

УДК 532.772; 66-967.

П.П. Лошицкий, д-р. техн. наук, **Д.Ю. Минзьяк**

Национальный Технический Университет Украины «Киевский Политехнический Институт»,
ул. Политехническая, 16, корпус 12, г. Киев, 03056, Украина.

Неинвазивный метод определения сахара крови человека

В работе затронуты проблемы инвазивного измерения концентрации глюкозы в крови человека, в частности, больных сахарным диабетом, нуждающихся в регулярном мониторинге уровня сахара крови. Описаны свойства воды и водных растворов, которые могут применяться в качестве физических основ для разработки дистанционного метода определения различных характеристик раствора, в том числе и концентрации.

Предложен неинвазивный метод определения глюкозы крови, основанный на измерениях температурных флуктуаций дистиллированной воды, которые связаны со структурной динамикой водных растворов и несут информацию о составе примесей в водной среде.

Приводятся результаты сравнения клинических исследований предложенного неинвазивного и традиционного методов определения концентрации глюкозы в крови человека. Оговаривается, что точность предложенного метода определяется точностью калибровки эталонных образцов растворов, в качестве которых использовалась сыворотка крови с различным содержанием глюкозы. Библ. 19, рис. 3, табл. 2.

Ключевые слова: сахарный диабет, статистические характеристики, водные растворы.

Введение

Сахарный диабет понимается как хроническое эндокринное заболевание, при котором нарушается обмен веществ в организме, сопровождающееся гипергликемией. Характерной особенностью сахарного диабета является хроническое течение заболевания, несмотря на случаи стойкого улучшения и даже обратного развития явного диабета. Поэтому каждый больной сахарным диабетом, а таких в мире около 200 миллионов человек, нуждается в регулярной проверке уровня сахара или глюкозы в своей крови. Знание уровня сахара крови позволяет менять стратегию лечения. Кроме того, регулярный контроль уровня сахара крови может помочь снизить риск развития долгосрочных осложнений [15].

Традиционный метод определения уровня сахара крови заключается в прокалывании пальца при помощи ланцета, помещении капли крови на тест-полоску и затем внесении этой полоски в измерительный прибор (глюкометр), который тем или иным способом определяет и показывает этот уровень.

При заборе крови, особенно при массовых обследованиях, возникает риск заражения целым рядом заболеваний, передающихся через кровь, например, СПИД, гепатит и другие. До настоящего времени не удалось разработать достаточно эффективный, неинвазивный метод и безопасный метод определения уровня сахара крови.

Целью работы является разработка неинвазивного метода определения сахара крови человека.

Обоснование метода

1. Спонтанные колебания водных растворов

При анализе физических основ, которые могут быть использованы в разработке неинвазивного метода определения концентрации глюкозы в крови пациента, необходимо обратить внимание на свойства воды и водных растворов, и прежде всего, на их структурную динамику.

Одним из показателей, отражающих структурные параметры растворов, – это их светорассеивающие свойства. В работах [18,19] показано, что в воде, водных растворах электролитов и белков наблюдаются спонтанные колебания уровня рассеянного света, отражающие динамику структуры исследуемых сред. В то же время жидкости другого типа, например, глицерин и ксилитол не имеют подобных колебаний. В работе [11] показано, что амплитуда спонтанных колебаний водных растворов связана с приливными явлениями и коррелирует с фазами Луны. В работах [16,17] методом визуализации динамики движения дисперсных фаз определены численные и массовые распределения частиц по размерам (размерные спектры) и их распределение по площади поверхности. Также было показано, что не только частицы взвешан-

ного вещества с размерами 1 – 10 мкм, но и субмикронные фракции совершают не броуновское, а упорядоченное движение вблизи раздела фаз (воздух – вода) при толщине слоя до 10 см. Степень упорядоченности движения зависит от состава раствора. Предполагается, что в водных растворах присутствуют надмолекулярные структуры с дальним порядком взаимодействия, что приводит к значительному увеличению времени броуновской релаксации. Периодические флуктуации структурных дефектов в водных растворах могут приводить к упорядочиванию хаотического броуновского движения, что было обнаружено по нарушению гауссовского распределения частиц суспензии. При этом экспериментально показано, что устранение неоднородности воды по изотопному составу приводит к увеличению ее однородности по структуре на субмиллиметровом уровне размеров. Такие супранадмолекулярные комплексы могут играть роль направляющих при движении дисперсной фазы при наличии значительного числа ионизованных и поляризованных групп, обеспечивающих гидрофильность.

Для понимания основных закономерностей рассмотрим максимально простую модель движения частиц под действием тепловых флуктуаций [3]. Рассматривается броуновская частица в одном измерении с координатой $x(t)$ и массой m , которая подчиняется уравнению движения Ньютона.

$$m\ddot{x}(t) + V'(x(t)) = -\eta\dot{x}(t) + \xi(t). \quad (1)$$

где $V'(x(t))$ - периодический потенциал с периодом L ,

$$V(x+L) = V(x) \quad (2)$$

Левая часть в (1) представляет собой детерминированную, консервативную часть динамики частицы, в то время как правая часть учитывает влияние тепловой среды. Рассеяние энергии, моделируется в виде вязкого трения с коэффициентом трения η и случайных флуктуационных сил в виде теплового шума $\xi(t)$. Эти два эффекта не являются независимыми друг от друга, так как они имеют и одно и то же происхождение, а именно взаимодействие частицы $x(t)$ с огромным количеством микроскопических степеней свободы окружающей среды.

Вне зависимости от любых микроскопических деталей $\xi(t)$ является гауссовским белым шумом с нулевым средним

$$\langle \xi(t) \rangle = 0, \quad (3)$$

удовлетворяющим флуктуационнодиссипативному соотношению [1]

$$\langle \xi(t)\xi(s) \rangle = 2\eta k_B T \delta(t-s), \quad (4)$$

где k_B - постоянная Больцмана; $\xi(s)$ – энтропия; $2\eta k_B T$ - интенсивность шума или сила шума; $\delta(t)$ - дельта-функция Дирака.

