

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра медицинской физики

**Измерение фотоакустического сигнала крови и  
определение метаболитов в крови.**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента 2 курса 2221 группы

направления 03.04.02 «Медицинская физика»

Институт физики

Асиеду Да-Коста Абоагье

Научный руководитель

доцент, к.ф.-м.н.

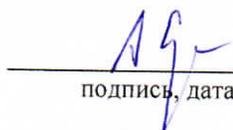


подпись, дата

Д.Н. Браташов

Зав. кафедрой медицинской физики

д.ф.-м.н., профессор



подпись, дата

21.06.24

А.В. Скрипаль

Саратов 2024 г.

## **Оглавление**

Введение.....	3
1.1. Вступление.....	3
1.2. Актуальность.....	3
1.3. Цель работы.....	5
Основное содержание работы.....	6
Заключение.....	12
Список литературы.....	13

## **1. Введение**

### **1.1. Вступление**

Мониторинг уровня глюкозы в крови имеет решающее значение для лечения диабета. Традиционные методы являются инвазивными и неудобными, поскольку требуют взятия проб крови. Недавно появились малоинвазивные непрерывные мониторы уровня глюкозы, которые облегчили людям с диабетом постоянное отслеживание уровня глюкозы в крови [1]. Однако создание надежного и точного метода неинвазивного мониторинга по-прежнему является сложной задачей. В этом обзоре рассматриваются последние достижения в области неинвазивных технологий определения уровня глюкозы, обсуждаются общие проблемы, с которыми сталкиваются эти системы, и дается представление о текущих и будущих решениях.

### **1.2. Актуальность**

Сахарный диабет является глобальной проблемой здравоохранения, от которой страдают, по оценкам, 537 миллионов взрослых во всем мире, причем значительная часть этого населения проживает в России. Только в России около 8,5 миллионов взрослых страдают сахарным диабетом, что свидетельствует о серьезности этого заболевания в стране[2]. Диабет характеризуется аномальным уровнем инсулина, что приводит к неконтролируемым колебаниям уровня глюкозы в крови. Если уровень глюкозы в крови не поддерживается в пределах нормы, это может привести к серьезным осложнениям, таким как болезни сердца, почек и инсульт из-за повреждения кровеносных сосудов и органов. Поэтому людям с сахарным диабетом (СД) крайне важно постоянно контролировать уровень глюкозы в крови и управлять им.

В России все большее распространение среди людей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) получают мониторы уровня глюкозы непрерывного действия (CGM). Системы CGM работают путем введения гибкой микроиглы под кожу для измерения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости (ИЖЖ). Исследования показали сильную корреляцию между уровнем глюкозы ISF и уровнем глюкозы в крови, что делает CGMs эффективным инструментом для контроля уровня глюкозы у людей с СД1. В то время как компьютерная томография уменьшает необходимость в частых уколах пальцев, введение микроиглы все еще может вызывать дискомфорт и риск инфицирования, что подчеркивает необходимость в неинвазивных решениях для мониторинга уровня глюкозы.

Неинвазивное определение уровня глюкозы было предметом исследований на протяжении десятилетий. Оценка этих методов в реальных условиях с участием реальных пользователей, особенно инвалидов, имеет решающее значение для развития этих технологий. В данной статье представлен всесторонний обзор последних достижений в области неинвазивных технологий определения уровня глюкозы *in vivo*. Хотя подобные обзоры существуют, в данной статье особое внимание уделяется исследованиям *in vivo*, которые демонстрируют возможность использования этих технологий человеком.

Структура этой статьи следующая: мы начинаем с обзора диабета и контроля уровня глюкозы в крови. Далее мы обсудим различные неинвазивные методы диагностики, классифицированные по способам диагностики. Наконец, мы изучаем разработку методов обработки данных, предназначенных для выделения сигналов крови и определения концентраций различных хромофоров и метаболитов

в крови.

### **1.3. Цель работы**

Целью работы является отработка методики измерения концентрации природных метаболитов-хромофоров с помощью фотоакустического сигнала, измеряемого локально на пальце человека.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи.

