

На правах рукописи



Загорский Игорь Григорьевич

**ИССЛЕДОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА
АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ НА БАЗЕ
СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОГО ПОДХОДА**

Специальность 05.11.17 - Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Научно-исследовательском конструкторско-технологическом институте биотехнических систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» (НИКТИ БТС СПбГЭТУ);

Научный руководитель: Гуревич Борис Симхович, доктор технических наук, доцент, главный научный сотрудник НИКТИ БТС СПбГЭТУ, г. Санкт-Петербург

Официальные оппоненты:

Сушкова Людмила Тихоновна, доктор технических наук, профессор, профессор кафедры биомедицинских и электронных средств и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (г. Владимир);

Тишков Артем Валерьевич, кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Ведущая организация: АО "Государственный оптический институт имени С.И. Вавилова" (ГОИ) (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится 30 декабря 2019 г. в 17⁰⁰ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.238.10 Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) по адресу: г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке СПбГЭТУ «ЛЭТИ» и на сайте www.etu.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 197376, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 5.

Автореферат разослан «29» октября 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 212.238.10



Е.В. Садыкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Регулирование концентрации глюкозы в крови относится к одним из самых важных жизненных процессов саморегулирования организма человека. Это связано с тем, что для клеток глюкоза является источником жизненной энергии, а также представляет собой исходный материал для многих биохимических синтезов. Нахождение уровня глюкозы в пределах от 60 до 100 мг/дл (от 3,3 до 5,5 ммоль/л) является нормой, так как именно при этих значениях обеспечивается оптимальная жизнедеятельность клеток и органов, в частности, нервных клеток и мозга человека.

Как показывает статистика, в настоящее время в мире таким заболеванием, как сахарный диабет, страдает 371 миллион человек, что составляет 7 процентов от всего населения Земли. Прогнозы на будущее также неутешительны: по мнению аналитиков, в ближайшие 10-15 лет болезнь будет прогрессировать и количество людей, страдающих сахарным диабетом, вырастет в разы.

К сожалению, на сегодняшний день данная болезнь считается практически неизлечимой, поэтому сопровождает человека всю жизнь. Кроме того, следует отметить, что сахарный диабет крайне опасен своими осложнениями, например, данное заболевание может вызвать кетоацидоз, гипогликемию, гиперосмолярную кому, лактацидотическую кому, а также развить хронические осложнения, в частности, ретинопатию, нефропатию, энцефалопатию, полинейропатию, поражения кожи, микроангиопатию, диабетические стопы.

На протяжении многих десятилетий люди, болеющие сахарным диабетом, вынуждены придерживаться специального режима питания и режима дня, а также через определенные промежутки времени брать пробы своей крови «на сахар», чтобы преодолеть возможные плачевные последствия заболеваний, многие из которых могут привести к смертельному исходу.

Однако такой инвазивный химический метод определения концентрации глюкозы в крови, как взятие проб крови «на сахар» - это метод, имеющий ряд весомых недостатков. Отметим некоторые из них:

1. Невозможно использование метода в нелабораторных условиях;
2. Метод требует наличия специализированного персонала;
3. Метод имеет малое быстроедействие из-за необходимости взятия и подготовки проб, подготовки реагентов и т.д.

Однако уже во второй половине XX века (в 70-х годах), когда стало очевидно, что сахарный диабет – опасное массовое заболевание людей, начали интенсивно разрабатывать неинвазивные методы измерения концентрации глюкозы в крови, результатом которых в перспективе должно было стать избавление людей от необходимости частого травмирования тела. Поэтому данное исследование (разработка неинвазивного метода

определения уровня глюкозы в крови, основанного на оптическом методе) имеет большую актуальность.

Актуальность данного проекта имеет и другой аспект. Следует отметить, что по данным министерства здравоохранения, в структуре неинфекционных заболеваний в России сахарный диабет занимает 32%, что приводит к значительному экономическому ущербу (в районе 500 млн руб./год). По этой причине, поиск и разработка новых, более эффективных и относительно дешевых, технологий в этой области является одной из ключевых государственных задач, что также определяет высокую значимость данной темы.

Хотя сам по себе неинвазивный спектроскопический метод определения концентрации глюкозы в крови не является новшеством в научных исследовательских работах, разработанный по итогам данного исследования алгоритм определения указанной величины имеет следующее преимущество: так как кровь человека до конца не изучена (не известны некоторые компоненты и их свойства), то вполне вероятно, что в диапазоне поглощения света, являющимся глюкозозависимым, существуют также компоненты, помимо глюкозы, которые активно поглощают свет, что приводит к некоторой ошибке в определении концентрации глюкозы в крови. Разработанный алгоритм учитывает названный факт и рассматривает весь диапазон поглощения света, что повышает точность получаемых результатов.

Объектом исследования является принцип действия, конструкция и алгоритмическое обеспечение аппаратно-программного модуля диагностики уровня сахара в крови без забора крови, работающий на принципе измерения интенсивности поглощенного света различными компонентами как крови, так и тканей человека.

Предметом исследования является усовершенствованный алгоритм вычисления концентрации глюкозы в крови, основанный на спектроскопическом методе.

Целью работы является разработка математическо-алгоритмического вычисления концентрации глюкозы в крови, основанного на спектроскопическом методе.

Для достижения поставленной цели в работе решаются следующие **задачи**:

1) Разработка математической методики оптического неинвазивного метода анализа концентрации глюкозы в крови.

2) Разработка программы и метода проверки корректности разработанной математической методики.

