

УДК 54.07

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2024.3.4

## ИССЛЕДОВАНИЕ РАБОТЫ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СЕНСОРОВ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ГЛЮКОМЕТРОВ

© П. Э. Васильев\*, А. И. Свиридов, Д. А. Евстигнеев,  
Я. А. Ростовиков, М. А. Абросимов

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого  
Россия, 173003 г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41.

\*Email: s247084@std.novsu.ru

*В рамках исследования был рассмотрен принцип работы малоинвазивных глюкометров, а также преимущества и недостатки различных технологий, применяемых в них. Изготовлен прототип потенциостата, работающего на 10 разрядной АЦП, используя метод электрохимического анализа образца крови. Получены результаты тестирования прототипа для определения уровня глюкозы в крови. В ходе экспериментального исследования были получены результаты пробного электрохимического анализа образца крови. Эти результаты позволяют оценить эффективность работы разработанного прототипа потенциостата и его потенциальную применимость для оценки уровня глюкозы в крови.*

**Ключевые слова:** потенциостат, малоинвазивный глюкометр, электрохимический анализ, аналого-цифровой преобразователь.

### Введение

Сахарный диабет является одной из ключевых причин смертности во всем мире. Без учета рисков смертности, связанных с пандемией COVID-19, в 2021 г. примерно 6.7 миллиона взрослых в возрасте от 20 до 79 лет умерли в результате диабета или его осложнений. Это соответствует 12.2% смертей от всех причин в этой возрастной группе. Примерно треть (32.6%) всех смертей, обусловленных сахарным диабетом, приходится на людей трудоспособного возраста (в возрасте до 60 лет).

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности сахарного диабета. Согласно данным федерального регистра больных сахарным диабетом, сформированным под руководством ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, в РФ на 01.01.2022 г. состояло на диспансерном учете 4 871 863 человека (3.34% населения), из них: 92.3% (4 498 826) – сахарный диабет 2 типа, 5.6% (271 468) – сахарный диабет 1 типа и 2,1% (101 569) – другие типы сахарного диабета, в т.ч. 9 729 женщин с гестационным сахарным диабетом [1]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Согласно результатам масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) диагностируется лишь 54% случаев сахарного диабета 2 типа [2]. Таким образом, реальная численность пациентов с сахарным диабетом в РФ не менее 10 млн. человек (около 7% населения), что представляет значительную угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку существенная часть пациентов остается не диагностированной, они не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

### Методы и технологии определения уровня глюкозы крови

В первую очередь следует отметить, что, как любой метод диагностики, определение глюкозы крови может быть методом:

- инвазивным;
- неинвазивным;
- малоинвазивным.

Ниже представлено описание основных типов глюкометров.

**Инвазивные глюкометры**

Одним из наиболее известных и часто применяемых инвазивных методов определения глюкозы крови является измерение концентрации глюкозы в периферической крови. Данный метод представляется в двух видах:

- оптический метод;
- электрохимический метод.

Чаще всего современные глюкометры работают по принципу электрохимического метода, в связи с более высокой точностью измерения [3].

**Неинвазивные глюкометры**

К неинвазивным относятся глюкометры, при использовании которых не происходит прокола мягких тканей и соприкосновения с биологическими жидкостями пациента. За последние годы неинвазивные методы исследо-

вания глюкозы крови активно изучались и совершенствовались. Большое количество неинвазивных анализаторов и систем было выпущено на рынок за последние десятилетия, но все они имели одну общую проблему – недостоверность и неточность получаемых результатов. Данная проблема сохраняется и на сегодняшний день.

Очевидно, что проблема недостоверности результатов исходит от технологий определения глюкозы крови, заложенных в неинвазивные глюкометры.

Малоинвазивные глюкометры (flash-мониторинг)

Активно применяемым и максимально достоверным методом среди малоинвазивных глюкометров является метод flash-мониторинга глюкозы. Система flash-мониторинга используется для более длительного контроля уровня глюкозы крови. У мини системы имеется сенсор, пропитанный ферментом для расщепления глюкозы межклеточной жидкости подкожно-жировой клетчатки. Измерение происходит благодаря химической реакции, в результате которой молекула глюкозы отдает электроны, которые создают электрический ток, а прибор для мониторинга измеряет силу тока и преобразует данные (отображая их в миллимолях на литр). Работа системы изображена на *рис. 1*.



Рис. 1. Схема работы малоинвазивного глюкометра.

