

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ФАКУЛЬТЕТ РАДІОФІЗИКИ, ЕЛЕКТРОНІКИ ТА КОМП'ЮТЕРНИХ СИСТЕМ

Кафедра медичної радіофізики

«На правах рукопису»

Робота допущена до захисту в ЕК
рішенням кафедри медичної радіофізики
від __ __ 2024 року, протокол №.
Завідувач кафедри кандидат фіз.-мат. наук, доцент
_____Сергій РАДЧЕНКО

ДИПЛОМНА РОБОТА МАГІСТРА

на тему:

**«СИСТЕМА ЗБИРАННЯ ТА ПЕРВИННОГО ОБРОБЛЕННЯ ДАНИХ
ДЛЯ ВИМІРЮВАННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ У КРОВІ З ВИКОРИСТАННЯМ СПЕКТРОСКОПІЇ
БЛИЖНЬОГО ІНФРАЧЕРВОНОГО ДІАПАЗОНУ»**

Виконала:

студентка 2-го курсу магістратури
денної форми навчання
спеціальності 105 Прикладна фізика та наноматеріали
ОНП «Біомедична фізика, інженерія та інформатика»
Остапенко Олександра Сергіївна _____

Науковий керівник:

кандидат фіз.-мат. наук, доцент
Бех Ігор Іванович _____

Рецензент:

доктор фіз.-мат. наук, старший науковий співробітник
Голуб Володимир Олегович _____

Засвідчую, що у цій дипломній роботі
немає запозичень з праць інших авторів без
відповідних посилань
Студентка _____ Олександра ОСТАПЕНКО

Київ – 2024

РЕФЕРАТ

Робота містить 41 сторінок, 27 рисунків, 30 джерел посилання, 4 додатки.

Дипломна робота магістра присвячена розробці структурної та принципової схем, а також виготовленню прототипу системи збирання та первинного оброблення даних для вимірювання рівня глюкози у крові з використанням спектроскопії ближнього ІЧ діапазону.

Для досягнення мети роботи було застосовано такі методики: макетування з пайки та з пайкою, дослідження розсіювання ІЧ світла водним розчином глюкози, дослідження за участі волонтерів.

Показано, що існує чітка кореляція між відносною зміною інтенсивності фотоструму та рівнем глюкози в крові: з ростом рівня глюкози відносна зміна інтенсивності фотоструму також зростає і навпаки. Таким чином відносна зміна інтенсивності фотоструму може в подальшому бути використана для визначення рівня глюкози в крові.

Ключові слова: ГЛЮКОЗА, НЕІНВАЗІЙНА ГЛЮКОМЕТРІЯ, БЛИЖНІЙ ІЧ ДІАПАЗОН.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ.....	2
ЗМІСТ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	7
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1 ГЛЮКОЗА.....	7
1.2 ДІАБЕТ.....	9
1.3 ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ.....	9
1.4 ПРИСТРОЇ НЕІНВАЗІЙНОЇ ГЛЮКОМЕТРІЇ.....	11
1.4.1 Спектроскопія КР.....	11
1.4.2. Хімічний аналіз ацетону у видихуваному повітрі.....	12
1.4.3. Спектроскопія червоного та ближнього ІЧ діапазону з оклюзією кровотоку.....	13
1.4.4. Люмінесцентна спектроскопія.....	14
1.5 СУЧАСНІ РОЗРОБКИ НА ОСНОВІ СПЕКТРОСКОПІЇ БЛИЖНЬОГО ІЧ ДІАПАЗОНУ.....	15
2. МЕТОДИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	17
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	19
3.1. СТРУКТУРНА СХЕМА ПРОТОТИПУ ТА КОМПОНЕНТНА БАЗА.....	19
3.1.1 Інфрачервоний лазер.....	19
3.1.2 Фотоприймач.....	20
3.1.3 Мікроконтролер Arduino Uno Rev.3.....	21
3.1.4 Аналого-цифровий перетворювач.....	22
3.1.5 Перетворювач струм-напруга.....	23
3.2. ПРОТОТИП НА ОСНОВІ МАКЕТНОЇ ПЛАТИ БЕЗ ПАЙКИ.....	24
3.3 ПРОТОТИП НА ОСНОВІ МАКЕТНОЇ ПЛАТИ З ПАЙКОЮ.....	26
3.5 ДОСЛІДЖЕННЯ IN VIVO ЗА УЧАСТІ ВОЛОНТЕРІВ.....	28
ВИСНОВКИ.....	31
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	32
Додаток 1. Основні характеристики спектрометра SDH-IV.....	36

Додаток 2. Основні параметри плати мікроконтролера Arduino UNO Rev.3.....	37
Додаток 3. Основні характеристики операційного підсилювача MCP602.....	38
Додаток 4. Код програми мікроконтролера.....	38

ВСТУП

У нашому непостійному світі живеться доволі непогано. Проте тільки до того часу, поки ми не захворіємо. І деякі захворювання швидкими темпами підкорюють все молодшу вікову аудиторію. Одним з таких захворювань є діабет.

Діабет - група ендокринних захворювань, що розвиваються внаслідок абсолютної чи відносної недостатності гормону інсуліну, появи інсулінорезистентності, внаслідок чого виникає гіперглікемія - стійке підвищення рівня глюкози у крові. За прогнозами вчених, поширеність цього захворювання до 2030 року у порівнянні з 2000 роком зросте вдвічі [1]. Проте вже станом на кінець 2021 року кількість людей, які захворіли на діабет, перевищувала прогноз даний майже у 1,5 рази [2]. Для підтримки якісного життя хворі на діабет люди мають проводити щоденний моніторинг рівня глюкози. Найчастіше використовують інвазійні системи [3], для яких потрібно щоразу проколувати палець для забору крові. З цим пов'язані деякі труднощі, такі як збільшення ризику зараження інфекційними захворюваннями під час забору чи проколи, які погано загоюються у хворих на діабет людей у зв'язку з властивостями крові. Крім того, такий моніторинг є дорогим через необхідність застосування одноразових смужок з ферментами, що накладає обмеження на щоденне використання. Тому розробка неінвазійних методів вимірювання рівня глюкози значно б полегшила отримання результатів без механічних ушкоджень для пацієнтів з діабетом та людям з переддіабетним станом [4].

Неінвазійне вимірювання відкриває шлях до зменшення пошкодження шкіри. На даний момент відомо декілька неінвазійних технологій для моніторингу рівня глюкози у крові, наприклад спектроскопія комбінаційного розсіювання (КР), оптична когерентна томографія, імпедансна спектроскопія, фотоакустична спектроскопія, поляриметрія, термоемісійна спектроскопія, спектроскопія ближнього та середнього ІЧ діапазонів тощо [5, 6].

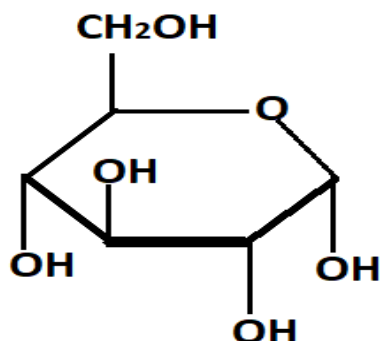
На сьогодні не існує жодного неінвазійного глюкометра, який би був впровадженим у промислове виробництво та доступним для лікарів та пацієнтів. Наявні лише лабораторні зразки, наприклад, глюкометр C8 MediSensors [7] чи глюкометр OrSense NBM-200G [8], які проходять тестування для подальшої сертифікації.

Тому переді мною була поставлена задача розробки структурної та принципової схем, а також виготовлення прототипу системи збирання та первинного оброблення даних для вимірювання рівня глюкози у крові з використанням спектроскопії ближнього ІЧ діапазону.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

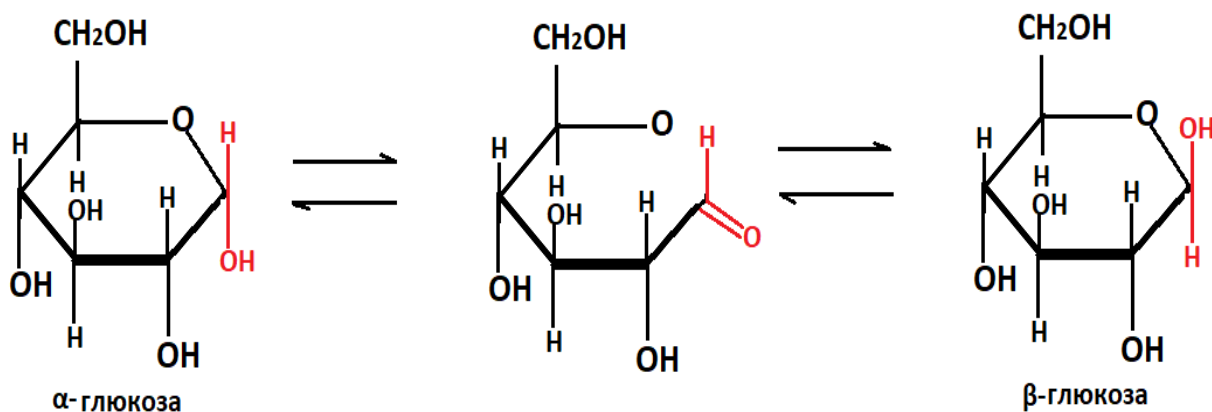
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 ГЛЮКОЗА

Рис. 1.1 Структурна схема α -Глюкози.