3) Исследование поглощения света различными компонентами крови в диапазоне длин волн от 200 нм до 1100 нм и выбора участков для вычисления концентрации глюкозы в крови.

4) Разработка алгоритмического, математического и программного обеспечения макета аппаратно-программного модуля для определения концентрации глюкозы в крови неинвазивным методом.

Методы исследования.

В данном диссертационном исследовании используются следующие методы:

1. Экспериментальный метод.
2. Теоретические методы физико-математического моделирования.
3. Инженерные методы проектирования и создания медицинских оптико-электронных приборов.
4. Методы цифровой обработки сигнала.
5. Методы объектно-ориентированного компьютерного программирования.
6. Статистические методы анализа и обработки результатов исследований.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. В ходе исследования была выявлена эффективность построения математическо-алгоритмического обеспечения определения концентрации глюкозы в крови неинвазивным методом на базе формирования системы линейных уравнений (СЛАУ), каждое из которых описывает поглощение излучения различными компонентами, включая глюкозу, на значительном количестве длин волн, для повышения достоверности результатов используется избыточное количество уравнений, нежели требуется для получения результатов;

2. В процессе исследования крови спектроскопическим методом для формирования СЛАУ в рамках разрабатываемого метода были выявлены спектральные характеристики некоторых компонентов, которые отсутствовали в научно-технической литературе;

3. Используемая методика аппроксимации линейными уравнениями в комплексе с применением метода Гаусса для решения СЛАУ показывает эффективность, упрощает достижение результатов и повышает их достоверность;

4. Используемый метод и алгоритм определения концентрации глюкозы в крови неинвазивным методом показали себя эффективными для решения данной задачи и выдали результаты с высокой точностью достоверности, требуемой ВОЗ.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Построение математическо-алгоритмического обеспечения определения концентрации глюкозы в крови неинвазивным методом эффективно при его формировании на базе СЛАУ, каждое из которых описывает поглощение излучения различными компонентами, включая глюкозу, на количестве длин волн, не меньшем, чем число поглощающих компонентов, принимаемых во внимание;

2. Методика аппроксимации линейными уравнениями наиболее эффективна, проста в достижении результатов и достоверна при ее использовании в совокупности с методом Гаусса для решения СЛАУ;

3. Повышение числа длин волн, на которых осуществляются измерения компонентов крови, обеспечивает рост вероятности сходимости решения СЛАУ в математической модели, а, следовательно, обеспечивает повышение точности определения концентрации глюкозы в крови;

4. Предложенные метод и алгоритм неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови позволяют обеспечить точность, удовлетворяющую требованиям ВОЗ.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что в результате ее выполнения в теоретическом плане были предложены:

- спектральные характеристики поглощения некоторых компонентов крови;

- преимущества использования метода Гаусса для решения СЛАУ по сравнению с другими методами, например, методом сингулярного разложения.

В практическом плане были получены следующие значимые результаты:

- На основе предложенного алгоритма был разработан аппаратно программный модуль для вычисления концентрации глюкозы в крови спектроскопическим методом;

- Предложенный метод позволяет определить концентрацию глюкозы в крови в пределах одного кардиоцикла;

- Данный алгоритм позволяет вести непрерывное наблюдение за изменением уровня глюкозы в крови человека.

Личный вклад автора заключается в анализе текущего состояния проблемы, планировании и проведении экспериментальных исследований по получению спектральных характеристик поглощения некоторых компонентов крови, разработке математической модели, разработке аппаратных и программных средств экспериментального макета, проведении технических, медико-биологических испытаний и апробации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена использованием апробированных и подтвержденных методов обработки результатов измерений, сравнением результатов экспериментальных исследований с результатами математического моделирования.

Результаты работы были представлены и обсуждены на следующий международных конференциях:

1) IEEE Northwest Russia Conference on Mathematical Methods in Engineering and Technology: MMET NW 2018. Санкт-Петербург, 10-14 сентября 2018 г.

2) XXII International Conference on Soft Computing and Measurements SCM'19. Санкт-Петербург, 23-25 мая 2019 г.

3) European Conferences on Biomedical Optics. Munich, Germany, June 23-27 2019.

4) XIV Russian-German Conference on Biomedical Engineering, Санкт-Петербург, 3-6 июля 2019 г.

Публикации. По итогам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из них 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень ВАК, в которых опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, 6 научных публикаций в журналах, входящих в базы цитирования Scopus, 4 публикации в других изданиях и в сборниках трудов конференций.

Структура и объём диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы и приложения. Общий объём диссертации составляет 134 страницы, включая 68 рисунков, 6 таблиц, список цитируемой литературы из 116 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность проведённого исследования, изложены цель и задачи работы, объект и предмет исследования, обозначены методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, представлена информация по поводу апробации работы, а также описаны новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава - литературный обзор по теме исследования. Представляет собой рассмотрение видов современных глюкометров. В главе приводится классификация глюкометров, а именно разделение глюкометров по методам их работы на неинвазивные и инвазивные. Подробно представлено обозрение видов глюкометров, основанных на каждом из методов, приведено их сравнение и подчеркнуты отличительные свойства каждого вида. Отдельно рассмотрен неинвазивный глюкометр, основанный на оптическом методе, его отличительные характеристики, плюсы и минусы, обоснован выбор данного глюкометра для разработки и воплощения.

Вторая глава посвящена разработке математической модели оптического неинвазивного метода анализа концентрации глюкозы в крови.

