно рассеянном телом свете. Наши исследования [26] показывают, что для того, чтобы длина пути света сквозь биоткань была более или менее фиксированной, свет должен входить в тело в виде остро сфокусированного зонда и для измерений должна отбираться его рассеянная часть, которая выходит из тела на определенном расстоянии от точки входа светового зонда и в определенном направлении. Такую схему оптического зондирования тела можно осуществить с помощью оптоволоконных световодов. Благодаря этому СОС могут просто прикасаться к телу.

Видимая область спектра не подходит для спектрофотометрических измерений КГК, так как глюкоза здесь почти не поглощает свет. Наиболее серьёзной помехой для измерений КГК в инфракрасной области спектра является всегда присутствующая в тканях в большом количестве вода, которая сильно поглощает инфракрасное излучение. Тем не менее, вода

имеет в БИК области несколько спектральных “окон” относительной прозрачности: до 1,35 мкм, от 1,55 до 1,85 мкм и в какой-то мере от 2,1 до 2,3 мкм (указаны длины волн). В первых двух “окнах” БИК свет относительно легко проникает в тело и, проходя сквозь биологическую ткань, взаимодействует с имеющимися в ней молекулами глюкозы. Для измерения КГК в этих спектральных диапазонах рекомендуются длины волн 980 нм, 1575 нм, 1765 нм и между 2080 нм и 2200 нм. Но, к сожалению, удельный коэффициент поглощения глюкозы в этих “окнах” не так уж и сильно отличается от удельного коэффициента поглощения воды. А количество молекул глюкозы на пути света в биологической ткани почти на четыре порядка меньше количества молекул воды. Наряду с водой и глюкозой свет в этих спектральных “окнах” частично поглощают также молекулы других веществ (жиры, белки и т.д.). В результате изменения спектральных интенсивностей света, прошедшего сквозь биологическую ткань, зависят не только от концентрации глюкозы, но и от неконтролируемых перманентных физиологических изменений концентрации воды и ряда других компонентов ткани. Удельное влияние глюкозы оказывается крайне незначительным. Эти обстоятельства очень помешали доведению разработок СОС глюкозы до промышленных образцов, пригодных и разрешенных для широкого использования на практике.

Чтобы проиллюстрировать, насколько серьезными являются указанные трудности, изложим кратко историю разработки неинвазивного прибора для измерения КГК фирмой *Futrex Inc.* (США). На конгрессе Международной диабетической федерации 1991 г. в Вашингтоне эта фирма объявила, что “стало технически возможным неинвазивное измерение уровня глюкозы в крови с помощью инфракрасного излучения” [27]. В 1993 г. при клинических испытаниях разработанного прибора достигнутая точность оказалась недостаточной, и фирма начала серьезную работу по его усовершенствованию, применяя новейшие достижения аналитической спектрофотометрии. В декабре 1995 г. после более чем 6 лет исследований, стоивших много миллионов долларов, фирма провела новые полевые испытания, формально необходимые для получения разрешения FDA (рис.4). Но точность измере-

ний и на этот раз оказалась неудовлетворительной. В 1997 г. R. Rosenthal получил патент на усовершенствованную модель прибора [28], и фирма возобновила свою программу вывода на рынок неинвазивного прибора для измерения КГК. Тем не менее и до сих пор разрешенного для применения прибора фирма не создала. Никаких сообщений в печати о состоянии разработок больше нет.



Рис.4. Внешний вид прибора “Dream Beam” для неинвазивного измерения сахара крови, разработанного фирмой Futrex и представленного на официальные испытания в 1995 г.

Похожую историю с разработкой СОС глюкозы пережила и фирма *Biocontrol Technology Inc.* (США). В 1991 г. фирма получила патент на “нетравмирующий прибор для измерения сахара крови с помощью инфракрасного излучения”. В 1993 г. глюкосенсор фирмы и её дочерней компании *Diasense Inc.* успешно прошел медицинские испытания. Исследовательская модель имела размеры $28,75 \times 28,75 \times 17,5$ см³ и массу 5,4 кг. Ожидалась точность от 3 до 5%. Уверенная в успехе, фирма арендовала и оборудовала заводское помещение для изготовления неинвазивных глюкометров. Предполагалось, что в 1994 г. прибор под названием “Diasensor 1000” выйдет на рынок США. Но даже в 1996 г. американская служба FDA не разрешила продажу Diasensor’a в США из-за его неудовлетворительной точности. В 1998 г. фирма Biocontrol получила разрешение на использование знака *CE* на усовершенствованном приборе

Diasensor 1000 TM и тем самым на продажу прибора в Европе в качестве экспериментального (рис. 5). Но европейские диabetологи не рекомендовали прибор своим пациентам. В 2002 г. сообщалось, что прошла испытание следующая модель прибора *Diasensor 2000* по цене \$12000. Тем не менее, и до сих пор продажа прибора в США не разрешена, и в ЕЭС его тоже нельзя приобрести.