Глюкоза - це найпоширеніший моносахарид, що містить шість атомів вуглецю та альдегідну групу, і тому є альдогексозою. Молекулярна формула цього цукру $C_6H_{12}O_6$.

Існує декілька модифікацій вигляду глюкози: α -Глюкоза, β -D-Глюкоза.

Рис. 1.2. Перетворення між α - і β -D-Глюкозою через відкриту форму.

У водному розчині більшість молекул глюкози перебуває у кільцевій формі (α -Глюкоза становить близько 36%, β -D-Глюкоза близько 64%), а перехідна відкрита форма становить не більше 0,2 %. Глюкоза виробляється в основному

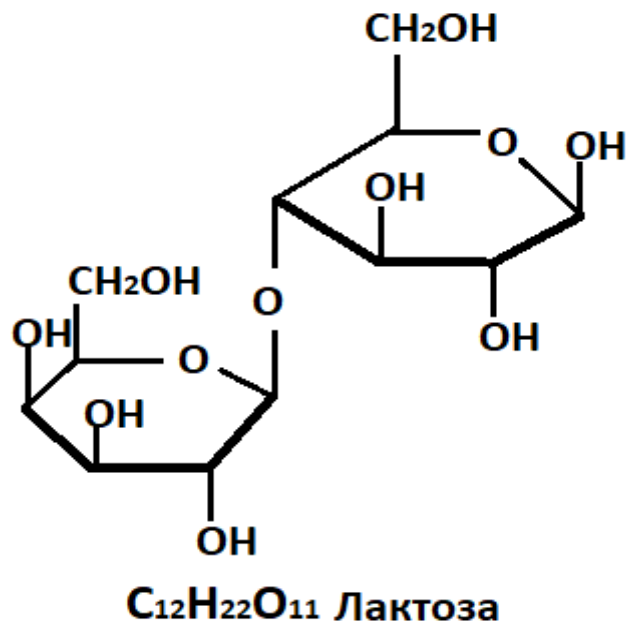


Рис. 1.3. Структурна формула лактози.

рослинами та водоростями під час фотосинтезу з води та вуглекислого газу під дією сонячного світла. У енергетичному обміні всіх організмів глюкоза є найважливішим джерелом енергії. За відкриття метаболізму глюкози Отто Майергоф отримав Нобелівську премію з фізіології та медицини у 1922 році [9].

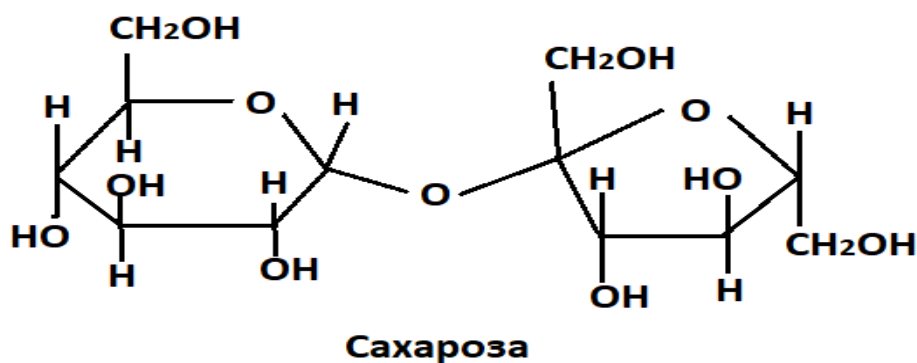


Рис. 1.4. Структурна формула сахарози.

Однак у більшості випадків глюкози зустрічається не у вільній формі, а у вигляді її полімерів, тобто лактози (див рис.1.3), сахарози (див. Рис 1.4), крохмалю та інших, які є речовинами запасу енергії, а також целюлози та хітину, які є компонентами клітинної стінки у рослин або грибів та членистоногих відповідно.

Ці полімери при споживанні тваринами, грибами і бактеріями розщеплюються до глюкози за допомогою ферментів. Всі тварини також здатні самі виробляти глюкозу з певних прекурсорів у міру необхідності [9].

Різні клітини нашого організму залежні від глюкози для вироблення енергії. Деякі клітини, наприклад нейрони, працюють тільки якщо є певний рівень глюкози [10]. У дорослих людей в організмі міститься близько 18 г глюкози, з яких близько 4 г присутні в крові. Приблизно 180-220 г глюкози виробляється в печінці дорослої людини за 24 години [11].

1.2 ДІАБЕТ

Діабет - загальна назва захворювань, що супроводжуються рясним виділенням сечі - поліурією. Найчастіше мають на увазі цукровий діабет, у якому підвищений рівень глюкози у крові.

Захворювання характеризується хронічним перебігом і порушенням усіх видів обміну речовин: вуглеводного, жирового, білкового, мінерального і водно-сольового. Характерними симптомами є невгамовна спрага (полідипсія), порушення харчової поведінки, що проявляється підвищеним апетитом (поліфагія), та надмірне сечовиділення (поліурія), однак ці симптоми можуть бути слабо вираженими, якщо рівень глюкози в крові підвищений помірно.

Цукровий діабет слід відрізнити від нецукрового діабету, при якому теж відбувається поліурія та полідипсія, але не через порушення вироблення інсуліну, а внаслідок ураження задньої частки гіпофізу або гіпоталамусу.

Багато довгострокових ускладнень діабету (наприклад, сліпота, ниркова недостатність і периферична нейропатія), ймовірно, пов'язані з глікацією білків або ліпідів [12].

1.3 ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ

Тест на толерантність до глюкози - це медичне дослідження, яке допомагає визначити, наскільки добре організм здатний використовувати та зберігати

глюкозу, а також може допомогти діагностувати такі захворювання, як діабет, переддіабетний стан та резистентність до інсуліну [3]. На даний момент існує декілька видів інвазійних тестів на толерантність до глюкози [3]:

- 1) *Пероральний тест на толерантність до глюкози (ОГТТ)*. Він є найбільш поширеним типом тесту на толерантність до глюкози через свою легкість у виконанні. Його застосування передбачає вживання розчину, що містить певну кількість глюкози, яка залежить від маси тіла, а потім регулярне вимірювання рівня глюкози в крові протягом наступних двох годин (частіше за все через певні фіксовані проміжки часу);
- 2) *Тест глюкози в плазмі натщесерце (FPG)*. Цей тест вимірює кількість глюкози в крові після нічного голодування. Його можна використовувати для діагностики цукрового діабету або переддіабетного стану;
- 3) *Тест на гемоглобін А1с*. Цей тест вимірює кількість глюкози, яка була прикріплена до еритроцитів за останні два-три місяці. Він використовується для діагностики діабету або переддіабетного стану, а також для контролю рівня цукру в крові у людей з діабетом;
- 4) *Випадковий аналіз глюкози в плазмі*. Цей тест вимірює кількість глюкози в крові в будь-який момент часу. Його часто використовують для діагностики діабету у людей, які мають симптоми високого рівня цукру в крові, такі як підвищена спрага, часте сечовипускання та втома.
- 5) *Постійний моніторинг рівня глюкози*. Це передбачає носіння невеликого пристрою, який безперервно вимірює рівень глюкози в інтерстиціальній рідині (рідина, що оточує клітини) протягом дня та ночі. Його можна використовувати для контролю рівня цукру в крові у людей з діабетом.

Після проведення тесту на толерантність, у розпорядженні лікаря є два значення рівня глюкози у крові: одне - отримане натщесерце, інше - через 120 хв. після вживання глюкози чи глюкозовмісної речовини. Їх порівнюють для

розуміння того як та якою швидкістю організм засвоює глюкозу. Однак, як вже зазначалося, усі ці тести є інвазійними, вони потребують проколювання шкіри та забору невеликої кількості крові, а це спричиняє певний дискомфорт людям з діабетом та переддіабетним станом через погане загоєння ран від проколів. Також існує висока ймовірність занесення інфекцій через такі проколи, що змушує дотримуватись суворої стерильності.