В последние годы значительное развитие получил малоинвазивный метод мониторинга глюкозы, который предлагает альтернативу традиционному проколу пальца, являющемуся источником дискомфорта для больного. Электрохимические сенсоры, используемые в таких глюкометрах, представляют собой сложные микроэлектронные устройства, способные реагировать на наличие глюкозы в эпидермисе. Статья посвящена обзору электрохимического метода работы сенсоров малоинвазивных глюкометров. В ней рассматриваются как теоретические аспекты работы таких сенсоров, так и практические возможности их применения, а также возможные направления дальнейших исследований в этой области [4].

#### Потенциостатический метод исследования

В этом методе с помощью потенциостата резко смещают потенциал электрода от его равновесного значения  $\varphi_p$ , затем поддерживают его постоянным. После установления заданной величины потенциала емкость двойного слоя остается постоянной и зависимость  $i$  от  $t$  определяется только изменением концентрации вблизи поверхности электрода.

Согласно уравнению Фика для случая нестационарной диффузии, при наложении на электрод постоянного потенциала скорость процесса, лимитируемого диффузией вещества, уменьшается пропорционально корню квадратного из времени  $t$ :

$$i = K \frac{1}{\sqrt{t}} \quad (1)$$

При этом имеют в виду, что скорость собственно электрохимического (электродного) процесса не зависит от времени.

Из уравнения (1) следует также, что при  $i \rightarrow 0$  ток стремится к бесконечно большому значению. Это указывает на то, что скорость подвода вещества при малом  $i$  очень велика. В подобных условиях может особенно четко проявиться замедленность недиффузионных стадий электродного процесса, которые представляют наибольший интерес при исследовании электрохимической кинетики. Наличие этих стадий приводит к тому, что концентрация реагирующих веществ при наложении на электрод определенного значения потенциала падает до нуля не сразу, а спустя некоторый небольшой промежуток времени. Поэтому ток в момент включения потенциала оказывается не бесконечно большим, а приобретает конечное значение, которое зависит от скорости протекания наиболее медленной стадии, вероятнее всего, стадии разряда.

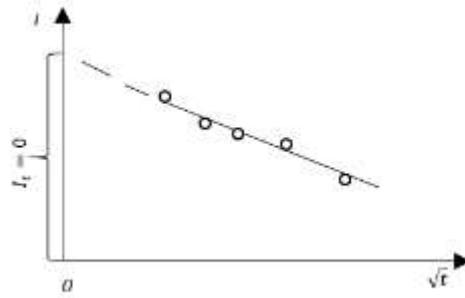


Рис. 2. Зависимость величины тока от времени, позволяющая определить ток обмена.

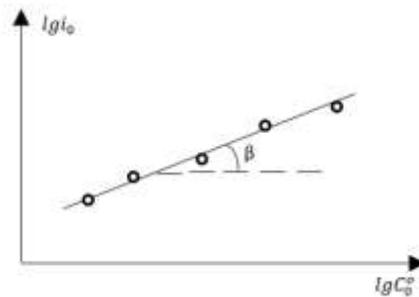


Рис. 3. Графическая зависимость  $\lg i_0 - \lg C_0^0$ , позволяющая определить угол наклона  $\beta$ , равный коэффициенту переноса.

При достаточно малых значениях  $t$  зависимость  $i$  от  $\sqrt{t}$  оказывается линейной и ее удобно экстраполировать к  $t = 0$  (рис. 2). Таким образом можно определить ток обмена. Чтобы определить коэффициент переноса  $\alpha$ , проводят измерения для различных концентраций  $C_0^0$  при  $C_R^0 = \text{const}$  (или наоборот) и таким образом находят плотность тока обмена для каждой концентрации. Далее, имея в виду, что

$$i_0 = zFK_p(C_0^0)^\beta(C_R^0)^\alpha, \quad (2)$$

$$\lg i_0 = \lg(zFK_p) + \alpha \lg C_R^0 + \beta \lg C_0^0, \quad (3)$$

где  $\lg(zFK_p) + \alpha \lg C_R^0 = \text{const}$ ,

строят график  $\lg i_0 - \lg C_0^0$  и по углу наклона (рис. 3) определяют  $\beta = (1-\alpha)$ . Затем рассчитывают константу скорости реакции  $K_p$ . Если экстраполяцию распространить на более длительное время, при котором превалируют уже диффузионные затруднения, то требуется строить графическую зависимость  $i$  от  $\frac{1}{\sqrt{t}}$ . В таком случае, когда экспериментальные данные ложатся на прямую в координатах  $i - \frac{1}{\sqrt{t}}$ , экстраполирующихся в нуль координат, следует вывод о диффузионном контроле.