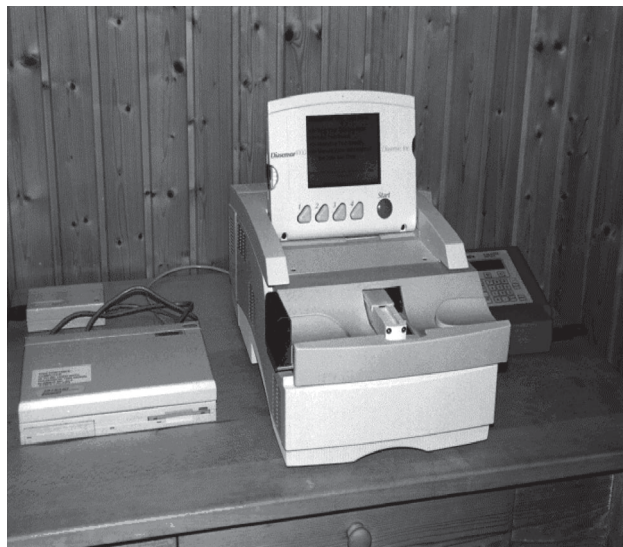


Рис.5. Внешний вид прибора *Diasensor 1000*

Впрочем, разработки СОС глюкозы продолжают. Недавно, например, Государственный оптический институт им. С.И. Вавилова предложил проект, в котором делается ставка на одновременное измерение поляризационных и спектральных изменений света и на имплантацию сенсора под кожу, что позволит обеспечить нужные точность и надежность измерений. В проекте также преследуется цель “создания замкнутой системы контроля сахара в крови, эквивалентной искусственной поджелудочной железе”. Аналогичные идеи лелеют и авторы патента [29].

Рассчитанный на имплантацию (это позволяет избавиться от оптических помех, связанных с прохождением света сквозь кожу) СОС глюкозы разрабатывает американская фирма *Animas Inc.* (<http://www.animascorp.com>), которая надеется на получение разрешения на его продажу уже в текущем году.

Фирмы *Fovioptics Inc.* (Lexington, Kentucky, США: <http://www.fovioptics.com/>; <http://www.3rddimensiondesign.com/vonallmen/companies/Fovioptics.pdf>) и *Visionary Medical*

Products Corporation (Reno, Nevada: <http://www.vmpc.com>) разрабатывают неинвазивные СОС глюкозы, используя “естественное окно доступа к крови” — человеческий глаз. Речь идет об измерении и запатентованных методах анализа света, отраженного от богатой на кровеносные сосуды сетчатки глаза.

Авторы работ [30, 31] надеются достичь успеха, используя “дифференциальные” спектры поглощения БИК света. Чтобы получить такой спектр, надо из спектра поглощения (пропускания) раствора вычесть спектр чистой воды или раствора с меньшей концентрацией аналита. Для быстрого получения спектра используют перенастраиваемый акустооптический осцилляционный фильтр. J.T.Olesberg из университета штата Айова надеется достичь успеха, работая в диапазоне длин волн от 2 до 2,5 мкм, где имеется три характерных пика поглощения глюкозы, используя дифференциальные спектры и специальные алгоритмы для выделения вклада в эти спектры именно молекул глюкозы [32]. Хотя вода в этом “окне” уже довольно сильно поглощает свет (слой воды толщиной 1 мм ослабляет свет в 40-50 раз), разработчики намерены преодолеть это препятствие, воспользовавшись новым БИК полупроводниковым лазером, разработанным в ФРГ (<http://www.iaf.fraunhofer.de>).

Фирма *International Diagnostic Technologies Inc.* (США) разрабатывает неинвазивный БИК сенсор “*Photonic Molecular Probe™*”, возлагая надежды на использование специального многочастотного светового зонда и новейшего метода обработки полученных спектров на основе Байесовской статистики (<http://www.idtscience.com/>).

Прочие оптические глюкосенсоры

Альтернативным БИК спектроскопии оптическим методом является Рамановская спектроскопия (комбинационное рассеяние света). Если монохроматический свет рассеивается средой (в данном случае растворами глюкозы в крови и в других жидкостях биоткани), то, взаимодействуя с молекулами, он может возбуждать колебательные или вращательные движения групп их атомов, из-за чего в рассеянном свете появляются спектральные компоненты с характерным изменением частоты.

Молекулы глюкозы тоже могут вызвать характерные изменения частоты рассеянного света. Интенсивность соответствующих спектральных компонент прямо зависит от концентрации молекул глюкозы. Длину волны возбуждающего света можно выбрать в спектральной области наибольшей прозрачности биоткани (800 — 1000 нм), что позволит зондировать достаточно глубокие слои тела (до 5-10 мм). К сожалению, из-за незначительной вероятности комбинационного рассеяния и из-за малой концентрации молекул глюкозы относительная интенсивность даже так называемых “стоксовых” спектральных компонент комбинационного рассеяния оказывается очень маленькой. Это значительно затрудняет измерение. Скорей всего, именно из-за этого в данном направлении работают лишь отдельные фирмы, среди которых можно назвать *LighTouch Medical Inc.* (США, <http://www.lighttouchmedical.com>).

В работе [33] было показано, что и обычное (“Релеевское”) рассеяние света биотканью несколько зависит от концентрации глюкозы в ней. Результаты измерений на животе диабетиков хорошо коррелировали с уровнем КГК. Тем не менее дальнейшие сведения о разработке такого подхода отсутствуют. Скорей всего, он не перспективен, поскольку влияние на обычное рассеяние света не является специфическим для глюкозы. Такое же влияние оказывают и многие другие компоненты живой ткани (жиры, белки, и т.п.). Тем не менее, фирма *GlucoLight Corporation* (США) запатентовала и разрабатывает монитор КГК, действие которого по её заявлению базируется на технологии оптической низкокогерентной томографии с использованием “микрорассеяния” (http://mjschurman.web.aplus.net/Gluco_home.htm).