1.4 ПРИСТРОЇ НЕІНВАЗІЙНОЇ ГЛЮКОМЕТРІЇ

Людам з діабетом доводиться все життя контролювати рівень цукру в крові, щоб уникнути серйозних ускладнень, таких як ниркова недостатність, сліпота та інші. Неінвазійні глюкометри, описи яких є у відкритому доступі, використовують різні методи, які можуть допомогти їм у цьому без пошкодження верхнього шару шкіри та забору крові, наприклад, люмінесценцію, спектроскопію ближнього ІЧ діапазону та КР, хімічний аналіз ацетону у видиху.

Станом на сьогодні, існує кілька робочих промислових прототипів, які пройшли певну частину процедури сертифікації.

1.4.1 Спектроскопія КР

У Каліфорнії компанією C8 MediSensors було розроблено компактний пристрій неінвазійного моніторингу глюкози, який зображений на рис. 1.5 [7].

Його робота базується на спектроскопії КР: імпульс монохроматичного світла йде у шкіру, а за розсіяним світлом визначається рівень глюкози. Для видобування корисної інформації з даних використовують методи регресійного аналізу, які є ефективними завдяки високоспецифічним характерним ознакам глюкози. Навіть на фоні інших органічних з'єднань ці ознаки можуть бути виділені зі спектрів КР.



Рис. 1.5. Глюкометр на базі спектроскопії КР та його вигляд на тілі людини [4].

Оскільки датчик треба носити на тілі, то він є невеликим та водонепроникним. Точність вимірювання рівня глюкози у крові не перевищує точність промислових інвазійних систем. Головними його недоліками є недостатня точність та покази, які не відповідають стандартам, що існують за дослідженням 2009 року [13].

1.4.2. Хімічний аналіз ацетону у видихуваному повітрі

Компанія Positive ID Corp розробила пристрій Easy Check™ (див. рис. 1.6) [14], який аналізує хімічний склад повітря, що видихнули. Це повітря відбирається дозатором та вприскується у реакційну камеру, яка містить речовини для реагування з ацетоном, такі як: фурфурол, йодат натрію, метадіамін тощо. Пристрій також має джерело світла, фотоприймач та мікропроцесор, який аналізує різницю в оптичному поглинанні розчину до та після реакції з ацетоном у повітрі, що видихнули, та виконує обчислення, необхідні для перерахунку цієї різниці в концентрацію глюкози в крові з подальшим виведенням на дисплей.

У 2011 році компанія заявила про позитивні лабораторні результати випробовувань, які відповідають галузевим стандартам. На даний час відомості про стан розробки відсутні.



Рис. 1.6. Глюкометр Easy Check™ на базі хімічного аналізу ацетону у видиху[15].

1.4.3. Спектроскопія червоного та ближнього ІЧ діапазону з оклюзією кровотоку

Для людей з діабетом компанія OrSense Ltd. розробила пристрій OrSense NBM-200G для безперервного моніторингу глюкози [8]. Джерела світла та фотоприймачі у датчику даного пристрою працюють у червоній та ближній ІЧ області спектра. Датчик пристрою знаходиться у частині, яку вдягають на палець, як це зображено на рис. 1.7.



Рис. 1.7. Неінвазійний глюкометр OrSense NBM-200G [8].

Для досягнення оклюзії кровотоку також присутні пневматичні манжети, що створюють надсistolічний тиск. Перед використанням даного пристрою необхідне обов'язкове калібрування. Після клінічних випробувань на 23 особах цей продукт отримав схвалення, проте так і не був впроваджений у промислове виробництво.

1.4.4. Люмінесцентна спектроскопія

Для неінвазійного скринінгу діабету компанія Veralight розробила дослідний зразок приладу Scout DS (рис. 1.8) [16], принцип роботи якого полягає у виявленні кінцевих продуктів глікації, які присутні в шкірі при хронічному перебігу гіперглікемії за допомогою люмінесцентної спектроскопії. Пацієнт кладе передпліччя на сенсорну поверхню приладу, який розташований на столі. За допомогою випромінювання від світлодіодів ближньої ультрафіолетової та синьої області спектру, яке підводиться волоконно-оптичним зондом, збираються результати флуоресценції шкіри та дифузно відбите світло. Оптичне випромінювання розкладається у спектр в модифікованому спектрометрі, який надалі реєструється ПЗЗ матрицею та аналізується спеціалізованим програмним забезпеченням. Пікові довжини хвиль 375, 405, 420, 435 та 460 нм.



Рис. 1.8. Неінвазійний глюкометр Scout DS [7].

Пристрій у 2011 році отримав схвалення CE (знак відповідності ЄС) свого продукту для пацієнтів з переддіабетним станом та діабетом 2 типу, які досягли віку 18 років та вище. Він може бути корисним лише для діабету 2 типу [16]. Головний його недолік полягає у відсутності реагування на швидкі коливання глюкози в режимі реального часу.

Таким чином, кожен з робочих промислових прототипів має свої переваги у використанні, проте також присутні недоліки, які варто врахувати задля уникнення вже відомих помилок.

1.5 СУЧАСНІ РОЗРОБКИ НА ОСНОВІ СПЕКТРОСКОПІЇ БЛИЖНЬОГО ІЧ ДІАПАЗОНУ

На сьогодні опубліковано велику кількість робіт, присвячених створенню прототипів неінвазійних глюкометрів, принцип роботи яких базується на спектроскопії ближнього інфрачервоного діапазону довжин хвиль. Проте аналіз навіть порівняно невеликої кількості матеріалів [17-24] щодо наявних розробок дозволяє висунути ряд зауважень, через які виникають сумніви щодо достовірності наведених в них результатів. Найбільші сумніви викликають методи отримання розчинів глюкози заданої концентрації (якщо вони взагалі наведені в роботі) та схемотехнічні рішення, використані для вимірювання струму фотоприймача.

Наприклад, автори роботи [17] отримують водні розчини глюкози шляхом додавання розчинника (дистильованої води) до сталої кількості речовини (глюкози), що є не коректним з точки зору біохімії та фізіології людини. Така методика не враховує, що кількість крові в організмі людини є майже незмінною, проте кількість глюкози змінюється з її надходженням чи втратами під час роботи організму.

По-друге, оптичні модулі, використані у деяких роботах [18, 21, 24], не мають захисту від зовнішнього засвічування, що може вносити істотні похибки у результати вимірювань.

По-третє, схемотехнічні рішення, використані авторами [17-20] для вимірювання фотоструму не є коректними з точки зору радіоелектроніки, оскільки для правильного вимірювання струму джерел із високим внутрішнім опором (електрохімічних або фотоелектричних) слід використовувати схему

перетворювача «струм-напруга» на операційному підсилювачі з високим власним вхідним опором, чого не спостерігається у жодній з переглянутих робіт.

Підводячи підсумок можна стверджувати, що задача створення пристроїв неінвазійної глюкометрії є, безумовно, актуальною. Дана робота присвячена розробці та виготовленню прототипу системи збирання та первинного оброблення даних для вимірювання рівня глюкози у крові з використанням спектроскопії ближнього ІЧ діапазону з урахуванням попередніх зауважень.

2. МЕТОДИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення мети роботи було застосовано такі методики:

1. При виготовленні прототипу системи збирання та первинного оброблення даних для вимірювання рівня глюкози в крові — *макетування на платі без пайки та на платі з пайкою.*

2. Для перевірки коректності роботи створеного прототипу — *дослідження розсіяння ІЧ світла водним розчином глюкози, яким заповнювали виготовлену з оптичного скла кювету для спектроскопічних досліджень [25].* Водний розчин глюкози потрібної концентрації готувався шляхом змішування певної маси



Рис. 2.1. Зовнішній вигляд скляної кювети.

діагностичної глюкози із дистильованою водою. Основні характеристики кювети (див рис.2.1):

- розмір 10x10 мм;
- висота 45 мм;
- об'єм 4,5 мл;
- діапазон довжин хвиль, у якому скло є прозорим: від 320 до 2500 нм.

3. Для оцінки здатності створеного прототипу реагувати на зміни рівня глюкози в крові — дослідження за участі волонтерів за протоколом проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (див. Розділ 1, пп. 1.3), під час яких результати, отримані за допомогою розробленої системи, порівнювалися із



Рис. 2.2. Зовнішній вигляд глюкометра GluNeo Lite.

даними, отриманими за допомогою побутового глюкометра GluNeo Lite[26], який є розповсюдженим засобом перевірки крові у пацієнтів (див. Рис.2.2).