Отметим, что только свойство η коэффициента трения частицы, входит в характеристики шума, которое можно рассматривать как силу связи с окружающей средой. Для очень небольших систем предполагается, что тепловые флуктуации играют заметную роль, а динамика (1) передемпфирована, то есть инерционный член $m\ddot{x}(t)$ незначительный. Таким образом, приходим к «минимальной» модели трещотки (храповика) Смолуховского-Фейнмана:

$$\eta\dot{x}(t) = -V'(x(t)) + \xi(t). \quad (5)$$

Согласно (3), гауссовский белый шум $\xi(t)$ некоррелированный во времени, т.е. он задается независимыми дискретными гауссовыми случайными числами в любое время t . Эта особенность представляет собой математическую идеализацию. В физической реальности, корреляционное время является конечным, но пренебрежимо малым по сравнению со всеми другими соответствующими временными масштабами системы.

Рассмотрим статистический ансамбль стохастических процессов, принадлежащих к независимым реализациям случайных флуктуаций $\xi(t)$. Соответствующая плотность вероятности $P(x,t)$ в пространстве x в момент времени t описывает распределение броуновских частиц и ее следует рассматривать как усредненный ансамбль в виде

$$P(x,t) := \langle \delta(x - x(t)) \rangle. \quad (6)$$

Непосредственным следствием этого определения является нормализация

$$\int_{-\infty}^{\infty} dx P(x,t) = 1. \quad (7)$$

Другим тривиальным следствием является то, что $P(x,t) > 0$ для всех x и t . Для определения временной эволюции $P(x,t)$ рассмотрим сначала в (5) частный случай $V'(x)=0$, то есть случай диффузии броуновской частицы с коэффициентом диффузии D . Величина коэффициента диффузии удовлетворяет соотношению Эйнштейна: $D = k_B T / \eta$. (8)

Следовательно, $P(x,t)$ определяется уравнением диффузии:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x,t) = \frac{k_B T}{\eta} \frac{\partial^2}{\partial x^2} P(x,t), \text{ если } V'(x) \equiv 0. \quad (9)$$

Далее, обращаемся к детерминированной динамике $\xi(t) = 0$ в (5). В полной аналогии с классической гамильтоновой механикой видим, что плотность вероятности $P(x,t)$ находится в соответствии с уравнением Лиувилля в виде:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x,t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{V'(x)}{\eta} P(x,t) \right\}, \text{ если } \xi(t) = 0. \quad (10)$$

Так как выражения (9) и (10) линейны по $P(x,t)$, то в общем случае из сочетания обоих вкладов следует, что получается так называемое уравнение Фоккера-Планка [4]

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x,t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{V'(x)}{\eta} P(x,t) \right\} + \frac{k_B T}{\eta} \frac{\partial^2}{\partial x^2} P(x,t), \quad (11)$$

где первое слагаемое в правой части называют "дрейфовым", а второй – «диффузионным» членами.

Количественно, основной интерес в рассматриваемых системах, является ток частиц $\langle \dot{x} \rangle$, определяемый как зависящий от времени ансамбль средних по скоростям

$$\langle \dot{x} \rangle := \langle \dot{x}(t) \rangle. \quad (12)$$

Плотность вероятности $P(x,t)$ содержит полную информацию о системе, в том числе и о потоке $\langle \dot{x} \rangle$. Определим его следующим образом. Связь между $\langle \dot{x} \rangle$ и $P(x,t)$ устанавливается путем усреднения в (5) и с учетом (3), т.е. $\langle \dot{x} \rangle = -\langle V'(x(t)) \rangle / \eta$.

Так как среднее по ансамблю определяется через плотность вероятности $P(x,t)$, устанавливаем связь между $\langle \dot{x} \rangle$ и $P(x,t)$:

$$\langle \dot{x} \rangle = - \int_{-\infty}^{\infty} dx \frac{V'(x)}{\eta} P(x,t). \quad (13)$$

Из определения (6) получим независимую от любых деталей динамики зависимость $x(t)$, так называемые, основные (управляющие) уравнения [4]

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x,t) + \frac{\partial}{\partial x} J(x,t) = 0. \quad (14)$$

$$J(x,t) := \langle \dot{x}(t) \delta(x - x(t)) \rangle. \quad (15)$$

Основное уравнение (14) имеет вид уравнения непрерывности для плотности вероятности, связанное с сохранением частиц, следовательно, $J(x,t)$ называется потоком вероятности. После интегрирования (15), получается следующая совершенно общая связь между вероятностью потока и током частиц:

$$\langle \dot{x} \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} dx J(x,t). \quad (16)$$

Путем сравнения уравнения Фоккера-Планка (11) с общим основным-уравнением (14) находим явное выражение для потока вероятности для конкретной стохастической динамики (5) с точностью до аддитивной x -независимой функции:

$$J(x,t) = - \left\{ \frac{V'(x)}{\eta} + \frac{k_B T}{\eta} \frac{\partial}{\partial x} \right\} P(x,t), \quad (17)$$

Так как обе $J(x,t)$ и $P(x,t)$ стремятся к нулю при $x \rightarrow \pm\infty$, следует, что эта функция должна быть тождественно равна нулю. Введем приведенную плотность вероятности и приведенную вероятность потока

$$\hat{P}(x,t) := \sum_{n=-\infty}^{\infty} P(x+nL,t), \quad (18)$$

$$\hat{J}(x,t) := \sum_{n=-\infty}^{\infty} J(x+nL,t). \quad (19)$$

Принимая во внимание вышеизложенное, получаем:

$$P(x+L,t) = P(x,t), \quad (20)$$

$$\int_0^L dx \hat{P}(x,t) = 1, \quad (21)$$

$$\langle \dot{x} \rangle = \int_0^L dx \hat{J}(x,t). \quad (22)$$

$P(x,t)$ является решением уравнения Фоккера-Планка (11), откуда следует, что также и $P(x+nL,t)$ является решением для любого целого n . Так как уравнение Фоккера-Планка является линейным, оно удовлетворяет и выражению (18). Выражение (17) может быть переделано в уравнение непрерывности

$$\frac{\partial}{\partial t} \hat{P}(x,t) + \frac{\partial}{\partial x} \hat{J}(x,t) = 0 \quad (23)$$