Фирма *Infratec Inc.* (США) разрабатывает СОС, в котором для измерений используется не внешний свет, а собственное инфракрасное тепловое излучение биологической ткани. В области длин волн от 8 до 14 мкм выявлены характерные полосы теплового излучения глюкозы при 9,6 мкм и 10,9 мкм [34]. Используя методы и достижения термоэмиссионной спектроскопии [35] и современные возможности микроминиатюризации, разработчикам удалось вместить чувствительную часть прибора в небольшие габариты. Ее вставляют па-

циенту в слуховой канал уха и измеряют тепловое излучение от барабанной перепонки, которая давно считается одной из наиболее термостабильных частей человеческого тела. Предварительные медицинские испытания показали, что прибор может измерять КГК в диапазоне от 30 до 300 мг% с относительной погрешностью около 12%, причём 90% измерений лежат в границах относительной погрешности $\pm 10\%$.

Изучение и анализ указанных выше оптических методов измерения КГК показывают, что почти все они до сих пор недостаточно учитывали одно важное обстоятельство, а именно то, что результат измерений зависит не только от концентрации глюкозы в крови, но от общего количества молекул глюкозы, которые находятся во всём зондируемом объёме биологической ткани. Предполагая, что оно пропорционально КГК, разработчики оставляли нерешённой задачу, как корректно пересчитать результаты измерения именно в КГК. Ведь кровенаполнение биологической ткани в разных участках тела разное и даже в одном и том же участке не является постоянным, а может существенным образом изменяться в зависимости от функционального состояния организма и от внешних условий [36]. Кроме того, некоторое количество глюкозы находится и вне кровеносного русла. Представим себе, что КГК не изменяется, а меняется лишь кровенаполнение ткани или концентрация глюкозы в клетках или в межклеточной тканевой жидкости. Тогда и результат измерения будет уже иным, а интерпретировать его как изменение КГК никак нельзя. Не исключено, что именно с этим связана значительная часть неудач на этапе массовых официальных испытаний неинвазивных оптических сенсоров глюкозы. На это обстоятельство уже обращали внимание авторы работы [10], тем не менее надлежащих выводов до сих пор не сделано. Решение задачи о корректном пересчете результатов измерений в КГК может придать разработкам оптических сенсоров глюкозы “второе дыхание”.

Это замечание не касается лишь оптических сенсоров, которые имплантируют под кожу и в которых измерение проводится непосредственно на кровеносном сосуде. Но такие сенсоры трудно отнести к “неинвазивным”. Не касается оно и оригинального опти-

ческого метода [37], в основу которого положена инфракрасная спектроскопия, но не для измерения КГК, а для выявления и измерения концентрации в коже пациента так называемых “сахаросодержащих” протеинов, которые на протяжении многих недель откладываются в коже больных диабетом. Датчик как стетоскоп приставляется к коже, результаты измерений автоматически обсчитываются и выводятся на дисплей как среднее значение КГК за последние 2 месяца. Этот показатель является интегральным, как и хорошо уже известный тест на гликогемоглобин крови. Но измерения здесь производятся неинвазивно и позволяют уже на ранних стадиях выявить диабет и контролировать долговременную эффективность его лечения. Тем не менее, для текущего регулирования КГК этот метод, конечно, не подходит.

4. Неинвазивные глюкосенсоры с экстракцией тканевой жидкости

В 90-х г.г. прошлого века была установлена неплохая корреляция между концентрациями глюкозы в крови и в интерстициальной тканевой жидкости. С тех пор много разработок было направлено на использование упрощённого доступа к этой жидкости.

Для приведения датчика в контакт с тканевой жидкостью имеются разные возможности:

- эту жидкость надо как-то вытянуть из-под кожи либо
- каким-то образом ввести чувствительную часть датчика под кожу или
- воспользоваться естественными путями выхода этой жидкости наружу.

Второй из перечисленных способов называют “малоинвазивным”, и его мы рассмотрим позже.

Одним из распространённых методов “вытягивания” тканевой жидкости наружу является обратный ионтофорез. Пропускание сквозь кожу и биологическую ткань под ней слабого электрического тока сопровождается выходом ионов (в основном Na^+) на поверхность кожи к катоду. Имея гидратную оболочку, ионы выносят с собой небольшое количество тканевой жидкости вместе с растворённой в ней глюкозой.

Опираясь на эту технологию, фирма *Fa. Cygnus Inc.* (США, <http://www.glucowatch.com/>)

и <http://www.cygn.com/>) в 2002 г. выпустила на рынок США и Великобритании уже второе поколение приборов под названием GlucoWatch®G2 Biographer. Прибор носят как наручные часы (рис. 6) сменной сенсорной частью (“AutoSensor”) к телу. Поскольку жидкость экстрагируется из-под кожи медленно, измерения выполняются не чаще, чем через 10 с. Результаты выводятся на дисплей, где стрелкой указывается тенденция изменений, а также выдаётся предупреждение об угрозе гипо- или гипергликемии. Тем не менее, из-за инерционности метода, случаи быстрых изменений уровня КГК не отслеживаются. Концентрация глюкозы в экстрагированной тканевой жидкости измеряется амперометрически с помощью ферментного электрода большой площади [38]. Продолжительность непрерывной работы “AutoSensor” составляет 12-13 часов, а потом его надо заменить на новый. Применен-