- i. Изучить и сделать обзор имеющихся технологий неинвазивного измерения концентрации метаболитов в крови (и других биологических жидкостях) человека.
- ii. Изучить базовые принципы и конструкции фотоакустических приборов для неинвазивных измерений.
- iii. Провести измерения фотоакустических сигналов на здоровом добровольце при различных параметрах лазерного излучения, соответствующих стандартам лазерной безопасности для неинвазивных измерений.
- iv. Разработать методику обработки данных, позволяющих выделить сигнал от крови и определять концентрации различных хромофоров-метаболитов в крови.

## 2. Основное содержание работы.

### 2.1. Теоретическая часть работы

Неинвазивные методы измерения метаболитов включают использование оптических, электромагнитных и акустических методов. Современные разработки охватывают спектроскопические методы, такие как спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона и рамановская спектроскопия, биоимпедансные технологии, а также анализ биомаркеров в выдыхаемом воздухе. Особое внимание уделяется таким метаболитам, как глюкоза и другие, поскольку их концентрация в организме человека тесно связана с состоянием здоровья и развитием многих патологий.

Данный обзор посвящен изучению существующих технологий неинвазивного измерения содержания метаболитов в крови человека и других биологических жидкостях. В нем рассматриваются принципы работы, преимущества и недостатки различных методов. Изучить и сделать обзор имеющихся технологий неинвазивного измерения концентрации метаболитов в крови (и других биологических жидкостях) человека.

В предыдущих исследованиях были предложены различные неинвазивные методы определения уровня глюкозы. Мы разделили эти существующие методы на шесть типов в зависимости от способа определения[3]. В частности, наиболее активно изучались оптические методы. Далее мы разделяем их на два класса: (1) методы прямого зондирования, которые измеряют оптические свойства глюкозы для определения уровня глюкозы, и (2) методы непрямого зондирования, которые обнаруживают изменение свойств тканей и крови для определения уровня глюкозы[4].

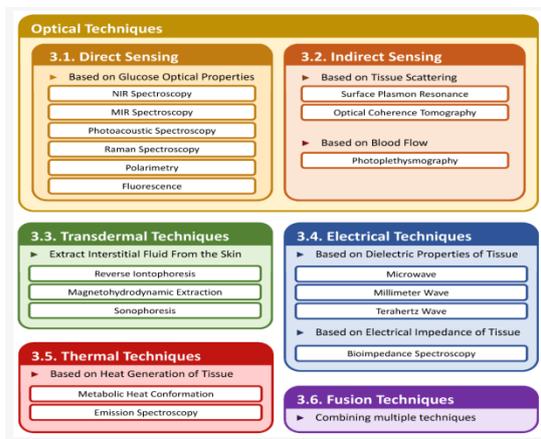


Рисунок 1

Table 4. A summary of the advantages and disadvantages of the types of techniques used for noninvasive glucose sensing.

Types of Techniques	Advantages	Disadvantages
Optical (Direct)	• Good correlation with blood glucose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucose resides in the skin</li> <li>• Light cannot penetrate deeply into the skin</li> <li>• Affected by interfering substances in the skin</li> </ul>
Optical (Indirect)	• Can be measured at the skin surface	• Affected by many physiological and environmental factors
Transdermal	• Easy to analyze after ISF is extracted from skin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low glucose concentration in extracted ISF</li> <li>• Cannot detect rapid changes due to long extraction process</li> <li>• May cause discomfort to the user</li> <li>• Affected by sweating</li> </ul>
Electrical	• Can probe the whole tissue	• Weak correlation with blood glucose
Thermal	• Easy to sense skin temperature	<ul style="list-style-type: none"> <li>• May not work for people without diabetes</li> <li>• Affected by many physiological and environmental factors</li> </ul>
Fusion	• Multiple modalities can complement with each other	• Additional hardware is required

Рисунок 2

Задачей данной части работы было изучить существующие публикации по вопросу и подготовить обзор технологий.

## 2.2. Методика исследования

Фотоакустическая технология - это инновационный метод неинвазивного измерения различных параметров биологических тканей и жидкостей, включая концентрацию метаболитов. Основанный на принципе преобразования световой энергии в акустические сигналы, этот метод сочетает в себе преимущества оптической спектроскопии и ультразвуковой визуализации.

Эта часть обзора посвящена изучению основных принципов и конструкций фотоакустических устройств для неинвазивных измерений.