При рассмотрении принципа формирования модели особое внимание уделяется решению такой проблемы, как определения доли света, за поглощение которой ответственна именно глюкоза, а не другие части человеческого организма, например, компоненты кожи, тканей, другие составляющие крови. Поэтому при создании математической модели за основу определения доли поглощенного света в крови берётся закон Бугера – Ламберта – Бера, однако по причине его применения не для однотипного вещества закон видоизменяется и используется в следующей форме:

$$I_0 = I e^{k_m n_m + k_p n_p + \dots + k_z n_z} \quad (1)$$

где I_0 – интенсивность света, на входе в вещество; $I(l)$ – интенсивность света, на выходе вещества; k_m – коэффициент поглощения вещества типа m

на i -ой длине волны в слое l_0 (безразмерная величина); n_m – концентрация вещества типа m , распределённая на толщину слоя l_0 .

Из выражения (1) после определенного преобразования, получается простое линейное уравнение:

$$k_m n_m + k_p n_p + \dots + k_z n_z = \ln \frac{I_0}{I} \quad (2)$$

Каждый из поглощающих компонентов, а частности, глюкоза, имеет свою спектральную характеристику поглощения, поэтому при учете того факта, что в растворе отсутствует понятие толщины вещества, по формуле (2) будет осуществляться измерение процентной составляющей глюкозы как одного из многих веществ в данном растворе. Это реализуется благодаря проведению измерений на N длинах волн в пределах спектрального диапазона устройства и записи уравнений с N неизвестными согласно формуле (2). Одним из решений этой СЛАУ будет концентрация глюкозы в крови.

Так как математические вычисления сводятся к решениям СЛАУ, а в системе число уравнений равно числу неизвестных, то систему можно записать в виде

$$Ax = b, \quad (3)$$

где A – заданная квадратная матрица порядка n , b – заданный вектор-столбец с N компонентами и x – неизвестный вектор-столбец с N компонентами.

В работе рассматриваются различные методы решения СЛАУ. Делается акцент на анализ таких методов, как метод Гаусса, метод сингулярного разложения. Рассматриваются принципы действия и преимущества каждого из них и делается вывод о том, что метод Гаусса в данном случае дает лучшие результаты.

В исследовании находит отражение влияние конечной полосы пропускания пучка излучения источника света на сходимость решения при вычислениях по математической модели.

Спектральная кривая поглощения как отдельных компонентов, так и целиком части тела человека, через которую проходит излучение, представляет собой математическую свертку истинной спектральной кривой поглощения и аппроксимирующей гауссовой кривой, причем чем меньше ширина полосы пропускания излучения, тем ближе измеренная кривая спектрального поглощения к истинной.

Однако, в рассматриваемом случае, функция интенсивности света, попадающего на все элементы светочувствительного элемента (ПЗС-линейки), видоизменяется и описывается таким выражением:

$$S_M(\lambda) = \sum_{z=1}^n S_a(\lambda) * e^{\frac{-(\lambda-\lambda_z)^2}{\sigma^2}} - \sum_{k=1}^{n-1} S_{\text{парк}} \quad (4)$$

где $S_M(\lambda)$ – измеренная кривая спектрального поглощения, $S_a(\lambda)$ – истинная кривая спектрального поглощения, λ_0 – длина волны излучения в точке максимума полосы пропускания излучения, λ – ширина полосы пропускания излучения, z – порядковый номер пикселя, $S_{\text{парк}}$ – паразитная интенсивность

излучения, попадающая на данный пиксель от сигнала, предназначенного для k -го пикселя, т.е.

$$S_{\text{пар}k}(\lambda) = S_{ak}[\lambda - (z - k)\delta\lambda] \otimes e^{-\frac{(\lambda - \lambda_k)^2}{\sigma^2}} \quad (5)$$

где S_{ak} – интенсивность света, соответствующая истинной кривой спектрального поглощения для k -го пикселя линейки.

Далее предлагается два подхода к преобразованию полученной условной концентрации глюкозы в концентрацию, выраженную в ммоль/л:

1. Расчетный

Осуществляется с помощью определения примерной доли поглощающего объема, занимаемого кровью (δ) и определения доли объема глюкозы, занимаемой в поглощающем объеме (n_g/δ)

Итоговая формула:

$$C = 10^6 \frac{n_g}{\delta M_s} \quad (6)$$

2. Калибровочный

Осуществляется с помощью получения калибровочной величины n_{gc} в соответствии с математической моделью, а также определения калибровочной концентрации глюкозы C_c у того же пациента в тот же момент инвазивным методом. Вычисляется отношение C/n_{gc} .

Итоговая формула:

$$C = n_g \frac{C_c}{n_{gc}} \quad (7)$$

В качестве завершения главы дается представление об аналогичных методах для математической модели, рассматриваются характеристики моделей и причины незавершенности проектов.

В **третьей главе** исследовательской работы представлено алгоритмическое, математическое и программное обеспечение макета неинвазивного глюкометра, основанного на оптическом методе определения концентрации глюкозы в крови.

В работе находит отражение описание предварительного выбора методов расчёта. Данный выбор был осуществлен по результатам численного анализа сходимости решения и ожидаемой погрешности вычисления концентрации глюкозы в крови. Работа была проделана в рамках договора о совместных работах, заключенного между СПбГЭТУ «ЛЭТИ» и Аристотелевского университета Салоник (договор заключен 1 октября 2018 года) с использованием вычислительного кластера университета Салоник, состоящего из Server HP Workstation z400-CaT-Xeon 3565 и Network of 26 MacPro 6-Core and 50 MacPro Quad-Core. Данные измерений, полученные при измерениях на Perkin-Elmer Lambda 1050, сканирующем двухлучевом монохроматоре, использовались в качестве экспериментальных спектров поглощения.