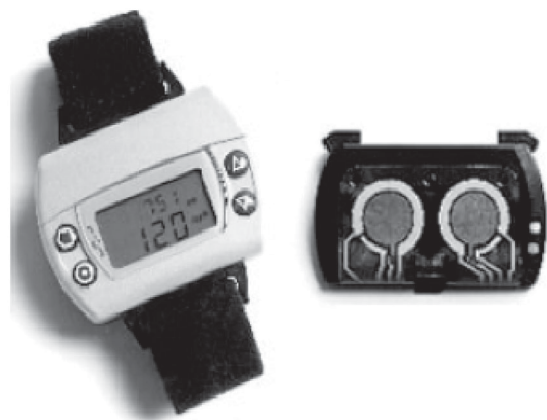


Рис. 6. Внешний вид глюкосенса GlucoWatch®-Biographer и его сенсорного блока

ние прибора разрешено только вместе с независимым аттестованным глюкометром, так как при каждой замене сенсора через 2-3 часа после включения его надо калибровать, чтобы учесть индивидуальные отклонения проницаемости и электропроводности кожи и соотношение концентраций глюкозы в крови и в тканевой жидкости. Тем не менее, по сравнению с глюкометрами, для которых человеку надо отбирать пробы крови 4-8 раз в сутки, это уже значительный шаг вперед. Частота забора капельки крови для контроля и калибровки уменьшается до 2 раз в сутки. А далее изменения КГК отслеживаются уже неинвазивно и значительно детальнее, что позволяет лучше регулировать КГК и своевременно реагиро-

вать на её значительные изменения (в том числе и ночью во время сна). При быстром изменении температуры тела или электропроводности кожи (напр., из-за потения) показаниям прибора нельзя целиком доверять. У многих пациентов при непрерывном пользовании прибором наблюдается раздражение кожи слабым электрическим током.

Иной способ экстракции тканевой жидкости предложен фирмами США *Sontra Medical Inc.* (<http://www.sontra.com/new/applications.html>), *Fa. Spectrx* и *Abbott Laboratories*. Во внешнем слое кожи с помощью лазера раз или дважды в сутки безболезненно прожигают невидимые невооруженным глазом отверстия микронных размеров, сквозь которые тканевая жидкость сама вытекает или высасывается наружу. Хотя этот процесс не является, строго говоря, неинвазивным, тем не менее, по словам разработчиков, многими пациентами он переносится легче, нежели ионтофорез. Экстракция тканевой жидкости происходит быстрее, и концентрацию глюкозы можно измерять чаще. Повторную калибровку прибора нужно производить значительно реже — раз в три дня (<http://www.spectrx.com/>).

Сотрудниками *НИИ физико-химической медицины* (Москва) [39] установлено, что содержание глюкозы в поте, который выделяется через кожу естественным путем, также неплохо коррелирует с КГК. Стимулировать потовыделение предлагается с помощью прибора “Браслет-1”, который локально нагревает кожу до 45°C и одновременно путем электрофореза вводит в кожу соответствующее вещество-стимулятор потовыделения. За несколько минут таким образом можно получить 5-20 мкл пота, в котором затем определяется концентрация глюкозы [40-42]. Этот подход перспективен для быстрого безболезненного выявления потенциальных диабетиков при профилактических осмотрах и для периодического контроля КГК у больных. Но для создания портативной системы оперативного автоматического регулирования КГК он подходит мало.

Разновидностями тканевой жидкости являются жидкости глаза. Пользуясь этим, научные сотрудники Питсбургского университета (США) разработали пластиковый глюкосенсор, который нужно носить как контактную линзу в глазу. Сенсор изменяет свою окраску в

зависимости от концентрации сахара в окружающей глазной жидкости (<http://www.medezone.de/powerslave/365/a43829>). Чтобы оценить уровень глюкозы, пациенту достаточно посмотреть на сенсор в зеркало и сравнить его окраску с цветной шкалой. Окраска меняется от красной (угрожающе низкая концентрация глюкозы) через зелёную (нормальная концентрация) к фиолетовой (угрожающе высокая концентрация). Сейчас учёные определяют возможное число различаемых градаций окраски и надеются, что оно будет соответствовать числу градаций, различаемых при обычном определении сахара с использованием капли крови.

Подобную идею разрабатывают и в *Center for Fluorescence Spectroscopy* в университете Мериленд (США). На периферию контактной линзы наносят вещество, которое, взаимодействуя с глюкозой, становится способным флуоресцировать. Если посветить на него синим светом, то по интенсивности флуоресценции периферийной части контактной линзы можно судить о КГК пациента (<http://www.medline.ru>).

5. Мини-инвазивные сенсоры глюкозы

К “мини-инвазивным” относят глюкосенсоры, которые применяют тонкий ферментный электрод, вводимый под кожу, или используют технику микродиализа.

Поверхность ферментного электрода покрыта глюкозооксидой. Электрод вводят под кожу на глубину 4-6 мм. Хотя его и стараются сделать максимально биосовместимым, живая человеческая ткань реагирует на него как на инородное тело, постепенно обволакивая защитными веществами, из-за чего чувствительность сенсора снижается, так что спустя некоторое время становится необходимой повторная калибровка по капле крови [43].

На этом принципе базируется работа первого коммерческого прибора CGMS® фирмы *Fa. MedtronicMiniMed* (<http://www.minimed.de/>). Измерения в нём выполняются каждые 10 с, а каждые 5 мин. запоминается среднее значение концентрации глюкозы за последнюю 5-минутку. За сутки вычисляются и запоминаются 288 средних значений. Диапазон измерения — от 40 до 400 мг%. Накопленные данные по инфракрасному каналу связи передаются на ПК,

в котором с помощью программы, приложенной к прибору, анализируются и выводятся на экран в виде графика. Данные о таких текущих событиях как приём пищи, инъекции инсулина, занятие спортом, ощущение гипогликемии и т.п. можно вводить в глюкомонитор. Тогда они отмечаются на графике специальными символами, и оценивается их влияние. Анализ глюкодинамики (хода изменений уровня глюкозы) выполняется ретроспективно. Система является портативной и в повседневных условиях практически не обременяет пациентов. Из-за ослабления чувствительности с течением времени как минимум трижды в день надо калибровать прибор посредством параллельного измерения уровня глюкозы по капле крови. Допустимая продолжительность измерений — до 72 часов.