с явной формой приведенного потока вероятности

$$\hat{J}(x,t) = - \left\{ \frac{V'(x)}{\eta} + \frac{k_B T}{\eta} \frac{\partial}{\partial x} \right\} \hat{P}(x,t). \quad (24)$$

Другими словами, чтобы ответить на вопрос сколько необходимо в потоке частиц $\langle \dot{x} \rangle$, достаточно решить уравнение Фоккера-Планка с периодической границей (и начальными) условиями.

При действии $\int_{x_0}^{x_0+L} dx \cdot x \dots$ на обе стороны

(23) получаем:

$$\langle \dot{x} \rangle = \frac{d}{dx} \left[\int_{x_0}^{x_0+L} dx \cdot x \hat{P}(x, t) \right] + L \hat{J}(x_0, t), \quad (25)$$

где x_0 произвольное относительное положение.

Другими словами, общий поток частиц $\langle \dot{x} \rangle$ состоит из движения "центра масс" $\int_{x_0}^{x_0+L} dx \cdot x \hat{P}(x, t)$ плюс L раз приведенная веро-

ятность потока $\hat{J}(x_0, t)$ в контрольной точке x_0 .

Таким образом, потоки в жидкости, которые определяют динамику системы зависят от масс «частиц», размеров, температуры, вязкости, периодичности и величин потенциалов (в том числе и хаотических), т.е. несут полную информацию о жидкой среде со всеми ее особенностями. Это означает, что исследование спектров стохастических процессов в жидкой среде позволит определить различные характеристики среды, в том числе и концентрации компонент раствора.

2. Стохастическая синхронизация

Основное свойство стохастического движения динамической системы – его локальная неустойчивость при организации связи между разными стохастическими движениями, на первый взгляд, может только усиливаться.

Явление вынужденной стохастической синхронизации было обнаружено в работе [9] при численном исследовании процессов пространственного развития турбулентности в «поточковой» динамической системе – полубесконечной цепочке, однонаправленно связанных тождественных автогенераторов. Было установлено, что периодические в начале системы колебания при распространении вдоль цепочки превращаются в квазипериодические и затем в стохастические. На некотором элементе n_1 цепочки колмогоровская энтропия [5] становится положительной и при дальнейшем продвижении вдоль n возрастает. Однако, начиная с $n = n_1$, этот рост стабилизируется и средние характеристики хаоса (спектр мощности, энтропия, размерность) перестают зависеть от n . Данное явление можно интерпретировать следующим образом. Пусть имеются «блоки» из $N \geq n_1$ элементов цепочки, последовательно воздействующие друг на друга. В каждом из таких N

элементарных стохастических автогенераторов достаточно быстро устанавливается метастабильный хаотический режим, который может изменяться в соответствии со свойствами внешнего сигнала. Если этот сигнал гармонический, то возможна регуляризация хаоса – вниз (далее) по цепочке распространяется фронт перехода «хаос – периодические колебания». Если же этот внешний сигнал хаотический, то можно ожидать еще большей хаотизации движения (например, увеличения энтропии и размерности). Тот факт, что наблюдается стационарность этих характеристик вдоль цепочки, как раз и есть проявление вынужденной стохастической синхронизации колебаний: каждый следующий автогенератор воспроизводит стохастический сигнал, поступающий на его вход.

Взаимная стохастическая синхронизация колебаний наблюдалась в системе диссипативно связанных генераторов с хаотической индивидуальной динамикой [6]. Динамика каждого из двух параметрически возбуждаемых ангармонических осцилляторов описывается уравнением:

$$\frac{d^2 x_{1,2}}{dt^2} + k_{1,2} \frac{dx_{1,2}}{dt} + (1 + q \cos \Omega t) x_{1,2} + x_{1,2}^3 = 0, \quad (26)$$

где x – смещение, k – коэффициент сопротивления (трения), q – величина амплитуды параметрического возбуждения, а Ω – его круговая частота. В широкой области значений параметров q , наблюдаются хаотические колебания k для каждого осциллятора, свойства которых хорошо изучены [7] и воспроизведены в аналоговом эксперименте.

Для двух связанных генераторов система уравнений имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= y_1; \quad \frac{dy_1}{dt} = -k_1 y_1 - x_1(1 + q \cos \theta + x_1^2) - c(y_1 - y_2), \\ \frac{dx_2}{dt} &= y_2; \quad \frac{dy_2}{dt} = -k_2 y_2 - x_2(1 + q \cos \theta + x_2^2) + c(y_1 - y_2), \quad (27) \\ \frac{d\theta}{dt} &= \Omega, \end{aligned}$$

где k – коэффициент связи; c – константы связи; θ – угол между фазами.

Полная стохастическая синхронизация движений, которая наблюдалась при взаимной связи идентичных генераторов. При $k_1 = k_2$, начиная с некоторого критического значения связи $c = c_1$, независимо от начальных условий в парциальных генераторах устанавливались совпадающие нерегулярные пульсации. При $c \leq c_1$ наблюдалась частичная стохастическая синхронизация, т.е. реализации име-

ли вид $x(t) = x_1(t) - x_2(t)$ и $y(t) = y_1(t) - y_2(t)$ где наблюдаются редкие последовательности коротких импульсов, частота появления которых резко падала при $c \rightarrow c_1$.