Были получены спектры, использование которых стало основой для построения СЛАУ, а также дальнейшего анализа сходимости данных на кластере Аристотелевского университета Салоник.

В главе рассмотрен разработанный в процессе исследования алгоритм расчета, основанный на методе Гаусса. На рисунке 2 представлена блок-схема, отражающая данный алгоритм:

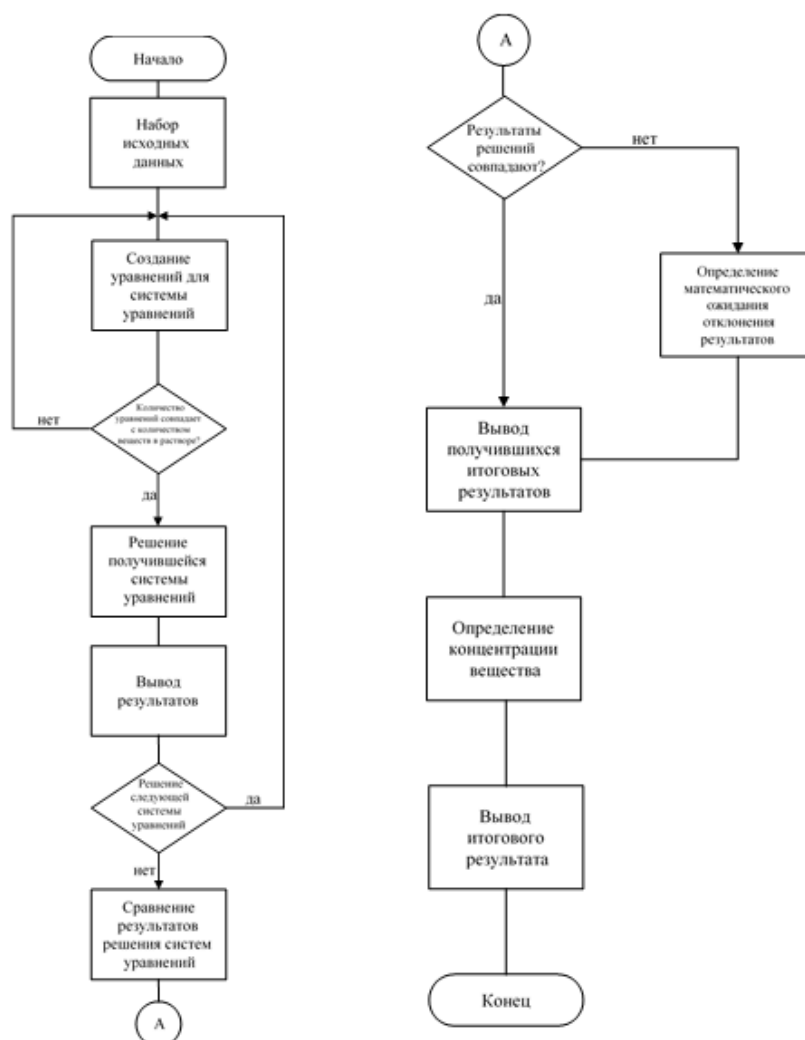


Рисунок 1 – Алгоритм вычислений концентрации глюкозы в крови в соответствии с математической моделью.

Данный алгоритм подразумевает наличие некоторого набора исходных данных, который ложится в основу СЛАУ. После составления СЛАУ осуществляется проверка совпадения количества уравнений и поглощающих компонентов. В случае их совпадения осуществляется решение методом Гаусса и вывод результатов в файл промежуточных итогов.

Затем производится составление следующей СЛАУ с использованием других длин волн и реализуется сравнение результатов решения разных СЛАУ. После этого, при условии совпадения наборов решений (максимальная погрешность - 5%), алгоритмом предусматривается вывод результатов СЛАУ.

При этом осуществляется перевод условной концентрации глюкозы в концентрацию, выраженную в ммоль/л.

Работа предложенного алгоритма рассматривается на примере двухкомпонентной системы вода – глюкоза.

Особое внимание в работе было уделено программному обеспечению модуля. При его разработке были использованы язык программирования C++ и библиотека Qt. В описании находят отражение плюсы данного языка, повлиявшие на выбор именно его для данного проекта.

Разработанное программное обеспечение имеет следующий интерфейс:

1) Панель главного окна
2) Иконка «Настройка» с панели главного окна открывает окно со следующими иконками:

1. Иконка «Отправить» с окна «Настройка»: отвечает за отправление установленной настройки в прибор.

2. Иконка «Получить кадр» с окна «Настройка»: отвечает за снятие с прибора одного кадра и отображение его в специальном окне справа.

3. Иконка «Загрузить» с окна «Настройка»: отвечает за загрузку настройки, сделанных ранее и сохраненных на диске; для отправки загруженных настроек в прибор необходимо активировать иконку «Отправить».

4. Иконка «Сохранить» с окна «Настройка»: отвечает за сохранение установленных настроек на диске.

3) Иконка «Съемка» с панели главного окна запускает съемку эксперимента в соответствии с установленными настройками и открывает окно, в котором отображается отснятая в результате активации иконки спектральная кривая.

Созданное программное обеспечение позволяет по оси ординат окна откладывать проценты, по оси абсцисс – номера пикселей многоэлементного фотоприемника, выводить значения текущих величин на графике в процентах установкой курсора на точки графика, увеличивать произвольные области графика, возвращаться к основному графику нажатием правой кнопки мыши, присваивать графикам названия, изымать все кривые, добавленные при работе с программной съемкой.