Подобный глюкосенсор под названием “FreeStyle Navigator™” разрабатывает фирма *TheraSense Inc.* (США, <http://www.mendosa.com>). Электрод здесь приблизительно в 10 раз меньше, чем в CGMS®, и поэтому его введение под кожу почти безболезненно. На тело крепится лишь чувствительная часть прибора. Данные из нее телеметрически передаются в основной блок прибора, который может находиться в сумке, кармане, под подушкой, и т.п.. Прибор может автоматически предупреждать о приближении гипо- или гипергликемии.

Фирма *Fa. MedtronicMiniMed* сообщила о разработке имплантируемого ферментного электрода Longterm Sensor System LTSS02, который размещается в верхней поллой вены и может непрерывно измерять КГК на протяжении месяцев.

При применении технологии микродиализа с помощью иглы под кожу вводят тонкую трубочку (катетер) для диализа. Эта процедура болезненнее, чем введение микроэлектрода. Сквозь катетер все время прокачивается очищенная от глюкозы жидкость. Градиент (разность) концентраций служит причиной диффузии глюкозы из тканевой жидкости в прокачиваемую. Последняя, обогащенная глюкозой, перекачивается к расположенному извне тела глюкосенсору, в котором концентрация глюкозы измеряется. Преимуществом такой технологии является лучшая долговременная стабильность, отсутствие значительного дрейфа чувствительности, благодаря

чему калибровку системы можно проводить значительно реже. Но из-за потребности в портативном насосе сенсор получается более дорогим и громоздким, чем электродный, что несколько обременяет пациента при повседневном ношении.

Технология микродиализа применена в системе “GlucoDay®-System” фирмы *Menarini Inc.* Измерение в диапазоне от 20 до 600 мг% выполняется каждую секунду, среднее значение вычисляется и запоминается каждые 3 мин. Продолжительность непрерывного измерения составляет 48 ч и ограничивается ёмкостью батареи питания. За все это время требуется лишь одна калибровка. Собранные данные можно телеметрически передавать в ПК.

В системе “GlucOnline™-System” фирмы *Disetronic Inc.* (<http://www.disetronic.com>), которая тоже применяет технологию микродиализа, измеряется вязкость прокачиваемой жидкости, которая зависит от концентрации глюкозы. Дальнейшее усовершенствование технологии микродиализа обещает продлить время непрерывного мониторинга КГК таким способом до 4-8 суток.

Хотя описанные технологии измерения КГК опосредованно через тканевую жидкость и стали значительным шагом вперед, позволили обнаружить скрытые эпизоды гипер- и гипогликемии, значительно лучше отслеживать и диагностировать протекание диабета и точнее определять оптимальную технологию лечения, они все же мало пригодны для создания портативной автоматической системы искусственного регулирования КГК из-за двух существенных обстоятельств. Они, во-первых, требуют периодической, довольно частой (от нескольких часов до нескольких дней) замены и повторной калибровки чувствительной части. И, во-вторых, при быстром изменении КГК новая концентрация глюкозы в тканевой жидкости устанавливается лишь спустя некоторое время (в лучшем случае — за минуты, в поте и в жидкостях глаза — запаздывание значительно больше), так как это является результатом взаимодействия многих процессов доставки глюкозы с кровью и ее утилизации в клетках. При использовании технологии микродиализа должно установиться ещё и новое равновесие между концентрациями глюкозы в тканевой и в прокачиваемой жидкости. Поэтому быстрые изменения концентрации глю-

козы, например, в рамках эпизода гипогликемии, могут обнаруживаться слишком поздно. И регулирование КГК будет осуществляться с весьма большим, иногда опасным запаздыванием.

Следует отметить, что и глюкометры, которые измеряют содержимое глюкозы в интерстициальных тканевых жидкостях, тоже дают результаты, зависящие от кровенаполнения окружающей живой ткани. Дело в том, что концентрации глюкозы в указанных жидкостях и в крови разные. Поэтому при изменении кровенаполнения ткани равновесие может смещаться, а от этого изменяется и соотношение между указанными концентрациями. К сожалению, этот факт сейчас замалчивается и не исследуется, и степень его влияния пока неизвестна.

6. Неинвазивные глюкосенсоры других типов

Другими возможными вариантами измерения КГК являются импедансная, фотоакустическая и магниторезонансная спектроскопия.

Технология импедансной спектроскопии основана на том, что изменения концентрации глюкозы в крови и в тканевой жидкости приводят к изменению электрической поляризации клеточных мембран и электропроводности кожи. И хотя указанные свойства зависят также от многих других факторов, фирме *Pendragon Medical AG* (Швейцария, <http://www.pendragonmedical.com/>) удалось разработать на этом принципе прибор “Zucker-Uhr Pendra®”. Подобно прибору “Glucowatch” его носят как наручные часы. Он каждую минуту измеряет импеданс биоткани на разных частотах (в том числе и в радиодиапазоне) и по этим данным вычисляет КГК. Полученное значение и тенденцию изменения можно сразу видеть на индикаторе “часов” и можно передать для детального анализа в ПК. Эта система впервые разрешила проводить непрерывный мониторинг глюкозы на протяжении недель или месяцев. Недостатком является необходимость обременительной калибровки для каждого пациента посредством сопоставления с данными, полученными путем анализа крови каждые 2 дня. Из-за ряда технических трудностей этим прибором могут пользоваться лишь около 70% пациентов. У других значение импеданса

биологической ткани лежит вне допустимого диапазона.