Стохастическая синхронизация наблюдалась и при различных параметрах индивидуальных генераторов. При этом проекции странного аттрактора, отражающего хаотические колебания, на «парциальные подпространства» при $c > c_1$, оказывались одинаковыми, несмотря на качественное их различие при $c < c_1$. Движение по плоскости $\{x, t\}$ соответствовало движению точек по, практически, одинаковым кривым, где расстояние между точками было случайной функцией времени с нулевым средним.

Физическая природа стохастической синхронизации связана с диссипативным характером взаимодействия между элементарными генераторами, она уменьшает рассогласование в поведении индивидуальных генераторов.

Вода и водные растворы не только являются основными компонентами живой материи, но и имеют много общих с ней свойств. Особенно много одинаковых свойств должны иметь водные растворы и мозг. Проводя спектральный анализ колебаний биотоков мозга с высокой степенью разрешения, Н.Винер обнаружил, что спектр вблизи частоты 10 Гц имеет особую структуру: во первых – очень узкая линия в центре спектра и во-вторых – эта линия поднимается из углубления [8]. Объяснение того, чем вызвано такое строение спектра было следующее: в мозгу имеются осцилляторы некоторого рода, которые в совокупности образуют более добротный осциллятор. Должно существовать затягивание частот, лежащих вблизи центральной по разные стороны от нее - равное и противоположное, так что если верхние частоты затягиваются колебаниями биотоков мозга в одну сторону, то частоты, настолько же меньшие центральной, затягиваются таким же образом в другую сторону.

Не уменьшая общности, рассмотрим тот же случай, что и в работе [8], когда центральная частота равна нулю. Предположим, что у нас есть входной случайный процесс, воздействие которого заменяется на противоположное при обращении времени или частот. Процесс можно представить в следующем виде:

$$S = \exp \left[i\varepsilon \iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) dx(\tau_1, \alpha) dx(\tau_2, \alpha) \right] \quad (28),$$

где K – ядро интеграла, τ – временной параметр процесса

Если выполняется соотношение

$$K(-\tau_1, -\tau_2) = -K(\tau_1, \tau_2), \quad (29)$$

то направление затягивания частот меняется, когда большие частоты заменяются на меньшие, или меньшие моменты времени на большие. По существу это предположение о том, что [если рассматривать (3) с точки зрения взаимодействия частот] действие положительных и отрицательных частот противоположно по знаку (т. е. равно и противоположно) действию соответственно отрицательных и положительных частот. (Для колебаний биотоков мозга это предположение состоит в том, что для частот, немного больших 10 Гц, и для частот, настолько же меньших 10 Гц, эффект будет противоположным).

Рассмотрим спектр выражения (28). В нем есть главные члены и члены менее значительные.

$$S = 1 + i\varepsilon \iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) dx(\tau_1, \alpha) dx(\tau_2, \alpha) + \dots, \quad (30)$$

где остальные члены – второго или еще более высокого порядка по ε и малы при малом ε . Первые два члена, стоящие с правой стороны в выражении (30), можно записать в виде

$$1 + i\varepsilon \iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) dx(\tau_1, \alpha) dx(\tau_2, \alpha) = \\ = 1 + i\varepsilon \int K(\tau, \tau) d\tau + i\varepsilon G_2 [K(t + \tau_1, t + \tau_2), \alpha]. \quad (31)$$

Первые два члена правой части уравнения (31) – постоянные. Автокорреляционная функция правой части (31) равна

$$1 + \varepsilon^2 \left[\int K(\tau, \tau) d\tau \right]^2 + \\ + 2\varepsilon^2 \iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) \overline{K(\tau_1, \tau_2)} d\tau_1 d\tau_2, \quad (32)$$

где черта обозначает переход к комплексно сопряженному выражению. Первые два члена в выражении (32) постоянны, они не содержат t . Если провести гармонический анализ константы, получится только одна спектральная линия при $\omega = 0$, так что спектр, который дадут первые два члена выражения (32), сосредоточен на линии $\omega = 0$. Далее наложим на этот спектр то, что дает последний член выражения (32).

Чтобы определить ту часть спектра, которую дает последний член выражения (32) надо найти:

$$\frac{1}{2\pi} \int e^{-i\omega t} \left[\iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) \overline{K(\tau_1, \tau_2)} d\tau_1 d\tau_2 \right] dt. \quad (33)$$

Преобразование Фурье для двух переменных мы определяем как

$$Q(\omega_1, \omega_2) = \\ = \frac{1}{2\pi} \iint K(\tau_1, \tau_2) \exp(-i\omega_1 \tau_1) \exp(-i\omega_2 \tau_2) d\tau_1 d\tau_2. \quad (34)$$

Записав формально преобразование Фурье, получим

$$\begin{aligned} \exp[i(\omega_1 + \omega_2)t]Q(\omega_1, \omega_2) = \\ = \frac{1}{2\pi} \iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) \exp(-\omega_1 \tau_1) \exp(-\omega_2 \tau_2) d\tau_1 d\tau_2. \end{aligned} \quad (35)$$

Тогда

$$\begin{aligned} \varepsilon^2 \iint K(t + \tau_1, t + \tau_2) \overline{K(\tau_1, \tau_2)} d\tau_1 d\tau_2 = \\ = \varepsilon^2 \iint |Q(\omega_1, \omega_2)|^2 \exp[i(\omega_1 + \omega_2)t] d\omega_1 d\omega_2. \end{aligned} \quad (36)$$

Сделаем замену переменных

$$\omega = \omega_1 + \omega_2, \quad (37)$$

$$u = \omega_1. \quad (38)$$

Получаем

$$\begin{aligned} \varepsilon^2 \iint |Q(\omega_1, \omega_2)|^2 \exp[-i(\omega_1 + \omega_2)t] d\omega_1 d\omega_2 = \\ = \varepsilon^2 \iint |Q(u, \omega - u)|^2 \exp(i\omega t) du d\omega. \end{aligned} \quad (39)$$

Правая часть выражения (39) есть преобразование Фурье от

$$\varepsilon^2 \int |Q(u, \omega - u)|^2 du \quad (40)$$

Следовательно, та часть спектра, которую необходимо было получить, оценивая выражение (33), определяется выражением (40). Выражение (40) определяет непрерывную спектральную плотность, которая существенно положительная (интеграл от квадрата абсолютной величины), а в точке $\omega=0$ тождественно равна нулю в силу соотношения (29). Таким образом, выражение (28) описывает спектр, главная часть которого линия а, следующая часть – b, а остальное – с (см. рис.1).