Для обнаружения концентрационной поляризации часто требуется более длительное время. В этом случае используют метод потенциостатической хроноамперометрии, который заключается в исследовании релаксации электрохимической системы после быстрого потенциостатического изменения ее потенциала. Такой метод применяют при переносе реагентов в растворе и в твердой фазе. Резкое изменение потенциала электрода в потенциостатическом методе достигается, как отмечалось, с помощью потенциостата; возникающий ток в зависимости от времени записывают с помощью осциллографа.

Естественно, что форма изменения потенциала, приведенная на рис. 4, является идеальной, тогда как практически всегда требуется некоторое конечное время, чтобы потенциал успел измениться от  $\varphi_p$  до  $\varphi$ . Основная трудность и состоит в том, чтобы это время по возможности сократить. В схеме потенциостата имеется усилитель постоянного прямого действия, который позволяет существенно сократить время скачкообразного изменения потенциала (до  $10^{-6}$  с и меньше) [5]. Так как при этом все же не всегда удается обеспечить устойчивый режим работы, то одноимпульсный потенциостатический метод используют в электрохимических исследованиях сравнительно редко; гораздо проще поддерживать постоянную разность потенциалов (напряжение) на ячейке, имея в виду, что

$$U = \varphi_i - \varphi_p - IR_\Sigma. \quad (4)$$

В этом случае потенциал исследуемого электрода изменяется, так как изменяется ток. Соответственно этому меняется и омическое падение напряжения  $IR_\Sigma$ .

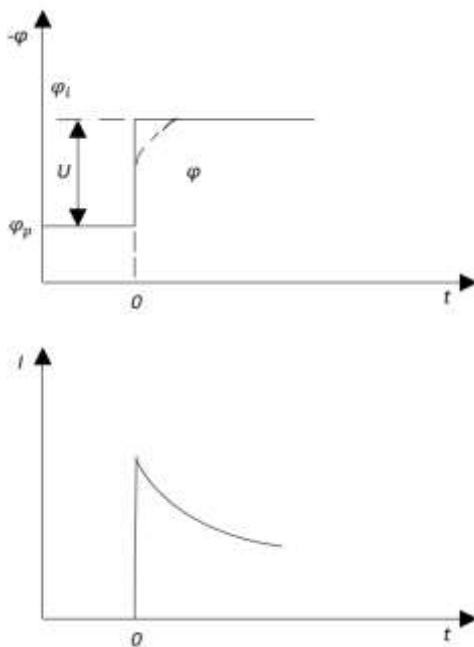


Рис. 4. Характер изменения потенциала электрода и тока по времени при ступенчатом изменении напряжения.

Характер изменения напряжения, потенциала электрода и тока по времени при ступенчатом изменении напряжения виден на *рис. 4*. При разомкнутом ключе с потенциометра на ячейку первоначально накладывается напряжение, при котором потенциал исследуемого электрода не отличается от равновесного (ток в цепи отсутствует). С включением тока напряжение естественно меняется. Это напряжение после усиления и регистрируется осциллографом. Для определения величины тока обмена в методе ступенчатого изменения напряжения строят график  $i - \frac{1}{\sqrt{t}}$  (см. *рис. 2*).

Последующая экстраполяция на нулевое время дает величину  $I_{t=0}$ , из которой находят значение тока обмена по уравнению

$$i_0 = \frac{RT}{zF} \frac{1}{S} \frac{I_{t=0}}{U - I_{t=0}R_{\Sigma}} \tag{5}$$

**Методика исследования**

Принцип работы потенциостата основан на поддержании постоянного потенциала на рабочем электроде относительно электрода сравнения, в то время как ток, протекающий через вспомогательный электрод, измеряется и регистрируется [6]. Это позволяет проводить точные и контролируемые электрохимические эксперименты. Блок схема представлена на *рис. 5*.



Рис. 5. Схема работы потенциостата.

Применение потенциостата позволяет точно измерять токи, возникающие в результате электрохимических реакций между глюкозой и реагентами, содержащимися на рабочем электроде сенсора. Эти токи пропорциональны концентрации глюкозы в межклеточной жидкости, что позволяет определить ее уровень в организме.

Среди самых распространенных на рынке устройств подобного типа можно выделить такие бренды, как Freestyle Libre и Dexcom. Подобные системы используют гибкий чувствительный элемент, который вводится под кожу на задней части руки. Он осуществляет измерение уровня глюкозы в межклеточной жидкости. Несмотря на то, что для установки сенсора требуется однократный прокол кожи, система представляет собой малоинвазивное решение для мониторинга глюкозы, так как после установки сенсора дополнительных проколов для получения данных не требуется. Пользователь может считывать уровень глюкозы, прикладывая к сенсору специальное устройство считывания или смартфон с соответствующим приложением. В нашем исследовании мы использовали схему, состоящую из следующих подсистем: схема генерации и поддержания рабочего напряжения, схема преобразования генерируемого тока в напряжение, а также схема генерации отрицательного напряжения. Схемы данных модулей функционируют по принципу обратной связи в операционном усилителе.