Неинвазивный измеритель глюкозы на похожем принципе с использованием радиочастотного диапазона разрабатывает и фирма *Diabetex International Corp.* (США, <http://www.diabetexintl.com>).

Технология фотоакустической спектроскопии состоит в том, что поверхность тела облучают импульсами света нескольких выбранных длин волн. Взаимодействие с тканью, в частности с молекулами глюкозы, приводит к нагреванию и расширению, а они — к появлению и излучению характерных акустических волн. Последние воспринимаются на поверхности кожи мини-микрофонами. Компьютер выделяет звуковой спектр, типичный для глюкозы, и рассчитывает по его интенсивности концентрацию глюкозы [44-46].

Магниторезонансную спектроскопию (тоже радиочастотную с использованием явления электронного парамагнитного резонанса) пытаются использовать в своем проекте по созданию неинвазивного монитора глюкозы “Home Diagnostic Center” американская фирма *Magnetic Diagnostics Inc.* (США, <http://www.mdihome.com/>). Она ожидает, что этот метод позволит измерять концентрацию в биоткани также и других жизненно важных метаболитов.

Заметим, что во всех трех вышеуказанных методах, как и в оптических методах, определяют количество молекул глюкозы во всём исследуемом объёме биологической ткани, но пока что тоже не решают задачу, как корректно пересчитать результаты этих измерений в КГК. И с этим у разработчиков могут быть связаны такие же значительные проблемы при массовых испытаниях, как это было с неинвазивными оптическими сенсорами глюкозы.

Интересный способ определения КГК задумали и разрабатывают в японской фирме *Hitachi Ltd.* (<http://www.hitachi.com/>). Он базируется на том обстоятельстве, что основное количество тепловой энергии в человеческом теле выделяется именно при окислении глюкозы в биологических тканях. Поэтому, измеряя объёмный поток крови через некоторый участок тела, количество кислорода, которое кровь поставляет в неё, и скорость выделения тепла, можно приблизительно рассчитать количество “сожжённой” в теле глюкозы и даль-

ше вычислить КГК. Тем не менее все указанные измерения, в особенности измерения скорости выделения тепла, выполнить непросто. И к тому же глюкоза не только приносится с кровью, она присутствует и в тканевой жидкости, и в самих клетках. В зависимости от условий функционирования соответствующего органа эта глюкоза тоже может “сжигаться” или наоборот пополняться. И с этим могут быть связаны значительные методические погрешности.

Как-то забывают о том, что в человеческом теле имеются естественные клетки-сенсоры КГК — в печени, в поджелудочной железе, в центральной нервной системе и т.д. Однако нам не встретились публикации, которые бы объяснили, можно ли получать информацию о КГК непосредственно от этих естественных биосенсоров. Это могло бы стать привлекательной альтернативой.

Мы не останавливаемся на таких разработках, как прибор *Sleep Sentry* компании *Diabetes Sentry Products* (США, www.sleepsentry.com), который предупреждает об опасности гипогликемии при снижении температуры тела и одновременном появлении пота (это типичные признаки гипогликемии, но и не только её); прогноз КГК по результатам измерения концентраций этанола и ацетона или других веществ в выдыхаемом воздухе и т.п. Не рассматриваем мы здесь и десятки видов широко употребляемых глюкометров, которые нуждаются в заборе крови.

Укажем лишь, что в связи с разнообразием методов и видов глюкометров уже давно встал вопрос о сопоставимости результатов, получаемых различными методами и разными приборами. Решают его сейчас следующим образом. Референтным лабораторным методом считают гексокиназный [47], но он требует дорогих реактивов, ферментов и коферментов. Более доступен глюкозооксидазный метод, который тоже считается достаточно надёжным аналитическим методом. Согласно рекомендациям американской ассоциации диабетологов глюкометры, в которых отклонение результатов от лабораторных данных не превышает $\pm 10\%$ во всем диапазоне измерений, считаются достаточно точными. Допустимыми считаются отклонения до $\pm 15\%$. Глюкометрам с большими отклонениями не выдают разрешение на применение. Чтобы глюкомет-

ру можно было доверять в определении угрозы гипогликемии, отклонение его показаний от лабораторных анализов не должно превышать $\pm 0,3-0,4$ ммоль/л (6-7 мг%).

Как видим, разработками глюкосенсоров, в том числе неинвазивных, сейчас занимаются много десятков фирм и научно-исследовательских организаций, в особенности в США, где работы в этом направлении пользуются государственной поддержкой, вниманием печати и всей общественности. Можно сказать, что над этой проблемой сейчас работает коллективный разум всего человечества. Проблема эта непростая, но она будет решена.

Заключение

В заключение кратко сформулируем основные положения статьи.

Создание портативных систем непрерывного мониторинга и искусственного регулирования концентрации глюкозы в крови является комплексной медико-кибернетической проблемой.

Современные микропроцессоры вполне обеспечивают все потребности в обработке соответствующей информации.

Существуют пути создания малогабаритных средств влияния на уровень глюкозы в крови, наиболее рациональными из которых представляются автоматические системы микроинъекций типа MIP 2007.