4) Иконка «Открыть» с панели главного окна, нажатием на которую открывается окно со списком файлов, содержащих сохраненные результаты экспериментов.

5) Иконка «Сохранить» с панели главного окна, нажатием на которую осуществляется открытие окна, позволяющего сохранить результаты эксперимента в списке, причем измеренный спектр может быть также передан в окно анализа.

6) Иконка «Экспорт в CSV» с панели главного окна, нажатием на которую открывается окно CSV файла, в которое можно экспортировать данные проведенного эксперимента.

7) Иконка «Анализ» с панели главного окна, нажатием на которую запускается процедура анализа результатов экспериментов.

Активацией иконки «Запустить» осуществляется запуск подпрограмм. Для написания подпрограммы анализа был использован язык JavaScript, в котором данные по экспериментам передаются как глобальный двухмерный массив с именем data (data[0] – данные кривой фона, data[1] – данные кривой воды, data[2...] – остальные кривые).

В четвертой главе исследовательской работы рассматривается описание проведения исследовательских испытаний для подтверждения верности математической модели оптического неинвазивного метода анализа концентрации глюкозы в крови.

Для проведения контрольных измерений концентрации глюкозы в крови был использован анализатор для количественного определения глюкозы и лактата в цельной крови, плазме или сыворотке крови человека Biosen C-line, представляющий собой прибор с высокой измерительной точностью и высокой производительностью при проведении групповых анализов. Возможности прибора охватывают измерения содержания глюкозы в диапазоне 0,5 – 50 ммоль/л с точностью $CV \leq 1.5\%$ (12 ммоль/л).

Было решено использовать требования ГОСТ Р ИСО 15197-2015 «Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета» для установления требований к точностным характеристикам разработанной математической модели. Данный документ указывает на необходимость проведения большого количества измерений, выполненных при определенных условиях, выражение данных в виде таблиц и гистограмм, к которым указывалось бы, какой процент измеренных концентраций глюкозы укладывается в определенный интервал значений, измеряемых в ммоль/л. Кроме того, необходимо формулировать и применять критерии приемлемости, что подразумевает, например, определение допустимого процента числа измерений, концентрация глюкозы в которых отклоняется от среднего значения не более, чем на определенную величину, измененную в ммоль/л, для каждого значения концентрации глюкозы.

Далее осуществляется вычисление доли поглощенного излучения, за которую несет ответственность каждый поглощающий компонент (разброс и точность определения вкладов может значительно отличаться от погрешностей измерения суммарных интенсивностей света). По этой причине ошибка вычисления концентрации глюкозы может достигать 30-50% и более (вплоть до 100%, что означает отсутствие корреляции между измеренной интенсивностью света и концентрацией глюкозы).

Особо внимание при проведении верификации математической модели уделяется выбору исходных данных. И в итоге выбираются такие источники, как

1) экспериментальные данные, полученные на образцовом инвазивном глюкометре после забора проб у контрольной группы пациентов до и после приема раствора глюкозы;

2) данные, сведенные в таблицу из протокола измерений, полученные из литературных источников и в результате контрольных экспериментов.

3) данные спектрограмм, снятых на полученных пробах с помощью спектрофотометра.

В ходе работы было доказано, что наиболее удобным будет осуществление верификации на основе такой процедуры, как измерение спектрометром проб в области спектра от 700 до 1100 нм, с шагом 2 нм.

Также выявлена рациональность построения и решения СЛАУ производится на 16 длинах волн излучения, которые соответствуют центральным длинам волн каждого из 16 светодиодов, включенных в состав источника излучения. В ходе исследовательской работы было выбрано 12 страдающих диабетом пациентов, не являвшихся профессионалами в этой области (согласно ГОСТ Р ИСО 15197-2015 «Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета»). В ходе работы доказывается рациональность выбора именно такого числа людей. Рассматривались пациенты старше 50 лет.

Следующим шагом было проведение корректирующих процедур с использованием данных, полученных для чистого физиологического раствора с первоначальными известными концентрациями глюкозы. В соответствие с математической моделью, были рассчитаны внутренние коэффициенты модели с учетом известных концентраций глюкозы по образцовому измерителю в каждой пробе.

В завершение процедур верификации было осуществлено получение расчетных концентраций глюкозы в пробах индивидуально на каждом наборе данных для проб и сравнение расчетных данных с экспериментальными. Различие не более, чем на 30-50% дает возможность утверждать, что математическая модель обладает достаточной степенью достоверности для дальнейшего проведения оптимизации с учетом возможностей источника света с управляемым спектром и возможностям выбора для расчета набора из любого количества любых длин волн любой усредняемой ширины в интересующем нас спектральном диапазоне.

В главе описываются проведенные модельные эксперименты. Самые первые эксперименты были проведены на спектрофотометре Hitachi U-3410. Схема измерения реальных образцов была следующей:

- 1) Измеряется проба натошак. В опорном канале – воздух.
- 2) Измеряется проба с сахаром. В опорном канале – воздух.
- 3) Измеряется проба с сахаром. В опорном канале – проба натошак.

Кроме этого были проведены дополнительные измерения модельных растворов:

- 1) Дистиллированная вода;
- 2) Вода с добавками глюкозы в диапазоне от 1 до 100 ммоль/л;
- 3) Чистый физраствор (раствор для инфузий – натрия хлорид 0,9% Solopharm);
- 4) Физраствор с добавками глюкозы в диапазоне от 1 до 100 ммоль/л.