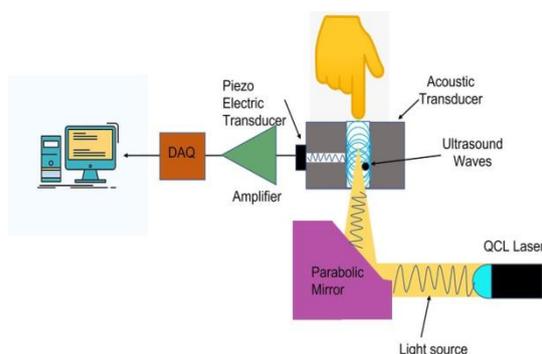


Рисунок 3. Схема фотоакустического спектрометра для измерения концентрации метаболитов

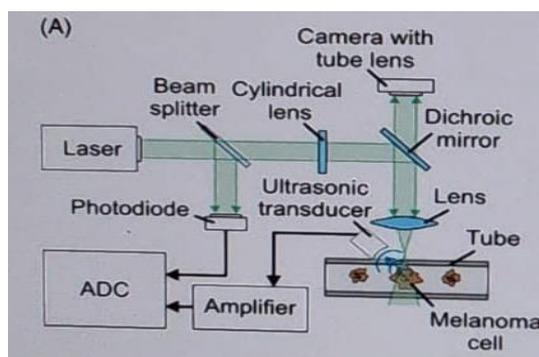


Рисунок 4

### Основные принципы:

Фотоакустический эффект;

Поглощение лазера: Импульсный лазерный луч поглощается кровью, вызывая быстрый нагрев[5].

Ультразвуковые волны: Этот нагрев приводит к термоупругому расширению, генерирующему ультразвуковые волны.

Обнаружение: Ультразвуковые волны регистрируются датчиками для создания изображения или измерения определенных свойств.

Оптическое поглощение;

Длины волн: Различные компоненты крови (например, гемоглобин) поглощают свет на определенных длинах волн, что позволяет проводить целенаправленные измерения.

Конструкция фотоакустических устройств.

Лазерный источник:

Типы: Обычно используются Nd: YAG лазеры или перестраиваемые лазеры на красителях.

Характеристики импульсов: Короткие импульсы (5-10 наносекунд) с регулируемым уровнем энергии.

Ультразвуковые преобразователи:

Назначение: Преобразуют ультразвуковые волны в электрические сигналы.

Типы: Могут быть одиночными или матричными датчиками для повышения разрешения.

Система сбора данных:

Компоненты: Включает усилители сигнала и аналого-цифровые преобразователи.

Обработка: Использует алгоритмы для восстановления изображений и количественного определения метаболитов.

Оптическая система доставки;

Компоненты: Оптические волокна и линзы фокусируют и направляют лазерный луч.

Проточная камера: Кровь проходит через камеру, где взаимодействует с лазером.

Пользовательский интерфейс и программное обеспечение:

Мониторинг в режиме реального времени: Обеспечивает немедленную визуальную обратную связь.

Анализ: Программное обеспечение обрабатывает данные для определения концентраций метаболитов.

### **2.3. Практическая работа**

Провести измерения фотоакустических сигналов на здоровом добровольце при различных параметрах лазерного излучения, соответствующих стандартам лазерной безопасности для неинвазивных измерений. Задачей данной части исследования было провести измерения..

#### **Подготовка:**

Одобрение по этическим вопросам: Получение необходимых разрешений от комитетов по этике.

Набор добровольцев: Привлечение здоровых добровольцев после получения информированного согласия.

Настройка: Подготовка фотоакустической системы, включая лазерный источник, ультразвуковые преобразователи и систему сбора данных[6].

### **Параметры лазера:**

Длина волны: Выберите диапазон длин волн, соответствующий спектрам поглощения компонентов крови (например, 700-900 нм).

Длительность импульса: Используйте короткие лазерные импульсы, обычно продолжительностью 5-10 наносекунд.

Уровни энергии: Регулируйте мощность лазера в пределах безопасного воздействия (1-20 МДж/см<sup>2</sup>).

Частота повторения: Изменяйте частоту следования лазерных импульсов, чтобы изучить ее влияние на качество сигнала.

### **Метод измерения**

Для начала регистрировались фоновые сигналы без воздействия лазера для определения базового уровня шума. Затем проводилось измерение фотоакустического сигнала на пальце здорового добровольца. При этом варьировался только один из параметров, влияющих на фотоакустические сигналы - в основном нашем эксперименте мы изменяли длину волны и измеряли как амплитуда пиков фотоакустического сигнала от мелких сосудов меняется вместе с длиной волны. Эксперименты повторялись несколько раз для изучения степени воспроизводимости сигнала и оценки погрешностей измерения[7].