### Результаты и их обсуждение

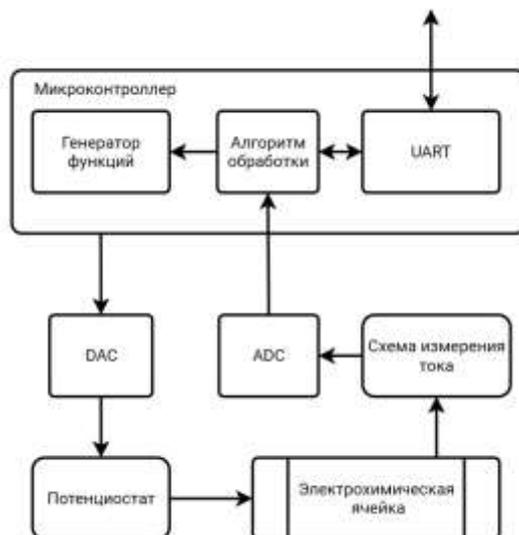


Рис. 6. Блок схема системы отладки.

В ходе исследований был разработан отладочный макет, состоящий из нескольких ключевых компонентов: потенциостат, который обеспечивает контроль и измерение потенциала рабочего электрода относительно эталонного электрода, а также измеряет ток через вспомогательный электрод; чувствительный элемент, включающий в себя рабочий электрод, вспомогательный электрод и эталонный электрод; система сбора и анализа данных, включающая в себя программное обеспечение и аппаратные компоненты для записи, обработки и анализа полученных

данных. Эта система позволяет проводить детальный анализ характеристик электрохимического отклика сенсора на изменения концентрации глюкозы; она включает в себя модули калибровки и тестирования для проверки точности и воспроизводимости результатов измерений, а также для калибровки системы (рис. 7).

ы  
х

д  
а  
н  
н  
ы  
х

рис. 6).

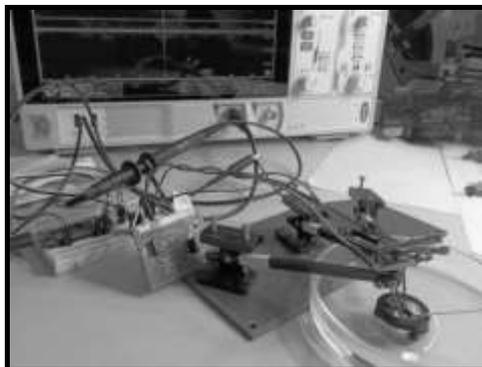


Рис. 7. Отладочный макет.

В результате исследований получена зависимость генерируемого напряжения схемы для работы чувствительного элемента. Оценка электрохимической реакции производилась с помощью 10-ти разрядного модуля АЦП, позволяющего регистрировать малейшее изменение электрохимической реакции глюкозы в крови. На графике отчетливо видно, что подаваемый потенциал зависит от концентрации глюкозы, при этом оценка погрешности измерения не проводилась, но принималась в значении 15%, как указано на аналогичных устройствах, прошедших аттестацию. Стоит отметить, что материалы чувствительного элемента (чистота и концентрация элементов, необходимых для протекания электрохимической реакции) напрямую влияют на результаты измерений. В ходе эксперимента использовались сенсоры фирмы Abbot libre и сенсоры фирмы Сателлит. Отличительной особенностью экспериментальных данных является значительный разброс результатов измерений, что соответствует уровню технологического изготовления сенсоров и их применимости. Сенсоры фирмы Abbot libre предназначены для оценки концентрации глюкозы в межклеточной жидкости, в то время как сенсоры фирмы Сателлит требуют наличия крови. В результате получается разная статистика, при этом расхождение результатов минимальное, не более 5%.

На диаграмме ниже представлен аппроксимированный график полученных результатов тестирования (рис. 8).

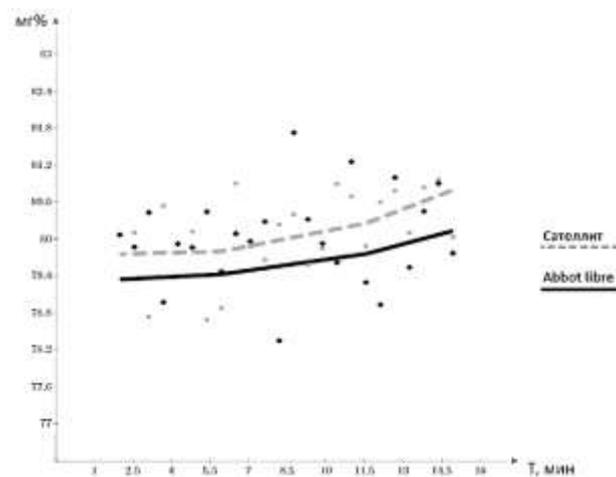


Рис. 8. Диаграмма полученных измерений.