Интенсивно разрабатываются неинвазивные, в том числе непрерывно действующие сенсоры концентрации глюкозы в крови.

Неудачи с созданием неинвазивных оптоэлектронных глюкосенсоров не в последнюю очередь связаны с естественными физиологическими изменениями кровенаполнения биологических тканей и нерешённостью задачи корректного пересчета результатов измерений в КГК.

Нынешний уровень техники уже обеспечивает необходимые предпосылки для создания необременительной портативной системы искусственного регулирования концентрации глюкозы в крови.

Литература

1. Астахов Ю.С., Благосклонная Я.В., Панов А.В. и др., Поздние осложнения сахарного диабета 2-го типа. — СПб. — 1999.
2. Davidson M.B. Diabetes Mellitus — Diagnosis and Treatment, 3-rd Edition. — New York: Churchill Livingstone, 1991.
3. US National Institutes of Health. — Web site: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control>.
4. Auxter S. Disease Management Models of Diabetes Take Root // Clinical Chemistry News. — 1996. — November 5 and 16.
5. Schiwietz J. Має сенс чи ні безперервне вимірювання глюкози? // Diabetesprofi. (Verlag Kirchheim + Co GmbH, 23. Juli 2004). — 2004. — Heft 1.
6. Robert J.J. Continuous monitoring of blood glucose // Horm. Res. — 2002. — 57 Suppl 1: 81–4.
7. Cole G.L., Fox M.D., Northrop R.B. IEEE Trans. Biomed. Eng. — 1992. — v.39. — P. 752-756.
8. Heise H.M., Marbach M.R., Koschinsky Th., Gries F.A. Noninvasive blood glucose sensors based on near-infrared spectroscopy // Artific. Organs. — 1994. — No.18. — P. 439-477.
9. Klonoff D.C. Non-invasive blood glucose monitoring // Diabetes Care. — 1997. — Vol.20. — P. 433–437.
10. Roger J. McNichols, Gerard L. Cote'. Optical glucose sensing in biological fluids: an overview // Journal of Biomedical Optics. — 2000. — Vol.5(1). — P. 5-16.
11. Koshinsky T., Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects // Diabete Metab. Res. Rev. — 2001. — Vol.17. — P. 113–123.
12. Waynant R. W., Chenault V. M. Overview of Non-Invasive Fluid Glucose Measurement Using Optical Techniques to Maintain Glucose Control in Diabetes Mellitus. — Food and Drug Administration; Center for Devices and Radiological Health; Office of Science and Technology and Office of Device Evaluation. — 2000.
13. Волкова Е.В. Поляризационные измерения. — М.: Изд. стандартов, 1974.
14. Chuvashov V. D. New methods and facilities for polarization refractometry // J. Opt. Technol. — 1997. — Vol. 64, No.3. — P. 179-181.
15. Cameron B.D., Corde H., Cote G.L. Development of an Optical Polarimeter for in vivo Glucose Monitoring // Part 2 of the SPIE Conference on Optical Diagnostics of Biological Fluids San.Jose, California, January 1999.
16. Zirk K., Potzschke H., Barnicol W.K.R. A Miniatu-risable High Sensitive Polarimeter as Detector of an Implantable Glucose Probe // Biomedizinische Technik. — 2001. — Bd. 46, No.6, No.10.
17. Masayuki Yokota, Yuji Sato, Ichirou Yamagucki, Takeshi Kenmochi and Toshihiko Yoshino. A compact polarimetric glucose sensor using a high-performance fibre-optic Faradey rotator. — Institute of Physics Publishing // Meas. Sci. Technol. — 2004. — Vol. 15. — P. 143-147.