### **Соблюдение техники безопасности:**

Убедиться, что все воздействия лазера находятся в пределах максимально допустимого воздействия (MPE), чтобы защитить кожу и глаза добровольца.

### **Анализ данных:**

Обработка сигналов: Использовались методы фильтрации и шумоподавления для улучшения качества сигнала.

Сравнение: Сравнивались сигналы, полученные при различных настройках лазера, чтобы определить параметры, которые обеспечивают наивысшее отношение сигнал/шум (SNR)[8].

## Оптимизация

Определите оптимальное сочетание длины волны, длительности импульса, уровня энергии и частоты повторения, которое обеспечивает получение наилучших фотоакустических сигналов без ущерба для безопасности.

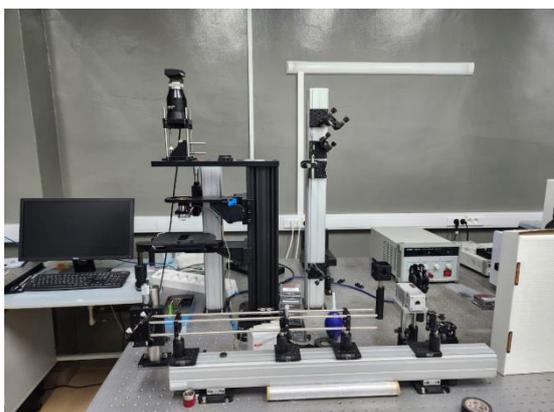


Рисунок 5. Фотоакустическая проточная цитометрия

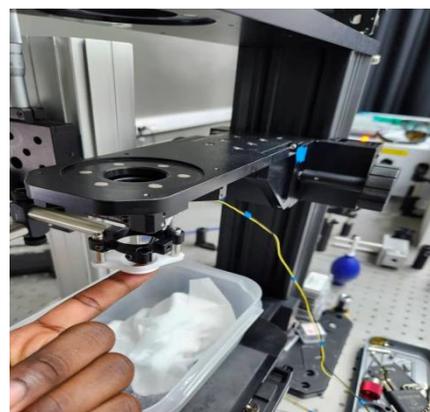


Рисунок 6. Используемая фотоакустическая проточная цитометрия

## 2.4. Ожидаемый результат работы

Разработка методики обработки данных для выделения сигналов от крови и определения концентраций хромофоров-метаболитов является важным этапом в применении фотоакустической технологии для медицинской диагностики. Данная методика будет включать алгоритмы фильтрации шумов, калибровки сигналов и спектрального анализа, что обеспечит точное и надежное измерение концентраций метаболитов в крови. Это исследование направлено на улучшение точности и эффективности неинвазивных методов мониторинга состояния здоровья.