На рисунках 2 и 3 отображены примеры графиков измерений, проведенных на Hitachi U-3410:



Рисунок 2 - Вода-воздух в диапазоне 0,7 – 1,7 мкм



Рисунок 3 - Дифференциальный график поглощения плазмы крови, в опорном канале вода.

Было выяснено, что Hitachi U-3410 не может дать необходимого динамического диапазона, а значит используемый прибор не дает возможности получить данные, пригодные для использования в математической модели расчета концентрации глюкозы. Амплитуда дифференциального сигнала, отвечающего за поглощение глюкозы в нужных нам участках, соизмерима с шумами прибора. Последующие модельные эксперименты были проведены с использованием оптических абсорбционных сканирующих монохроматоров высокого разрешения Perkin-Elmer Lambda 950 и Perkin-Elmer Lambda 1050.

На рисунках 4 и 5 отображены примеры графиков, полученных на Perkin-Elmer Lambda 950 и Perkin-Elmer Lambda 1050 в результате измерений:

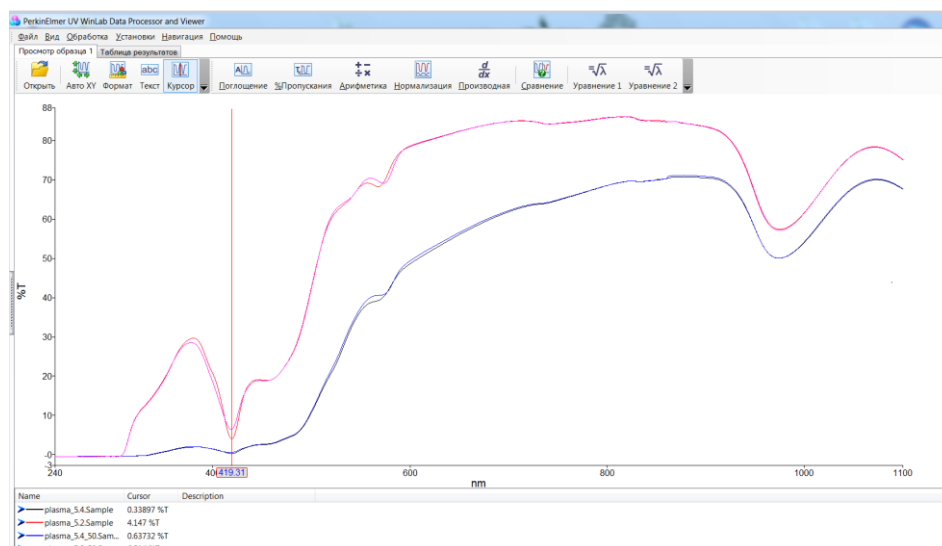


Рисунок 4 - График поглощения проб с исходной плазмой крови, а также с плазмой, имеющей искусственную добавку глюкозы, в диапазоне 240-1100 нм. В опорном канале воздух.

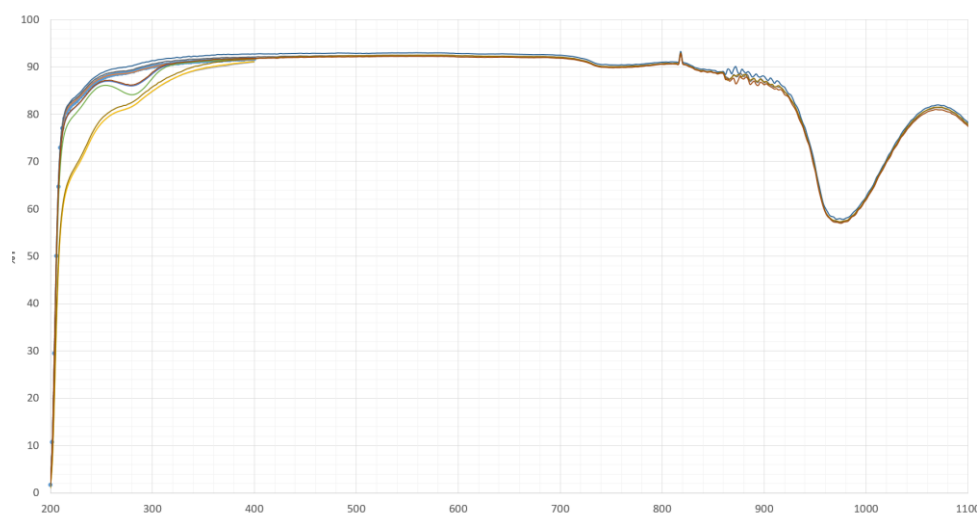


Рисунок 5 - График поглощения воды, имеющей искусственную добавку глюкозы, в диапазоне 200-1100 нм. В опорном канале воздух.

В результате анализа графиков делается вывод, что для более надежного перехода к построению СЛАУ и обнаружения корреляции между спектрами поглощения и концентрации глюкозы на живых объектах необходимо анализировать одновременно весь интересующий спектральный диапазон.