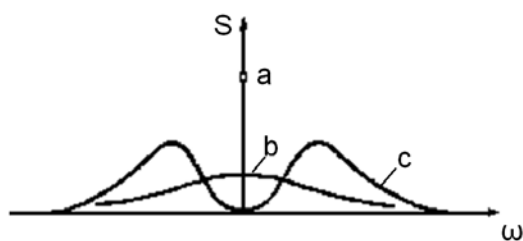


Рис. 1. Спектр частот выражения (28) а,b,c - составляющие спектра частот

Данное рассмотрение позволяет предположить, что при исследовании стохастических характеристик водных растворов, необходимо использовать шумовые источники для стохастической синхронизации спонтанных колебаний растворов, что позволит увеличить точность определения спектров.

3. «Память» воды

Для неинвазивного определения характеристик растворов, в частности, концентрации глюкозы, необходимо использовать свойство воды воспринимать и настраиваться на внешние колебания других водных растворов, синхронизоваться с ними [10].

В работе [12] показано, что если воду обработать физическим фактором крайне низкой интенсивности (например электромагнитным полем) и поместить в нее диэлектрический сосуд с водным раствором живых объектов, например бактерий, то эти живые объекты будут иметь такие же характеристики, какие они имели бы при непосредственном влиянии физического фактора. И наоборот, если в сосуд с водой поместить диэлектрическую емкость с раствором обработанным физическим фактором, то параметры воды станут такими же как и при обработке физическим фактором. Таким образом, на исследуемый раствор необходимо воздействовать внешним электромагнитным полем крайне низкой интенсивности не только для повышения точности определения параметров, но и для индуцирования колебаний в воде, в которую помещается исследуемый раствор.

Материалы и оборудование

Для проведения исследований свойств водных растворов была разработана установка, позволяющая измерять флуктуации дифференциальной температуры. Температура выбрана как интегральный фактор, изменения которой связаны с колебаниями структур жидкости и микропотоками и структурой жидкости. Дифференциальный датчик температуры выполнен в виде дифференциальной термопары на основе медь-константан площадью сечения 0,8 мм². Все соединения выполнены с учётом влияния внешнего воздействия на переходные контакты и соединительные провода для уменьшения термо-ЭДС помехи. Учитывая быстродействие и разрядность АЦП, а также размер выборки порядка нескольких тысяч для достижения абсолютной погрешности измерения в 0,03°C, система обеспечивает съём информации с периодичностью 1...3 секунды. Характеристики и детальная методика измерений аппаратного комплекса приведена в работе [14].

Исследования проводились по следующей методике: исследуемые растворы разливаются в две емкости одинакового объёма – две пробирки, т. е. на контрольный и на исследуемый образцы. Далее, пробирки помещают в стойку из пенопласта, чтобы исключить конвективный

обмен с внешней средой. Высота стойки составляет примерно половину высоты пробирок, поэтому объем раствора выбирается так, чтобы его уровень в пробирке не превышал высоту стойки. Так, при объеме пробирки в 20 мл, объем раствора составил 9...10 мл. Для исключения влияния внешней среды, каждую пробирку закрывают пробкой из пенопласта толщиной порядка 10 мм с отверстиями диаметром 1 мм, через которые продеты выводы термодпары таким образом, что их глубина погружения в раствор была одинакова для обеих пробирок. Положительный спай термодпары находится в пробирке, с исследуемым образцом раствора, а отрицательный – в контрольном. В целях защиты от электрических помех, вся стойка с пробирками помещается в оцинкованный металлический ящик без верхней крышки, который заземляется отдельно от компьютера.

В качестве источника внешнего воздействия в исследованиях использовался широкополосный генератор электромагнитных шумов, работающий в непрерывном режиме в диапазоне 57...68 ГГц с уровнем спектральной плотности мощности шума 10-18 Вт/Гц. Шумовой сигнал модулировался по амплитуде со случайной частотой в диапазоне 6...18 Гц. Интегральная мощность сигнала не превышала уровня 10-9 Вт/см².

По результатам измерений флуктуаций температуры, измеряемой в течение 30 минут при воздействии внешнего фактора определялись значения величин функции автокорреляции и коэффициентов преобразования Фурье дисперсии дифференциальной температуры каждого из случайных процессов. Результаты обрабатывались по стандартной методике в пакете MatLab.

Для исследований использовалась дистиллированная вода полупроводниковой частоты и реактивы с химической чистотой не менее 99%. Растворы необходимой концентрации готовились растворением заданного количества реактивов или спирта (97,6%) в фиксированном объеме дистиллированной воды. Плазма крови человека с различным содержанием глюкозы, определяемой биохимическим анализом, поставлялась больницей при институте рака.

Результаты измерений

Изначально проводились модельные исследования растворов глюкозы различных концентраций. Измерения флуктуации температуры проводились непосредственно в объеме растворов глюкозы [13]. Показано, что функция ав-

токорреляции не спадает к нулю с увеличением количества отсчетов (времени), а наоборот ее величина увеличивается со временем, что характерно для всех водных растворов. Такое поведение автокорреляционной функции, скорее всего, связано с упорядоченностью структуры водного раствора, которую слабое внешнее воздействие не разрушает, а укрепляет и ускоряет структурирование. При увеличении концентрации глюкозы в растворе лучше выражаются низкочастотные компоненты колебаний. Относительные частоты максимумов коэффициентов Фурье преобразований образуют обратно пропорциональную зависимость от концентрации водного раствора глюкозы.