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. СТРУКТУРНА СХЕМА ПРОТОТИПУ ТА КОМПОНЕНТНА БАЗА

Структурна схема прототипу системи збирання та первинного оброблення даних для вимірювання рівня глюкози у крові наведена на рис. 3.1. Вона складається з таких основних компонент: ІЧ лазера, фотодіода, перетворювача струм-напруга на операційному підсилювачі, 16-ти розрядного аналогово-цифрового перетворювача та мікроконтролера.

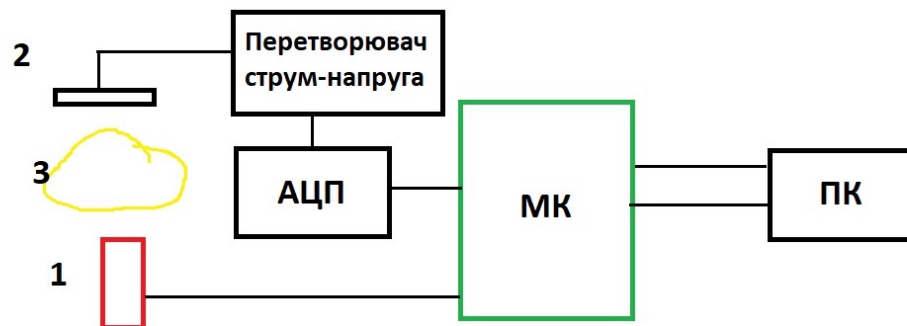


Рис. 3.1. Структурна схема прототипу:

1- ІЧ лазер, 2- фотодіод, 3 - біологічна тканина, АЦП - аналого-цифровий перетворювач, МК - мікроконтролер, ПК - персональний комп'ютер.

3.1.1 Інфрачервоний лазер

Для виконання поставленого завдання було придбано 2 інфрачервоних лазери різних виробників. Загальні заявлені характеристики: довжина хвилі випромінювання - 980 нм, потужність споживання - 200 мВт, потужність випромінювання - 30 мВт, напруга живлення - 5В. На рис. 3.2 та рис. 3.3 наведено фотографії зовнішнього вигляду лазерів. Головна відмінність між ними - наявність у Лазера 1 зовнішнього радіатора.

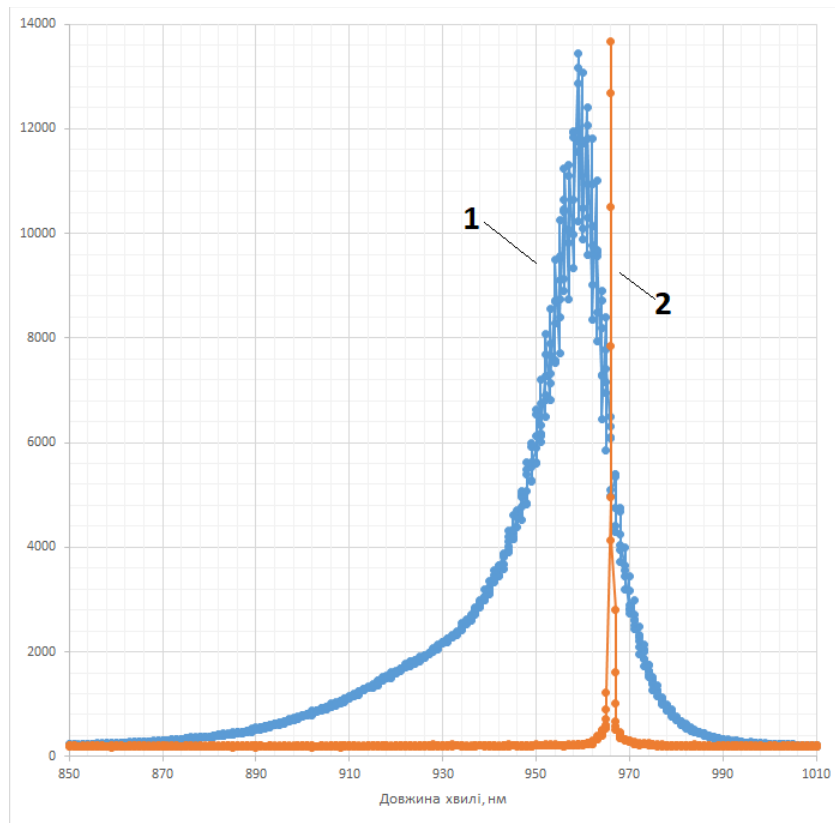


Рис. 3.2. Зовнішній вигляд Лазеру 1.



Рис. 3.3. Зовнішній вигляд Лазеру 2.

Для визначення, який з лазерів використати для подальшої роботи, за допомогою спектрометра SDH-IV компанії SOLAR LASER SYSTEMS було виміряно спектр випромінювання кожного з них. Графіки спектральних характеристик лазерів наведено на рис. 3.4. Основні характеристики спектрометра SDH-IV вказані у Додатку 1.



**Рис. 3.4. Графіки спектральних характеристик лазерів:
1- Лазер 1, 2 - Лазер 2.**

Виміри показали, що з урахуванням систематичної похибки зсуву спектрометра, Лазер 1 має довжину хвилі 973 нм, тоді як Лазер 2 - 979 нм, що є близьким до бажаного значення 980 нм. До того ж, як видно з графіків, наведених на рис. 3.4, Лазер 1 має широкую спектральну характеристику (крива 1) порівняно з Лазером 2 (крива 2), а це не задовольняє технічне завдання. Тому при створенні прототипу було використано Лазер 2.

3.1.2 Фотоприймач

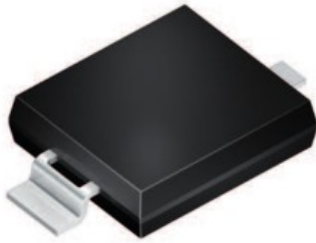


Рис. 3.5. Зовнішній вигляд фотоприймача.

Relative Spectral Sensitivity ^{1) page 12}

$$S_{rel} = f(\lambda)$$

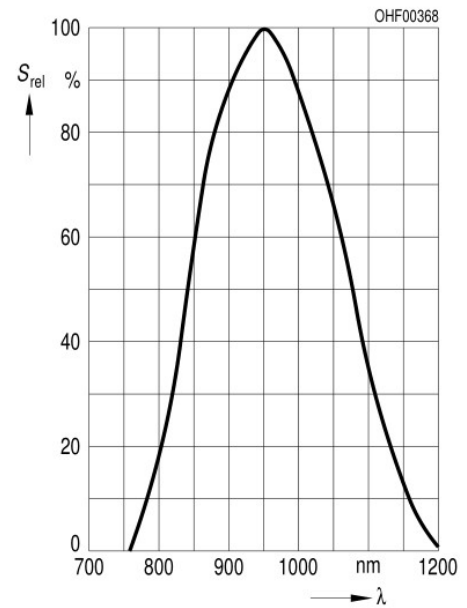


Рис. 3.6. Залежність чутливості фотоприймача від довжини хвилі.

Для фіксації інтенсивності випромінювання, розсіяного біологічною тканиною, було використано фотодіод BPW 34 FS Ver.1.4. Його зовнішній вигляд зображений на рис. 3.5.

На рис. 3.6 наведено графік залежності чутливості фотоприймача від довжини хвилі [27]. Видно, що максимум чутливості спостерігається на довжині хвилі 950 нм, а на довжині хвилі 980 нм чутливість становить не менше 90% від максимальної.

3.1.3 Мікроконтролер *Arduino Uno Rev.3*

Керування системою збору даних та інтерфейс з персональним комп'ютером реалізовано за допомогою плати мікроконтролера ARDUINO UNO REV.3,



Рис. 3.7. Зовнішній вигляд мікроконтролера Arduino UNO Rev.3.

детально описаного в [28]. На рис. 3.7 наведено фото плати мікроконтролера, а її основні характеристики наведено у Додатку 2.

3.1.4 Аналого-цифровий перетворювач

Внутрішній аналого-цифровий перетворювач мікроконтролера Arduino UNO



Рис. 3.8. Зовнішній вигляд АЦП ADS1115.

має всього лише 10 розрядів, що не відповідає технічному завданню. Тому для більш точного вимірювання значень струму фотодіода було використано аналого-цифровий перетворювач на мікросхемі ADS1115 [29], який з'єднується з платою мікроконтролера через інтерфейс I2C (рис. 3.8).