### Заключение

В результате исследований разработана и собрана схема в виде макетной платы, позволяющая регистрировать с помощью электрохимического анализа уровень глюкозы в крови. Получена зависимость генерируемого напряжения схемы для работы чувствительного элемента, исследована разница работы чувствительных элементов разных фирм производителей для различных применений (составляющая не более 5%). Данное исследование позволяет сделать вывод о применимости потенциостатического метода анализа глюкозы в крови для применения в глюкометрах. Дальнейшее развитие исследований нацелено на создание микросхемы-потенциостата с целью ее применения в малоинвазивных глюкометрах.

*Результаты исследований были получены благодаря поддержке и оборудованию дизайн-центра микроэлектроники НовГУ.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зеленский М. М., Грицкевич Е. Ю. Мониторинг уровня глюкозы крови: возможности современных глюкометров // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2022. Т. 8(3). С. 28–44. [Zelensky M. M., Gritskevich E. Yu. Monitoring of blood glucose levels: possibilities of modern glucometers // Russian Journal of Telemedicine and eHealth. 2022. Vol. 8(3). P. 28–44]. URL: <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-3-28-44>
2. Дамаскин Б. Б. Электрохимия: учебник для вузов / Б. Б. Дамаскин, О. А. Петрий, Г. А. Цирлина. М.: Химия, 2006. 624 с. [Damaskin B. B. Electrochemistry: textbook for universities / B. B. Damaskin, O. A. Petrii, G. A. Tsirlina. Moscow: Chemistry, 2006. 624 p.]
3. Будников Г. К. Основы современного электрохимического анализа / Г. К. Будников, В. Н. Майстренко, М. Р. Вяселев. М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2003. [Budnikov G. K. Fundamentals of modern electrochemical analysis / G. K. Budnikov, V. N. Maistrenko, M. R. Vyaselev. Moscow: Binom. Laboratory of Knowledge, 2003].
4. Топильский В. Б. Схемотехника аналого-цифровых преобразователей. Учебное издание. М.: ТЕХНОСФЕРА, 2014. 288 с. [Topil'skiy V. B. Circuitry of analog-to-digital converters. Training edition. Moscow: TECHNOSPHERE, 2014. 288 p.]. ISBN 978-5-94836-383-7.
5. Фрейман Л. И., Макаров В. А., Брыксин И. Е. Потенциостатические методы в коррозионных исследованиях и электрохимической защите. Л.: Химия, 1972 [Freiman L. I., Makarov V. A., Bryksin I. E. Potentiostatic methods in corrosion research and electrochemical protection. Leningrad: Chemistry, 1972].
6. Chua B., Desai S. P., Tierney M. J. et al. Effect of Microneedle Shape on Skin Penetration and Continuous Glucose Monitoring in vivo // Sensors and actuators A: Physical. 2013. Vol. 218. P. 373–381. URL: <https://doi.org/10.1016/j.sna.2013.09.026>

Поступила в редакцию 13.05.2024 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2024.3.4

**RESEARCH ON THE FUNCTIONING OF ELECTROCHEMICAL SENSORS  
OF LOW-INVASIVE GLUCOMETERS**

© **P. E. Vasilev, A. I. Sviridov, D. A. Evstigneev,  
Ya. A. Rostovikov, M. A. Abrosimov**

*Yaroslav the Wise Novgorod State University  
41 Bolshaya Sankt-Peterburgskaya st., 173003 Veliky Novgorod, Novgorod region, Russia.*

*Email: s247084@std.novsu.ru*

The research considered the principle of operation of minimally invasive glucometers, as well as the advantages and disadvantages of various technologies used in them. A prototype potentiostat operating on a 10-bit ADC was manufactured using the method of electrochemical analysis of a blood sample. Obtained results of testing the prototype to determine the blood glucose level. During the experimental study, the results of the trial electrochemical analysis of blood samples were obtained. These results allow us to evaluate the work efficiency of the developed prototype potentiostat and its potential applicability for estimation of blood glucose level.

**Keywords:** potentiostat, low-invasive glucometer, electrochemical analysis, analog-to-digital converter.

*Received 13.05.2024.*