Следующим шагом становится проведение исследовательских испытаний. На рисунках 6 и 7 отображены примеры графиков измерений, проведенных на Perkin-Elmer Lambda 950:

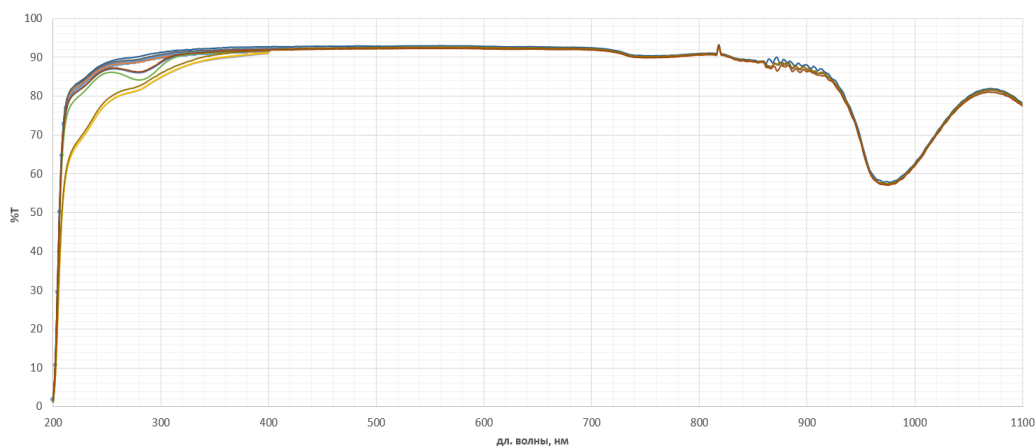


Рисунок 6 –Графики поглощения растворов глюкозы в физиологическом растворе, концентрации глюкозы от 1 до 100 ммоль/л

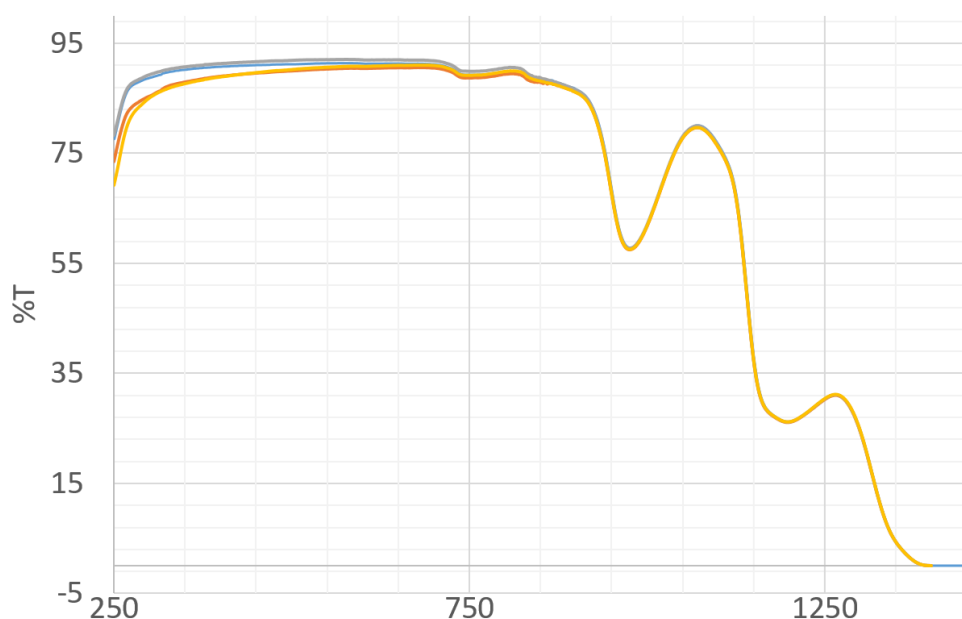


Рисунок 7 - Графики поглощения растворов глюкозы в воде, концентрации глюкозы от 0 до 100 ммоль/л

По итогам проведения данных исследований было определен набор рабочих длин волн в спектральных диапазонах, являющихся ключевыми для наиболее корректного вычисления концентрации глюкозы в крови:

- 1) 1-2 длины волны в окрестности 1070 как опорная точка для возможной нормировки;
- 2) 2-3 длины волны в области 700-750 нм как глюкозозависимые;
- 3) 5-10 длин волн в области 950-1000 нм как глюкозозависимые.

Пятая глава посвящена описанию двух изготовленных макетов аппаратно-программного модуля для диагностики уровня сахара в крови без забора крови. Структурная схема макета аппаратно-программного модуля представлена на рисунке 8.

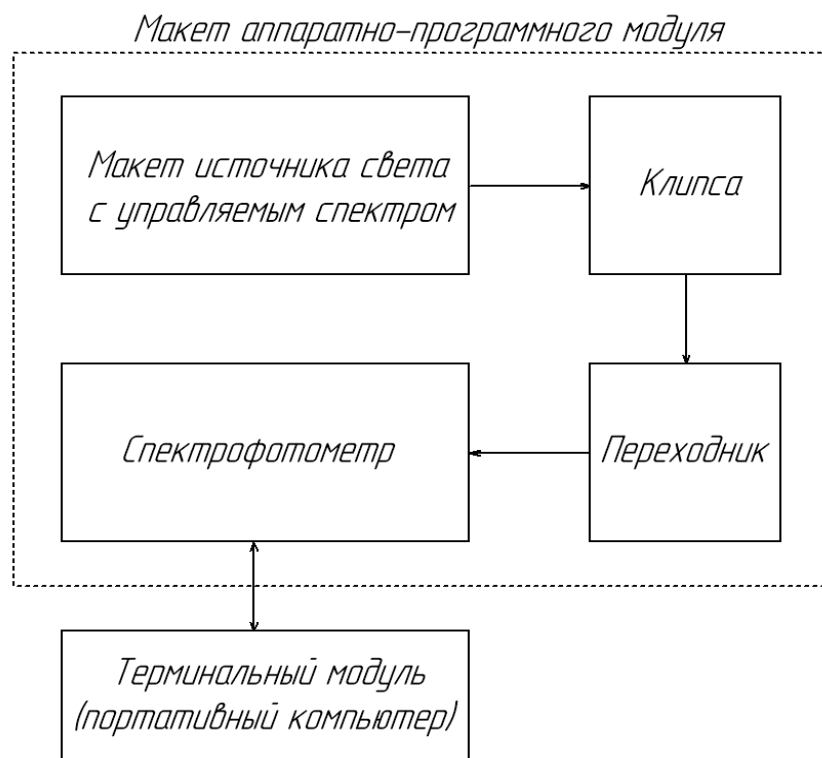


Рисунок 8 - Структурная схема макета аппаратно-программного модуля

В заключении сформулированы основные результаты диссертационной работы, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