3.1.5 Перетворювач струм-напруга

Для вимірювання вихідних струмів джерел з великим повним вихідним опором, наприклад, електрохімічних джерел ЕРС чи фотодіодів, використовуються спеціалізовані схеми на операційних підсилювачах з дуже малим струмом зсуву, наприклад, з вхідними каскадами МОН-транзисторах.

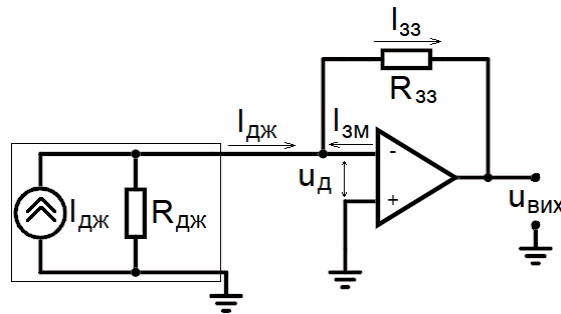


Рис. 3.9. Функціональна схема перетворювача струм-напруга.

Вихідним сигналом згаданих джерел є струм короткого замикання, оскільки у цьому випадку смуга частот, в якій проводяться виміри, є максимальною. Операційний підсилювач з високим вхідним опором (ще важливішим є малий струм зміщення) можна використати для перетворення струму короткого замикання джерела ЕРС у напругу, як це показано на рис. 3.9. Джерело ЕРС тут подано у вигляді еквівалентної схеми Нортон, де $I_{дж} = \frac{U_{дж}}{R_{дж}}$. Протифазний вхід операційного підсилювача фактично має потенціал загального провідника, оскільки різниця напруг між його входами $u_{д} \approx 0$. Струм, що протікає через резистор $R_{зз}$, окрім струму джерела $I_{дж}$ має доданок струму зміщення $I_{зМ}$. Він повинен бути значно меншим за $I_{дж}$. За виконання умови $I_{зМ1} \ll I_{дж}$ вихідна напруга ОП визначається так:

$$u_{вих} = -I_{дж} \cdot R_{зз} = -I_{зз} \cdot R_{зз} .$$

Якщо $I_{дж}$, наприклад, рівний 10 мкА і $R_{зз} = 10^6$ Ом, то $U_{вих} = -10$ В.



Рис. 3.10. Зовнішній вигляд операційного підсилювача MCP 602.

Для побудови схеми перетворювача струм-напруга було використано мікросхему MCP602 [30] (рис. 3.10) - операційний підсилювач з однополярним живленням, який має достатньо гарні характеристики та може працювати в режимі Rail-to-Rail, коли напруга на виході може лежати в межах нуля до напруги живлення.

Основні характеристики MCP602 наведено у Додатку 3.

3.2. ПРОТОТИП НА ОСНОВІ МАКЕТНОЇ ПЛАТИ БЕЗ ПАЙКИ

На рис. 3.11 наведено фото прототипу системи збирання та первинної обробки даних для неінвазійного визначення рівня глюкози у крові, зібраної на платі для макетування без пайки. Для оптичного модуля системи було розроблено 2 конструктивних рішення: фіксація ІЧ випромінювання, розсіяного біологічною тканиною (на поверхні тіла) та фіксація ІЧ випромінювання, що пройшло крізь біологічну тканину (крізь мочку вуха). Для керування оптичним модулем, збирання даних від фотоприймача та подальшого їх передавання до ПК за допомогою мікроконтролера, у середовищі Arduino IDE було написано мікрокод, наведений у Додатку 4.

На рис. 3.12 наведено графік залежності сигналу з фотоприймача від часу вимірювання при роботі з ІЧ випромінюванням, розсіяним біологічною тканиною. Видно, що при прикладанні оптичного модуля системи до біологічної тканини (друга фаланга вказівного пальця), у сигналі з фотоприймача спостерігаються

значні зміни. В подальшому ці зміни можуть бути використані для визначення рівня глюкози в крові.

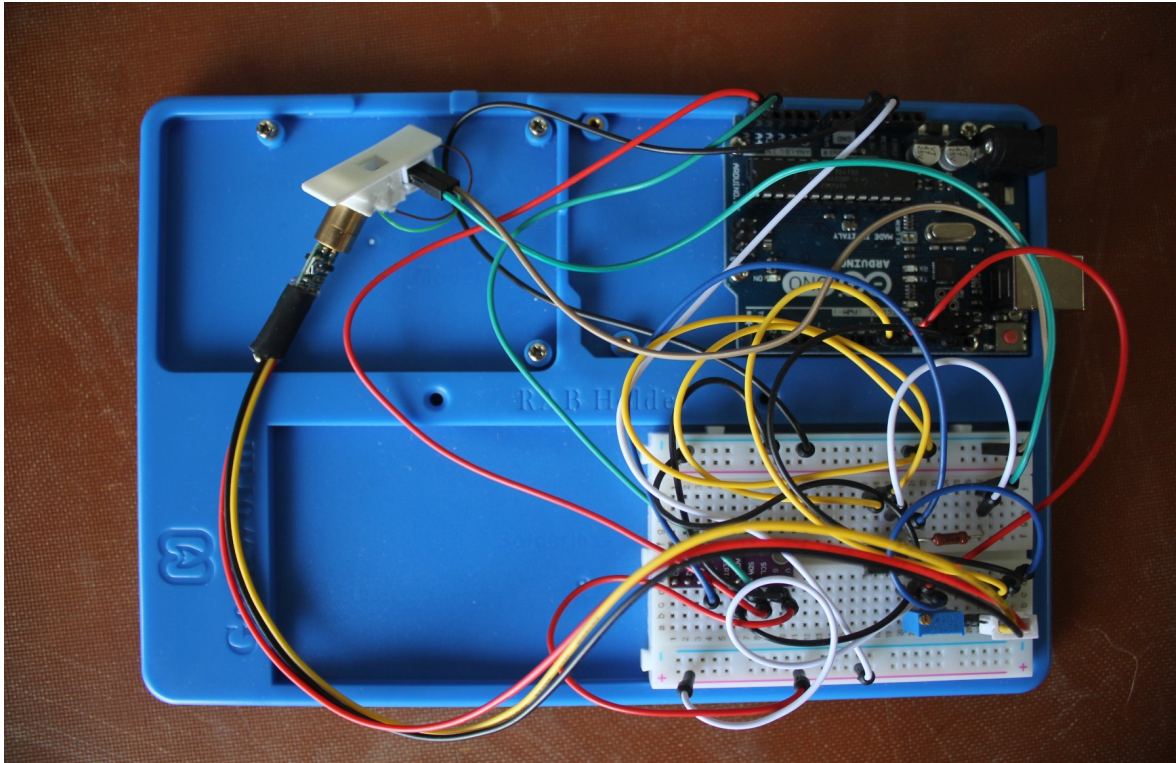


Рис. 3.11. Фото прототипу системи збирання та первинної обробки даних для неінвазійного визначення рівня глюкози у крові.

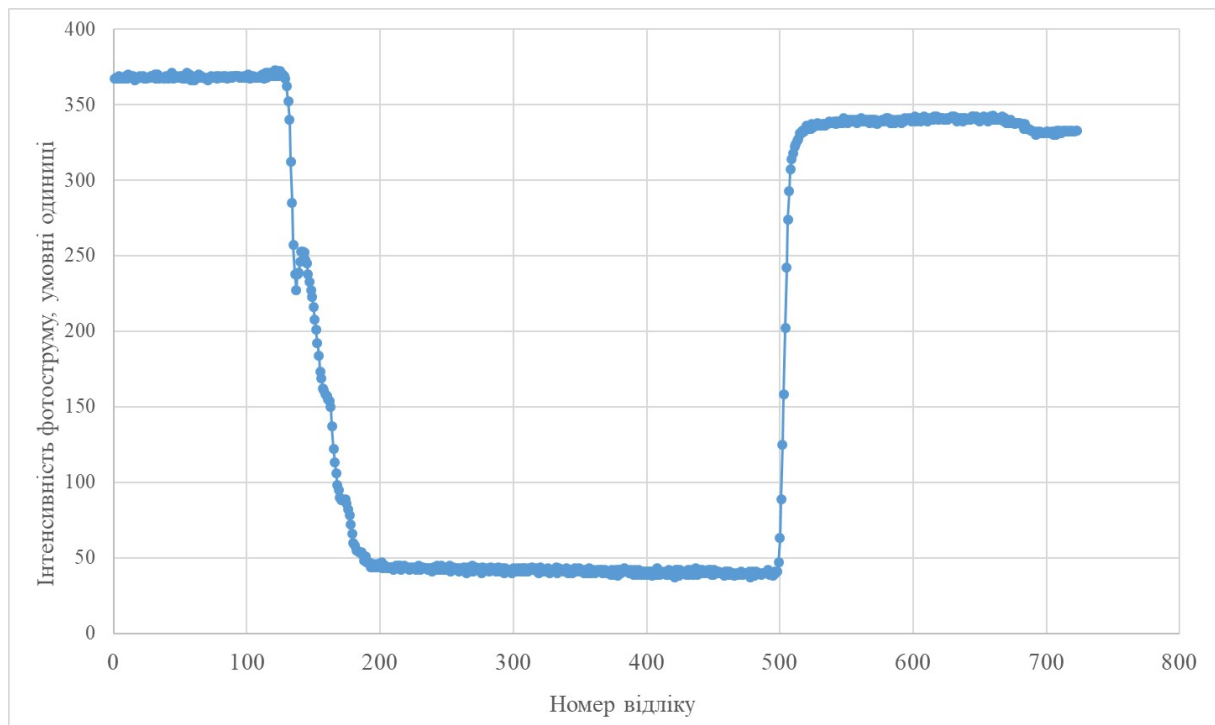


Рис. 3.12. Графік залежності сигналу з фотоприймача від часу вимірювання при роботі з ІЧ випромінюванням, розсіяним біологічною тканиною.