18. Патенты США №№ 4169676, 4350163, 4427889, 4586513, 4655225, 4498774, 5398681, 5448992, 6188477, 6438397; патенты РФ №№ 2088896, 2112937; международная патентная заявка (PCT) WO 89/11825 и др.
19. Omar S. Khalil. Spectroscopic and clinical Aspects of Noninvasive Glucose Measurements // *Clinical Chemistry*. — 1999. — Vol.45(2). — P. 165-177.
20. Jagemann K. — U., Fischbacher C., Danzer K. et al. Application of Near-Infrared Spectroscopy for Non-Invasive Determination of Blood/Tissue Glucose Using Neural Networks // *Zeitschrift fur Physikalische Chemie*. — 1995. — Bd.191. — S. 179-190.
21. Marbach R., Koschinsky Th., Gries F.A., Heise H.M. Non-invasive Blood Glucose Assay by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy of the Human Inner Lip // *Appl. Spect.* — 1993. — Vol. 47(7). — P. 875-881.
22. Heise H.M., Marbach R., Janatsch G., Kruse-Jarres J.D.. Determination of Glucose in Whole Blood Attenuated Total Reflection Infrared Spectroscopy // *Anal. Chem.* — 1989. — Vol. 61. — P. 2009-2015.
23. Kajiwaru K., Uemura T., Kishikawa H. et al. Non-invasive Measurement of Blood Glucose Concentrations by Analyzing Fourier Transform Infrared Absorbance Spectra Through Oral Mucosa // *Med. & Biol. Eng. Comput.* — 1993. — Vol.31. — P. 17-22.
24. Vonach R, Buschmann J, Falkowski R. et al. Application of mid-infrared transmission spectrometry to the direct determination of glucose in whole blood // *Applied Spectroscopy*. — 1998. — Vol.52. — P. 820-822.
25. Патенты США №№ 4169676, 4655255, 4975581, 5028787, 5077476, 5086229, 5009230, 5115133, 5178142, 5179951, 5209231, 5267152, 5313941, 5361758, 5424545, 5433197, 5636633, 5655530, 5703364, 5710630, 5743262, 5750994, 5782755, 5830112, 5974337, 6016435, 6026314, 6031233, 6061582, 6064898, 6097975; патентные заявки США №№ 20020151773, 20020123677, 20030023152, 20030023152, 20040162470, 20040181132, 20040225206; международная заявка WO 99/43255; европейский патент № 0 160 768 A1; швейцарский патент № 612271, патент ФРГ 19629342 A1, патенты Украины № 71398 А, 71810 А и др.
26. Войтович І.Д., Корсунський В.М., Мерзвинський А.А., Русанов А.Г. Неінвазійний гемоглобінометр і його застосування для вимірювання кровонаповнення живої тканини та дослідження стану мікроциркуляторного русла крові // Доклад на конференції “Дослідження у галузі сенсорних систем та технологій” 2-3 февраля 2005 г. — Национальная академия наук Украины, Тезисы докладов. — К.: НАН України. — 2005, с.57.
27. Rosenthal R.D., Lynn N.P. Investigation of Non-Invasive Measurement of Blood Glucose (Presentation to Int. Diabet Fed. Congress). — Washington, 1991.
28. Rosenthal R.D. Method, apparatus for near-infrared quantitative analysis. — US Patent 5,703,364. — 1997.
29. Zirk K., Barnikol W. Device for combined and simultaneous use of several measuring methods for analyzing components of a liquid mixture of several substances. — Pat. WO 02/01202 A1 of 3 Jan. 2002.
30. Аристархов В. М., Балаховский И. С. Влияние глюкозы на инфракрасный спектр воды (к вопросу о бескровном определении глюкозы в крови методом фотометрии тканей) // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1998. — №4. — С.18-22.
31. Miki, Keizaburo; Amano, Toshio; Hoshina, Sadayori. Spectrophotometric blood glucose determination apparatus and determination method thereof. — United States Patent Application №20020123677. — 2002.
32. Olesberg J.T. Noninvasive Blood Glucose Monitoring in the 2.0 — 2.5 mm Wavelength Range. (Department of Chemistry and the Optical Science and Technology Center). — The University of Iowa, 2004.
33. Bruulsema J.T., Essenpreis M., Heinemann L. et al. Detection of Changes in Blood Glucose Concentration in-vivo with Spatially Resolved Diffuse Reflectance // *OSA Conf. On Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnostics*. — 1996.
34. Carl D. Malchoff, Kamal Shoukri, Julian I. Landau and Janusz M. Buchert. A Novel Noninvasive Blood Glucose Monitor // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol.25. — P. 2268-2275.
35. DeBlase F.J., Compton S. Infrared emission spectroscopy: a theoretical and experimental review // *Applied Spectroscopy*. — 1991. — Vol.45. — P. 611-618.
36. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1984. — 432 с.
37. Entwicklung einer nicht-invasiven Diagnosemethode zur Diabetes-Früherkennung mittels Nah-Infrarot-Spektrometrie // *Gemeinsames Projekt des Dortmunder Institut für Spektrochemie und Angewandte Spektroskopie (ISAS), der Dermatologische Universitätsklinik der RUB im St. Josef-Hospital und der FH Iserlohn*. — E-Mail: heise@isas-dortmund.de.
38. Pitzer K.R., Desai S., Dunn T. et al. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer // *Diabetes Care*. — 2001. — May 24(5). — P. 881-885.
39. Лопухин Ю.М., Моренкова С.А., Парфе-

- нов А.С. и др. Неинвазивная экспресс-диагностика диабета. — Web site: <http://www.mednet.com/putevod/invmethod/s45.htm>.
40. Браслет для диабетика. // Наука и Жизнь. — 2001. — Т.11.
41. Терехина Н. А., Ненашева О. Ю. Хемилюминесцентный анализ биологических жидкостей больных сахарным диабетом // Клинич. лаб. диагн. — 2004. — №11. — С.38.
42. Храмов В. А., Папичева В. В. Простой способ определения глюкозы в кожных экскретах человека // Клинич. лаб. диагн. — 2000. — №7. — С.14.
43. J. Jaremko, O. Rorstad. Advances Toward the Implantable Artificial Pancreas for Treatment of Diabetes // Diabetes Care. — 1998. — Vol.21, No.3. — P. 444-450.
44. Christison G.B., MacKenzie H.A. Laser Photoacoustic Determination of Physiological Glucose Concentration in Human Whole Blood // Med. & Biol. Eng. Comput. — 1993. — Vol.31. — P. 284-290.
45. Quan K.M., Christison G.B., MacKenzie H.A., Hodgson P. Glucose Determination by a Pulsed Photoacoustic Technique: An Experimental Study Using a Gelatin- based Tissue Phantom // Phys. Med. & Biol. — 1993. — Vol. 38. — P. 1911-1922.
46. Duncan A., Hannigan J., Freeborn S.S. et al. A Portable Non-Invasive Blood Glucose Monitor // 8th Int. Conf. Solid State Sensors and Actuators and Eurosensors IX. — Stockholm, Sweden. — 1995. — P. 455-458.
47. Эмануэль Ю.В., Карягина И.Ю. Лабораторные технологии диагностики и мониторинга сахарного диабета // Клинич. лаб. диагн. — 2002. — №5. — С.25-32.