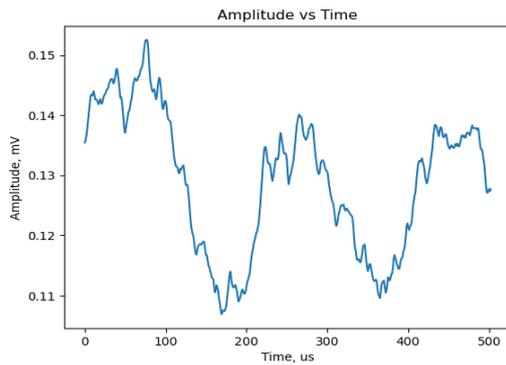


Рисунок 7

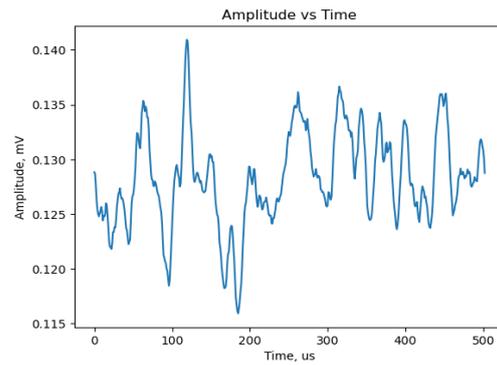


Рисунок 8

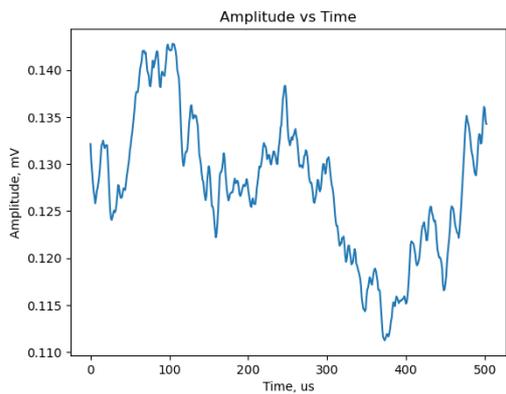


Рисунок 9

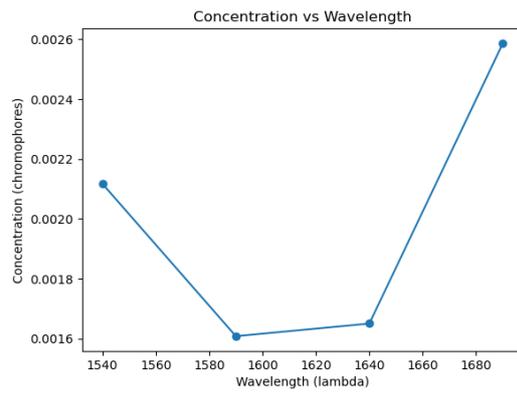


Рисунок 10

Задачей данной части работы была разработка методики обработки данных, позволяющей выделить сигнал из крови и определить концентрации различных хромофоров-метаболитов в крови.

**Использование фотоакустической проточной цитометрии для решения практических задач.**

Для решения практических задач фотоакустическая проточная цитометрия - это передовой метод, который сочетает в себе лазерно-индуцированный ультразвук и традиционную проточную цитометрию для измерения концентрации метаболитов и хромофоров в крови. Этот метод заключается в том, что лазерные импульсы направляются на образцы крови, заставляя хромофоры и метаболиты поглощать свет и генерировать ультразвуковые волны. Затем эти волны регистрируются и анализируются для определения концентрации различных веществ в крови.

### 3. Заключение

В заключение, это исследование продемонстрировало жизнеспособность и эффективность использования фотоакустической проточной цитометрии для неинвазивного измерения фотоакустических сигналов в крови и определения различных метаболитов. Оптимизируя параметры лазера и используя передовые технологии обработки данных, мы добились высокой чувствительности и специфичности в определении ключевых компонентов крови. Этот подход обладает значительными преимуществами по сравнению с традиционными методами, обеспечивая непрерывный мониторинг в режиме реального времени с минимальным дискомфортом для пациентов. Полученные результаты открывают путь для будущих исследований и возможного клинического применения, расширяя диагностические возможности и улучшая уход за пациентами. Эта работа закладывает прочную основу для разработки портативных устройств для оказания медицинской помощи, которые могут революционизировать методы контроля уровня метаболитов в крови в различных медицинских учреждениях.



#### 4. Список литературы

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. 2020. Available online: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html> (accessed on 7 February 2023).
2. ElSayed, N.A.; Aleppo, G.; Aroda, V.R.; Bannuru, R.R.; Brown, F.M.; Bruemmer, D.; Collins, B.S.; Das, S.R.; Hilliard, M.E.; Isaacs, D.; et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023, 46, S158–S190. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Vashist, S.K. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review. *Anal. Chim. Acta* 2012, 750, 16–27. [Google Scholar] [CrossRef]
4. Shokrehodaei, M.; Quinones, S. Review of non-invasive glucose sensing techniques: Optical, electrical and breath acetone. *Sensors* 2020, 20, 1251. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Ash, C.; Dubec, M.; Donne, K.; Bashford, T. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med. Sci.* 2017, 32, 1909–1918. [Google Scholar] [CrossRef]
6. Beard, P. Biomedical photoacoustic imaging. *Interface Focus* 2011, 1, 602–631. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Yao, J.; Wang, L.V. Sensitivity of photoacoustic microscopy. *Photoacoustics* 2014, 2, 87–101. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
8. Gupta, S.S.; Kwon, T.H.; Hossain, S.; Kim, K.D. Towards non-invasive blood glucose measurement using machine learning: An all-purpose PPG system design. *Biomed. Signal Process. Control* 2021, 68, 102706. [Google Scholar] [CrossRef]