- 1) Разработана математическая модель, основанная на составлении и решении СЛАУ, построенных на основе спектральных характеристик поглощения различных компонентов крови; проведена ее верификация.
- 2) Экспериментально выявлены спектральные характеристики поглощения некоторых компонентов крови.
- 3) Разработано алгоритмическое и математическое обеспечение макета неинвазивного глюкометра, основанного на оптическом методе определения концентрации глюкозы в крови.
- 4) Разработано программное обеспечение макета неинвазивного глюкометра, основанного на оптическом методе определения концентрации глюкозы в крови на языке программирования C++ с использованием библиотеки Qt, а также языке программирования JavaScript.
- 5) Создан макет неинвазивного глюкометра, основанного на оптическом методе.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, определённых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Экспериментальная проверка математической модели неинвазивного метода определения концентрации глюкозы в крови / В.В. Шаповалов, Б.С. Гуревич, С.Ю. Дудников, И.Г. Загорский, А.В. Беляев // Вопросы радиоэлектроники. 2019 № 11 С. DOI УДК 616–073.5

2. Гуревич Б.С., Дудников С.Ю., Шаповалов В.В., Загорский И.Г. Использование метода спектрометрии для неинвазивного определения содержания глюкозы в крови // Известия ВУЗов. Физика. 2018. Т. 61, №12. С. 162-164.

3. Шаповалов В.В., Дудников С.Ю., Загорский И.Г., Гуревич Б.С. Разработка метода спектроскопического неинвазивного мониторинга концентрации глюкозы в крови человека // Современные технологии в медицине. 2019. Т. 11, №2. С. 110-114.

Статьи в научных журналах индексируемых в базе данных Scopus:

4. Gurevich B.S., Shapovalov V.V., Dudnikov S.Yu., Zagorskiy I.G. Spectroscopic non-invasive method for monitoring glucose concentration in human blood // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2018. 9(6) P. 1022-1025.

5. Shapovalov V.V., Gurevich B.S., Dudnikov S.Yu., Belyaev A.V., Zagorskiy I.G. Optical non-invasive methods for glucose determination in human blood // International Journal of Pharmaceutical Research. 2018. V.10, No.1. P. 324-329.

6. Gurevich B.S., Dudnikov S.Yu., Shapovalov V.V., Zagorskii I.G. Application of a spectroscopic method for noninvasive determination of glucose contents in blood // Russian Physics Journal. 2019. V/61, No. 12. P. 2324-2326.

7. Gurevich B.S., Shapovalov V.V., Dudnikov S.Yu., Zagorskiy I.G., Belyaev A.V. Non-invasive spectroscopic method of glucose concentration determination in human blood: mathematical description // Proceedings of SPIE. 2019. V. 11074. 110741V.

8. Gurevich B.S., Shapovalov V.V., Dudnikov S.Yu., Zagorskiy I.G., Belyaev A.V. Non-invasive spectroscopic method of glucose concentration determination in human blood: mathematical description // Proceedings of SPIE. 2019 V. 11074 P. 11074V1.

9. Gurevich B.S., Shapovalov V.V., Dudnikov S.Yu., Zagorskiy I.G. A mathematical model of non-invasive glucometer based on spectrometric principle // AIP Conference Proceedings. 2019. V. 2140. P. 020027.

Публикации в других изданиях и в сборниках трудов конференций:

10. Гуревич Б.С., Шаповалов В.В., Дудников С.Ю., Боброва Ю.О., Загорский И.Г. Спектроскопический метод неинвазивного определения

содержания глюкозы в крови человека // Научная сессия ГУАП: сб. докл.: В 3 ч. Ч. II. Технические науки/ СПб: ГУАП. СПб. 2018. С. 38-41.

11. Гуревич Б.С., Шаповалов В.В., Дудников С.Ю., Загорский И.Г. Расчетно-экспериментальный неинвазивный метод определения концентрации глюкозы в крови человека // Международная научная конференция «IEEE Northwest Russia Conference On Mathematical Methods In Engineering And Technology: ММЕТ NW 2018». Сборник докладов. Санкт-Петербург. 10 - 14 сентября 2018 г. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ». С. 485-487.

12. Гуревич Б.С., Дудников С.Ю., Шаповалов В.В., Боброва Ю.О. Расчет спектроскопического устройства для неинвазивного определения содержания глюкозы в крови // Международная научная конференция «IEEE Northwest Russia Conference On Mathematical Methods In Engineering And Technology: ММЕТ NW 2018». Сборник докладов. Санкт-Петербург. 10 - 14 сентября 2018 г. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ». С. 482-484.

13. Шаповалов В.В., Гуревич Б.С., Дудников С.Ю., Загорский И.Г., Боброва Ю.О. Вычислительный комплекс для обеспечения неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови человека // Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям. Санкт-Петербург. ЛЭТИ. 2019. Т. 1. С. 307-309.