Экспериментально полученные зависимости, использовались в дальнейших исследованиях как «эталонные». Они использовались для определения концентрации глюкозы в неизвестных растворах, а также для определения концентраций спирта и глюкозы в замкнутых объемах.

На втором этапе модельных исследований концентрация растворов определялась дистанционно. Для этого сосуды с неизвестной концентрацией раствора помещались в емкость с дистиллированной водой, в которую опускались термодпары и определялись флуктуации дифференциальной температуры. На рис.2 приведена схема дистанционного измерения концентраций.

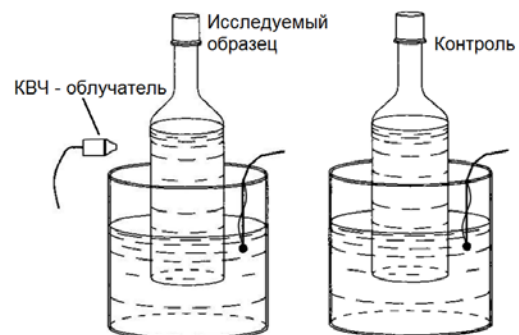


Рис. 2. Схема дистанционного измерений концентрации раствора

В качестве модельных объектов измерений использовались бутылки алкогольных напитков, в которых измеряли содержание этилового спирта и глюкозы. Эти вещества были выбраны по той причине легкости проверки истинных концентраций спирта и сахара стандартными методиками. Данные полученные по стандартной методике подразумевают ГОСТ 3639 – 79 (Межгосударственный стандарт. Растворы водно – спиртовые). Результаты сравнения измерений приведены в табл. 1.

Таблица 1.

Напиток	Спирт (разработанная методика)	Сахар (разработанная методика)	Спирт (стандартная методика)	Сахар (стандартная методика)
«Мартини» 15%	13.8 %	–	14.1%	–
«Мартини» 16%	14.7%	–	14.9%	–
«Кадарка»	11.1%	32 г/дм ³	11.5%	39 г/дм ³
«Мускат»	15.6%	12 г/дм ³	16%	14 г/дм ³

Таким образом, для реализации дистанционного способа измерения и контроля концентрации растворов, находящихся в замкнутом объеме необходимо воздействие на исследуемый раствор внешнего шумового сигнала, не изменяющего температуру раствора и определения флуктуаций дифференциальной температуры воды, в которой находится сосуд с раствором.

Основной вклад в погрешность измерений вносит ошибка калибровки эталонных измерений. Результаты дистанционных измерений достаточно хорошо совпадают с результатами непосредственного измерения параметров растворов.

Для исследований неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови человека, на первом этапе, создавалась база эталонных кривых, для которой использовалась плазма крови человека с различным содержанием глюкозы. Эталонные кривые формировались следующим образом. Отбиралась сыворотка крови с содержанием глюкозы от 4 ммоль/л до 12 ммоль/л для которой проводились измерения флуктуаций дифференциальной температуры во время КВЧ (крайне высокочастотное) – облучения. По результатам измерений определялись значения величин функции автокорреляции и коэффициентов преобразования Фурье дисперсии дифференциальной температуры для каждой пробы сыворотки.

После проведения исследований на растворах глюкозы и сыворотки крови были проведены эксперименты по неинвазивному измерению концентрации глюкозы крови человека. Для этого проводились измерения шумов дифференциальной температуры дистиллированной воды, в которую погружается палец пациента, что позволяет избежать необходимости забора крови и, соответственно, возможности заражения пациента. На рис.3. показана схема неинвазивного измерения глюкозы в крови человека.

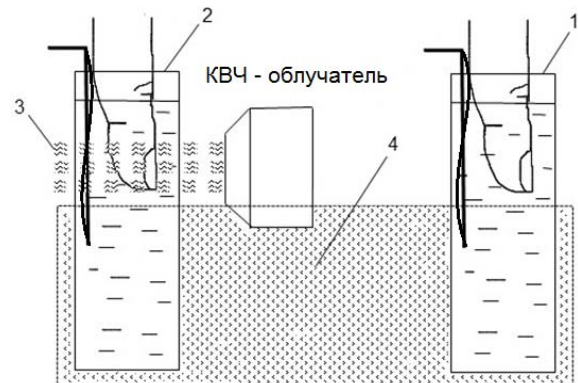


Рис. 3. Схема неинвазивного измерения глюкозы в крови человека

Палец каждой из рук погружался в дистиллированную воду, которая находилась в одинаковых пробирках (1 и 2 на рис.3). Между пробирками находится теплоизоляционная пенопластовая прокладка (4). Измерительные термомпары помещались в воду и находились на одинаковом удалении от пальцев. Одна из пробирок с водой, в которой находился палец подвергалась воздействию внешнего физического фактора (КВЧ – излучению) крайне низкой интенсивности в течение фиксированного времени. Полученные значения относительных частот, на которых наблюдались пики коэффициентов Фурье и относительных периодов автокорреляционной функции сравнивались с предварительно полученными эталонными значениями этих же величин для плазмы крови соответствующих концентраций, по которым и определялась концентрация глюкозы в крови человека. Для проверки достоверности полученных результатов сразу после проведения измерений по предложенной методике пациенты определяли уровень сахара в своей крови с помощью стандартного портативного глюкометра «One Touch Select» [2]. Сравнительные результаты некоторых измерений приведены в табл. 2.

Таблица 2.

Номер пациента	Концентрация глюкозы крови человека	
	Результаты измерений концентрации глюкозы в крови человека, полученные глюкометром "OneTouch Select", ммоль/л	Результаты измерений концентрации глюкозы в крови человека, полученные неинвазивным методом, ммоль/л
№ 1	10.9	10.8
№ 2	7.7	7.5
№ 3	6.0	6.3
№ 4	5.5	5.5
№ 5	5.4	5.3

Как видно из таблицы 2, результаты измерений концентрации глюкозы крови человека, полученные разработанным методом и стандартным методом с помощью глюкометра отличаются не более чем ± 0.3 ммоль/л.