Для зниження похибок та шумів від механічних контактів макетної плати система буде зібрана на друкованій платі за допомогою пайки.

3.3 ПРОТОТИП НА ОСНОВІ МАКЕТНОЇ ПЛАТИ З ПАЙКОЮ

У прототипі на основі макетної плати без пайки контакти між усіма елементами механічні, які є не надто надійним способом з'єднання компонентів системи та слугують джерелом похибок, що спотворюють результати вимірювань. Тому на другому етапі роботи схема прототипу була зібрана макетній платі з використанням пайки. На рис. 3.13 наведено фото прототипу системи збирання та первинної обробки даних зібраний на макетній платі з допомогою пайки.

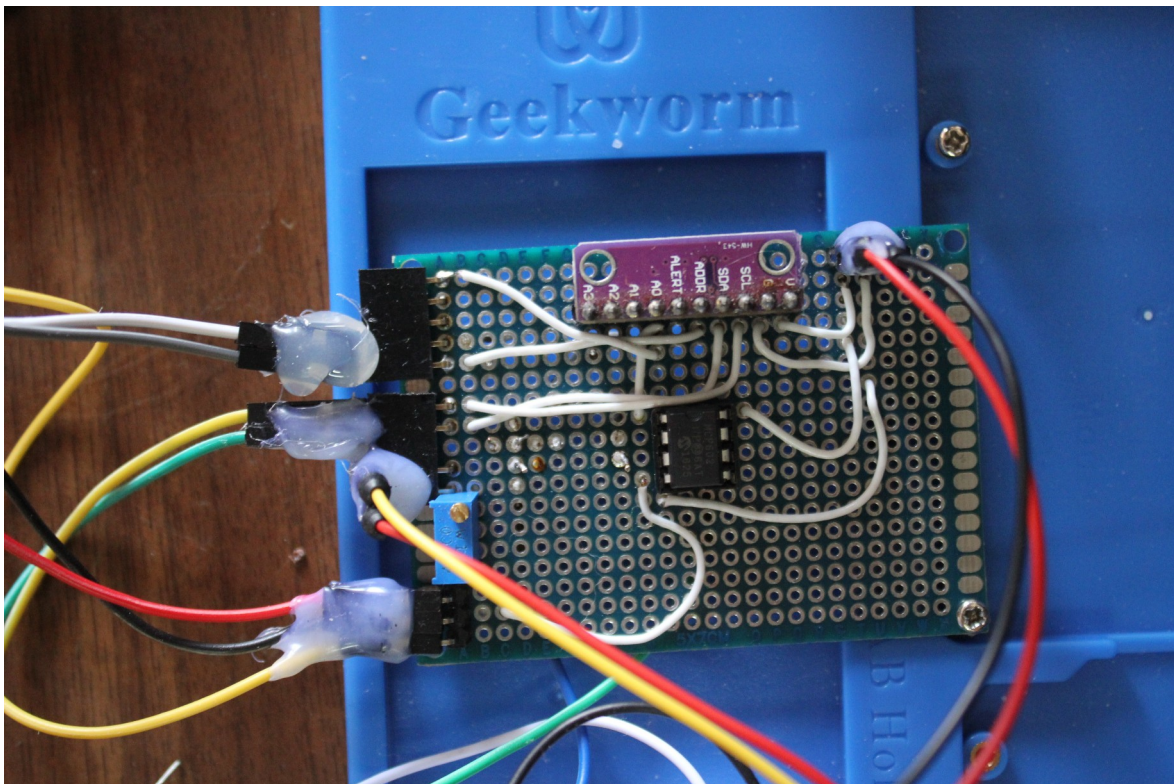


Рис. 3.13. Фото прототипу системи збирання та первинної обробки даних зібраний на макетній платі з допомогою пайки.

Також було враховано, що виготовлення оптичного модуля системи, який містить ІЧ лазер та фотодіод, із білого пластику може дати занадто високий рівень засвічування фотоприймача випромінюванням від зовнішніх джерел. Тому у подальшому корпуси для оптичних модулів виготовлялися із чорного пластику.

3.4. ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VITRO*: РОЗСІЯННЯ ІЧ СВІТЛА ВОДНИМ РОЗЧИНОМ ГЛЮКОЗИ

Для перевірки коректності роботи створеного прототипу було проведено ряд вимірювань *in vitro*. На рис. 3.14 зображено структурну схему оптичного модуля, за допомогою якого проводилися вимірювання, а на рис. 3.15 — графіки залежності інтенсивності фотоструму, створеного зворотно розсіяним випромінюванням, від концентрації глюкози у водному розчині для тривалості експозиції лазерним випромінюванням у 20 та 40 секунд. Інтенсивність фотоструму нормована на значення, отримане для чистої дистильованої води.

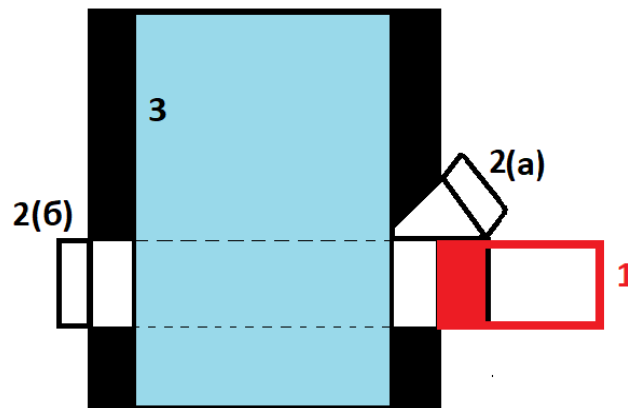


Рис. 3.14. Структурна схема оптичного модуля для дослідження *in vitro* розсіяння ІЧ випромінювання водним розчином глюкози:
 1 — лазер, 2(а) — фотодіод для зворотно розсіяного світла, 2(б) — фотодіод для світла, що пройшло, 3 — водний розчин глюкози у кюветі з оптичного скла.