Выводы

1. Проведен анализ возможных реализаций неинвазивного метода определения сахара крови человека.

2. Показано, что спонтанные колебания водных растворов связаны не только с броуновским движением жидкости, а и с потоками, вызванными упорядоченным движением жидкости, обусловленным эффектом трещотки.

3. Измерение стохастических величин связано с большими погрешностями, обусловленными с «размытостью» измеряемых величин. Однако в некоторых специальных случаях стохастической синхронизации погрешности могут быть сведены к минимуму.

4. Использование эффекта «памяти» воды позволяет проводить измерения вне объема, занимаемого исследуемым раствором.

5. Исследования на модельных растворах позволяют определять концентрацию нескольких составляющих раствора, находящийся в замкнутом (недоступном для непосредственно измерения) объеме.

6. Разработан метод неинвазивного измерения сахара крови человека и проведено сравнение точности предложенного и традиционного методов. Представленные результаты измерений концентрации глюкозы в крови человека, полученные предложенным неинвазивным методом отличаются на $\pm 0,3$ ммоль/л от результатов, измеряемых портативным глюкометром. Точность предложенного метода определяется точностью калибровки эталонных образцов растворов.

Список использованных источников

1. Callen H.B., Welton T. A. Irreversibility and generalized noise // Phys. Rev. – 1951. – Vol.82.– P. 34.
2. Davies O., Christopher L., Alvarez-Icaza M. Measurement of substances in liquids U.S. Patent 6,733,655, filed Mart 08. 2000 and issued May 11. 2004.
3. Reimann P. Brownian motors: noisy transport far from equilibrium // Physics Reports. – 2002. – Vol. 361.– Pp. 57 – 265.
4. Risken H. The Fokker – Plank Equation // Springer Series in Synergetics. – 1984. – Vol. 18.– Pp. 63 – 95.
5. Арансон И.С., Гапонов – Грехов А.В., Рабинович М.И., Старобинец И.М. Структурные аттракторы и пространственное развитие турбулентности в потоковых системах // ЖЭТФ. – 1986. – Т.90. – вып.5. – С.1707 – 1718.
6. Афраймович В.С., Веричев Н.Н., Рабинович М.И. Стохастическая синхронизация колебаний в диссипативных системах // Изв. ВУЗов. Радиофизика. – 1986. – Т.29. – №9. – С.1050 – 1060.
7. Афраймович В.С., Рабинович М.И., Угодников А.Д. Критические точки и «фазовые переходы» в стохастическом поведении неавтономного ангармонического осциллятора // Письма в ЖЭТФ. – 1983. – Т.38. – вып.2. – С.64 – 67.
8. Винер Н. Нелинейные задачи в теории случайных процессов. – М.: Изд.инлит. – 1961.– 160с.
9. Гапонов – Грехов А.В., Рабинович М.И., Старобинец И.М. Динамическая модель Пространственного развития турбулентности // Письма в ЖЭТФ. – 1984. – Т. 39. – вып.12. – С. 561 – 564.
10. Декларацийний патент на корисну модель № 4789 ВО1G13/00, А23L2/50 від 15.04.2004.

- Лошицкий П.П., Косоголова Л.А., Попова Н.В., Шеверня О.М. Спосіб обробки дисперсної системи в розчині. Бюл. №2 від 15.02.2005.
11. Загородній А.Б., Лошицкий П.П., Мамаєв В.М., Мінзяк Д.Ю., Писаренко Л.Д. Реакція води на природні та штучні фізичні фактори наднизької інтенсивності // Медична інформатика та інженерія. – 2008. – № 3. – С.27 – 32.
 12. Лошицкий П.П., Мінзяк Д.Ю. Регулирование свойств водных растворов электромагнитным излучением // Электроника и связь. – 2012. – №4 – С.14–17.
 13. Лошицкий П.П., Мінзяк Д.Ю. Дослідження концентраційних залежностей водних розчинів//медична інформатика та інженерія -2011 – №2 –С. 29-34.
 14. Мінзяк Д.Ю. Исследование температурных флуктуаций дистиллированной воды // Электроника и связь. – 2008. – № 6. – С. 49 –53.
 15. Радкевич В. Сахарный диабет. – М.: Грэгори, 1998. –316с.
 16. Смирнов А.Н., Лапшин В.Б., Балашев А.В., Попов П.И., Лебедев И.М., Сыроешкин А.В. Кооперативное анизотропное движение дисперсной фазы в водных растворах // Электронный журнал «Исследовано в России» . – 2004, <http://zhurnal.ape.relarn.ru/2004/039.pdf>.
 17. Сыроешкин А.В., Смирнов А.Н., Гончарук В.В., Успенская Е.В., Николаев Г.М., Попов П.И., Кармазина Г.В., Самсонов А.О., Лапшин В.Б. Вода как гетерогенная структура//Электронный журнал «Исследовано в России». – 2006, <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2006/088.pdf>
 18. Черняков Ф.Р. Влияние некоторых физических факторов на колебания светорассеяния в воде и водных растворах биополимеров // Биофизика. – 1990. –Т.35.– №5. – С.711–714.
 19. Черняков Ф.Р. Колебания светорассеяния в водных растворах белков // Биофизика. – 1986. –Т.31.– №4. – С.596 – 609.

Поступила в редакцию 14 октября 2013 г.

УДК 532.772; 66-967.

П.П. Лошицкий, д-р. техн. наук, **Д.Ю.Мінзяк**

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут»,
вул. Політехнічна, 16, корпус 12, м. Київ, 03056, Україна.

Неінвазивний метод визначення цукру крові людини

У роботі порушено проблеми інвазивного вимірювання концентрації глюкози в крові людини, зокрема хворих на цукровий діабет, які потребують регулярного моніторингу рівня цукру крові. Описані властивості води та водяних розчинів, які можуть застосовуватися в якості фізичних основ для розробки дистанційного методу визначення різних характеристик розчину, в тому числі і концентрації.

Запропоновано неінвазивний метод визначення глюкози крові, заснований на вимірюванні температурних флуктуацій дистильованої води, які пов'язані зі структурною динамікою водяних розчинів і несуть інформацію про склад домішок у водному середовищі.

Наводяться результати порівняння клінічних досліджень запропонованого неінвазивного і традиційного методів визначення концентрації глюкози в крові людини. Зазначається, що точність запропонованого методу визначається точністю калібрування еталонних зразків розчинів, у якості яких використовувалася сироватка крові з різним вмістом глюкози. Бібл. 19, рис. 3. табл. 1.

Ключові слова: цукровий діабет, стохастичні характеристики, водні розчини.

UDC 532.772; 66-967.

P.P. Loshitskiy, Dr.Sc., D.Y Mynziak

National Technical University of Ukraine "Kiev Polytechnic Institute",
Kyiv, Politechnichna str. 16, 03056.

Non-invasive method of determining of blood sugar

The paper describes the problems of invasive measurement of glucose concentration in the human blood, particularly for diabetics who need monitoring of blood sugar. The properties of water and aqueous solutions can be used as a physical basis for development of remote method to determine various characteristics of the solution, including concentration.

We propose a non-invasive method for determination of blood glucose based on measurements of the temperature fluctuations of distilled water, which are related to the structural dynamics of aqueous solutions and carry information about the composition of the impurities in water.

The results of clinical studies obtained by the proposed non-invasive method are compared with the results obtained by the traditional method. Stipulates that accuracy of the proposed method depends on the accuracy of the calibration standard samples of solutions. References 19, figures 3, tables 1.

Keywords: diabetes mellitus, stochastic properties, aqueous solutions.

References

1. Callen H.B., Welton T. A. (1951), "Irreversibility and generalized noise". Phys. Rev. Vol.82. P. 34.
2. Davies O., Christopher L., Alvarez-Icaza M. Measurement of substances in liquids U.S. Patent 6,733,655, filed Mart 08. 2000 and issued May 11. 2004. (En)
3. Reimann P. (2002), "Brownian motors: noisy transport far from equilibrium". Physics Reports. Vol. 361. Pp. 57 – 265. (En)
4. Risken H. (1984), "The Fokker – Plank Equation". Springer Series in Synergetics. Vol. 18. Pp. 63 – 95.
5. Aranson I.S., Gaponov - Grekhov A.V., Rabinovich M.I., Starobinets I.M. (1986), "Structural attractors and spatial development of turbulence in flow systems". Letters to JETP. T.90. Vol.5. Pp.1707 - 1718. (Rus)
6. Afraimovich V.S. Rabinovich M.I., Ugodnikov A.D. (1983), "Critical points and "phase transitions" in the stochastic behavior of non-autonomous anharmonic oscillator" Letters to JETP. T.38. Vol 2. Pp.64 - 67. (Rus)
7. Afraimovich V.S. Verichev N.N., Rabinovich M.I. (1986), "Stochastic synchronization of oscillations in dissipative systems". Math. Colleges and universities. Radio. V.29. № 9. Pp.1050 - 1060. (Rus)
8. Balyshev A.B., Lapshyn V.B., Lebedev I.M., Smirnov A.N., Syroeshkin A.V. (2004), "Cooperative anisotropic movement of the dispersed phase in aqueous solutions". Investigated in Russia, <http://zhurnal.ape.relarn.ru/2004/039.pdf>. (Rus)
9. Chernyakov F.R. (1990), "Influence of some physical factors on fluctuations of light scattering in water and aqueous solutions of biopolymers". Biophysics —Part 35.№5. Pp.711–714. (Rus)
10. Chernyakov F.R. (1986), "Fluctuations of light scattering in aqueous solutions of proteins". Biophysics Part 31. №4. Pp.596 – 609. (Rus)
11. Gaponov - Grekhov A.V., Rabinovich M.I., Starobinets I.M. (1984), "The dynamic model of the spatial development of turbulence", Letters to JETP. T. 39. Vol.12. Pp. 561 - 564. (Rus)
12. Goncharuk V.V., Karamzina G.V., Lapshin V.B., Nikolaev G.M., Smirnov A.N., Syroeshkin A.V. (2006), "Water as a heterogeneous structure". Investigated in Russia, <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2006/088.pdf> (Rus)
13. Loshitskiy P.P., Kosogolova L.A., Popova N.V., Shevernaya O.M. (2004), "Method of processing disperse systems in solution". Patent for Utility Model № 4789 BO1G13/00, A23L2/50, 15.04.2004. Bull. № 2 of 15.02.2005 (Ukr)
14. Loshitskiy P.P., Mynziak D.Y. (2012), "Regulation of the properties of aqueous solutions by the electromagnetic radiation". Electronics and Communication. №4. Pp.14–17. (Rus)
15. Loshitskiy P.P., Mynziak D.Y. (2011), "Research of the concentration dependence of aqueous solutions". Medical Informatics and Engineering №2. Pp. 29-34. (Ukr)
16. Mynziak D.Y. (2008), "Investigation of temperature fluctuations of distilled water". Electronics and Communication. № 6. Pp. 49 –53. (Rus)

17. *Radkevich V.* (1998), "Diabetes mellitus". M: Gregory. P.316. (Rus)
18. *Wiener N.* (1961), "Nonlinear Problems in the theory of stochastic processes". Moscow: Izd.inlit. P. 160. (Rus)
19. *Zavgorodniy A.B., Loshitskiy P.P., Mamaev V.M., Mynziak D.Y., Pysarenko L.D.* (2008), "Reaction of water to natural and artificial physical factors extremely low intensity". Medical Informatics and Engineering, № 3, pp.27 – 32 (Ukr)