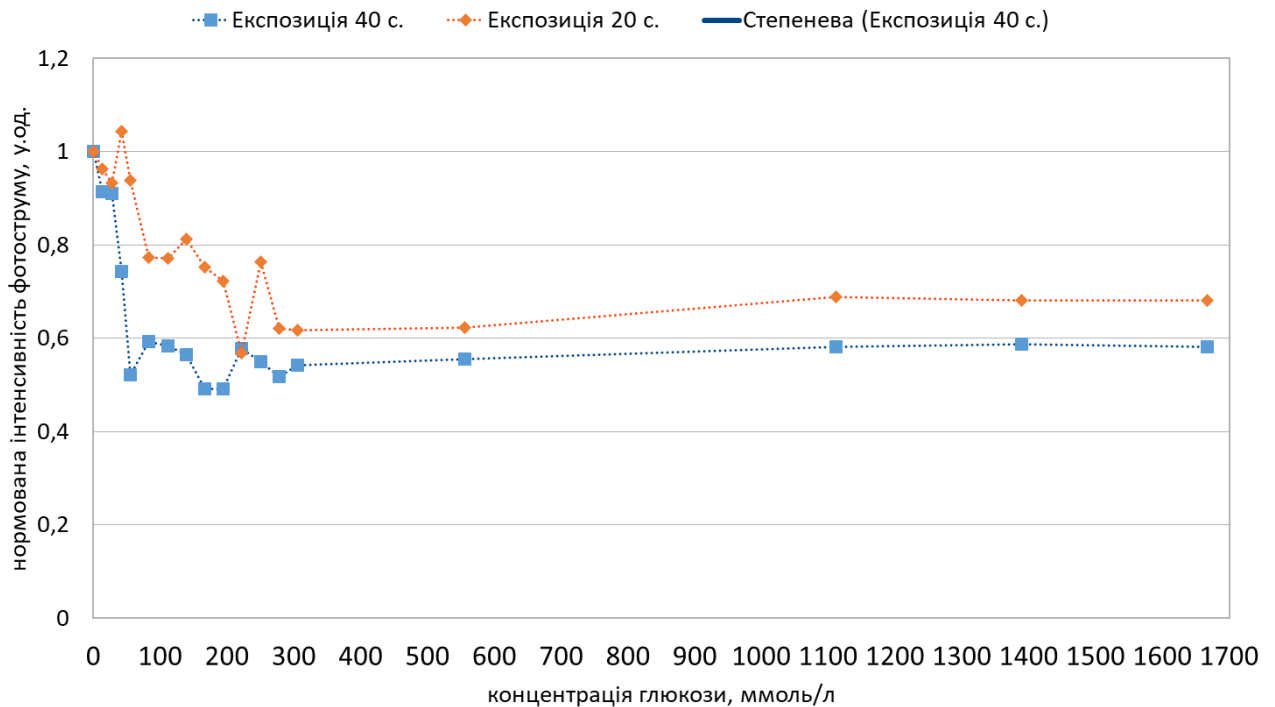


Рис. 3.15. Графіки залежності нормованої інтенсивності фотоструму від концентрації глюкози у розчині.

З наведених на рис. 3.15 графіків видно, що з ростом концентрації глюкози у розчині відносні інтенсивність фотоструму швидко зменшується і, починаючи зі значення у 100 ммоль/л виходить на насичення. Отримані результати добре узгоджуються із даними, наведеними в [3]. Оскільки максимум поглинання водним розчином глюкози знаходиться на довжині хвилі ~ 980 нм, то при концентраціях глюкози 100 ммоль/л та вище все випромінювання, яке потрапляє у розчин, поглинається, а сигнал, який спостерігається, формується межею поділу середовищ з різними показниками заломлення.

3.5 ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VIVO* ЗА УЧАСТІ ВОЛОНТЕРІВ

Дослідження *in vitro* показали, що для коректного проведення експерименту, в тому числі і за участі волонтерів, необхідно мати можливість змінювати коефіцієнт передачі перетворювача «струм-напруга» так, щоб значення вихідної напруги знаходилися поблизу середини динамічного діапазону аналого-цифрового

перетворювача. Для цього у коло зворотного зв'язку операційного підсилювача було встановлено потенціометр.

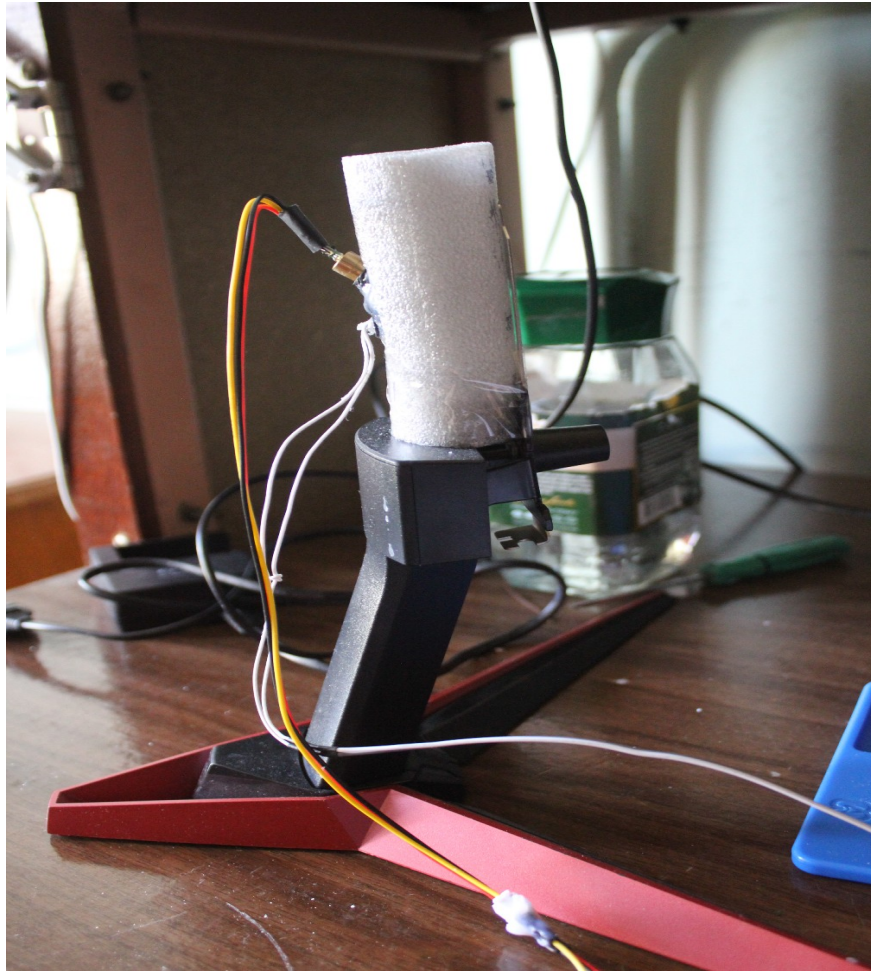


Рис. 3.16. Фото оптичного модуля для роботи з біологічної кровонаповненої тканині.

На рис. 3.16 наведено фото оптичного модуля, за допомогою якого здійснювалися вимірювання залежності інтенсивності фотоструму, створеного зворотно розсіяним у біологічній кровонаповненій тканині випромінюванням ІЧ лазера під час проведення перорального тесту на толерантність.

Як було зазначено вище, для проведення експерименту за участі волонтерів був використаний протокол проведення перорального тесту на толерантність до глюкози. Вимірювання проводилися у два етапи: натщесерце та після двох годин

після вживання глюкозовмісної речовини (шоколад). На кожному етапі дані отримувалися як розробленим прототипом, так і промисловим глюкометром GluNeo Lite. На рис. 3.17. наведено залежності відносної зміни інтенсивності фотоструму та рівня глюкози в крові волонтера для кожного етапу дослідження.

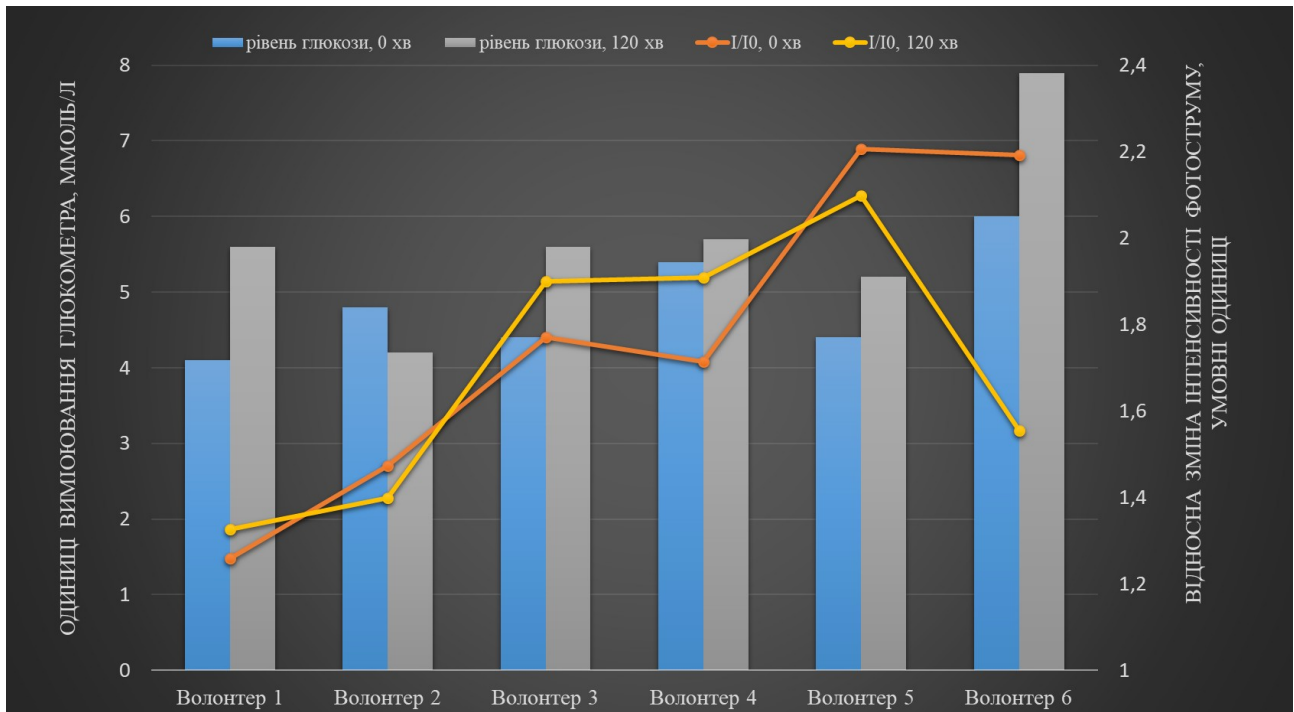


Рис. 3.17. Залежності відносної зміни інтенсивності фотоструму (I/I_0) та рівня глюкози в крові для кожного волонтера на кожному етапі дослідження.

Як можна побачити з рис. 3.7 є чітка кореляція між відносною зміною інтенсивності фотоструму та рівнем глюкози в крові: з ростом рівня глюкози відносна зміна інтенсивності фотоструму також зростає і навпаки.

ВИСНОВКИ

1. В ході виконання роботи на основі обраної елементної бази було виготовлено прототип системи збирання та первинного оброблення даних для вимірювання рівня глюкози у крові з використанням спектроскопії ближнього ІЧ діапазону.
2. Дослідження *in vitro* показали, що з ростом концентрації глюкози у водному розчині відносна інтенсивність фотоструму зменшується, що добре узгоджується із даними, наведеними в літературі. Отже коректність роботи створеного прототипу є доведеною.
3. Дослідження *in vivo* за участі волонтерів показали, що існує чітка кореляція між відносною зміною інтенсивності фотоструму та рівнем глюкози в крові: з ростом рівня глюкози відносна зміна інтенсивності фотоструму також зростає і навпаки. Таким чином відносна зміна інтенсивності фотоструму може в подальшому бути використана для визначення рівня глюкози в крові.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5), 1047-1053.
2. Загальна статистика хворих на діабет з прогнозами до 2045 року URL: <https://www.statista.com/statistics/271442/number-of-diabetics-worldwide/>
3. Yadav J, Rani A, Singh V, Murari BM. Prospects and limitations of non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy. *Biomed Signal Process Control*. 2015; 18: 214-227.
4. Mamilov, S., Velyhotskyi, D., Yesman, S., Mysiura, A., Bekh, I., & Gisbrecht, A. (2020, April). Non-Invasive Assessment of Blood Glucose Changes with Near Infrared Sensor. In 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO) (pp. 536-540). IEEE.
5. Ciudin A, Hernandez C, Simo R. Non-invasive methods of glucose measurement: current status and future perspectives. *Curr Diabetes Rev*. 2012; 8(1): 48-54.
6. Yadav J, Rani A, Singh V, Murari BM. Prospects and limitations of non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy. *Biomed Signal Process Control*. 2015; 18: 214-227.
7. Lipson J, Bernhardt J, Block U, Freeman WR, Hofmeister R, Hristakeva M, Lenosky T, McNamara R, Petrasek D, Veltkamp D, Waydo S. Requirements for calibration in noninvasive glucose monitoring by Raman spectroscopy. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3: 233-241.
8. Amir O, Weinstein D, Zilberman S, Less M, Perl-Treves D, Primak H, et al. Continuous noninvasive glucose monitoring technology based on “occlusion spectroscopy”. *J Diabetes Sci Technol*. 2007; 1(4): 463-9.
9. Загальний опис глюкози URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose> (дата звернення 14.05.2024)

10. Peter C. Heinrich: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Verlag, 2014, ISBN 978-3-642-17972-3, p. 195.
11. U. Satyanarayana: Biochemistry. Elsevier Health Sciences, 2014, ISBN 978-8-131-23713-7. p. 674.
12. "High Blood Glucose and Diabetes Complications: The buildup of molecules known as AGEs may be the key link", *Diabetes Forecast*, American Diabetes Association, 2010, ISSN 0095-8301, archived from [the original](#) on 2013-10-14, retrieved 2010-05-20
13. Keenan B, Cartaya R, Mastrototaro J Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4: 111-118.
14. Atkin B, Goldshtein V. Method and device for express analysis of acetone traces in gases. Patent US 8848189. 2014.
15. Shinde AA, Prasad RK. Noninvasive blood glucose measurement using NIR technique based on occlusion spectroscopy. *Int J Eng Sci Technol*. 2011; 3(12): 8326-8333.
16. Maynard JD, Nguyen CM, Rohrscheib M, Ediger MN, Way JF. Noninvasive type 2 diabetes screening – superior or sensitivity to fasting plasma glucose and A1C. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1120-1124.
17. Muhammad Taufiq Bin Zainul ‘Abidin, Mohd Khairul Ridhwan Rosli, Sarah Addyani Shamsuddin, Nina Korlina Madzhi, Mohd Firdaus Abdullah. (2013, November). Initial Quantitative Comparison of 940nm and 950nm Infrared Sensor Performance for Measuring Glucose Non-invasively. In 2013 ICSIMA
18. Mitra Mohd Addi. (2014, December) A Portable Non-Invasive Glucose Monitoring Device. In 2014 IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences.
19. Duc Trinh-Minh Dinh, Viet Anh Truong, An Nhu-Phu Tran, Hieu Xuan Le, and Hien Thi-Thu Pham (2020, January). Non-invasive Glucose Monitoring System Utilizing Near-Infrared Technology. 7th International Conference on the

Development of Biomedical Engineering in Vietnam (BME7), IFMBE Proceedings 69

20. Megha S. Asekar (2018). Development of Portable Non-invasive Blood Glucose Measuring Device Using NIR Spectroscopy. Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Computing and Control Systems (ICICCS 2018)
21. Mohammed Shahriar Arefin, Adnan Hossain Khan, and Rabiul Islam (2018, December). Non-invasive Blood Glucose Determination using Near Infrared LED in Diffused Reflectance Method. In 2018 10th International Conference on Electrical and Computer Engineering
22. H. Ali, F. Bensaali, Senior Member, IEEE, F. Jaber, Member, IEEE (2017). Novel Approach to Non-Invasive Blood Glucose Monitoring based on Transmittance and Refraction of Visible Laser Light. In 2016 IEEE.
23. Aishwarya Lakshmi K, R Rashmi, Swetha Sadanand, Dr. C K Narayanappa, Dr N Sriram (2017, May). STUDIES ON RELATING TO MONITORING BLOOD GLUCOSE LEVELS USING NON-INVASIVE OPTICAL METHODS. In 2017 IEEE, 2nd IEEE International Conference On Recent Trends in Electronics Information & Communication Technology (RTEICT).
24. Helena Cano-Garcia, Rohit Kshirsagar, Roberto Pricci, Ahmed Teyeb, Fergus O'Brien, Shimul Saha, Panagiotis Kosmas and Efthymios Kallos. (2021). Enhancing the Accuracy of Non-Invasive Glucose Sensing in Aqueous Solutions Using Combined Millimeter Wave and Near Infrared Transmission. Sensors 2021, 21, 3275
25. Документація на скляну кювету URL: <https://spectrolab.com.ua/ua/p25757206-kyuveta-steklyannaya-10h10mm.html> (дата звернення: 01.05.2024).

26. Сайт виробника глюкометра GluNeo Lite URL:
https://www.osanghc.com/en/products_en/blood-glucose-monitoring-device/#
(дата звернення: 01.05.2024).
27. Технічна документація на фотодіод URL:
<https://ams-osram.com/products/photodetectors/photodiodes/osram-dil-smt-bpw-34-fs> (дата звернення: 14.05.2024)
28. Технічна документація на мікроконтролер ARDUINO. URL:
<https://docs.arduino.cc/resources/datasheets/A000066-datasheet.pdf> (дата
звернення: 14.05.2024)
29. Технічна документація аналого-цифровий перетворювач на мікросхемі
ADS1115. URL: [https://www.ti.com/lit/ds/symlink/ads1114.pdf?
ts=1670333032488&ref_url=https%253A%252F%252Farduino.ua%252F](https://www.ti.com/lit/ds/symlink/ads1114.pdf?ts=1670333032488&ref_url=https%253A%252F%252Farduino.ua%252F) (дата
звернення: 14.05.2024)
30. Технічна документація на операційний підсилювач MCP602. URL:
<https://microchip.com/en-us/product/mcp602> (дата звернення: 14.05.2024).

Додаток 1. Основні характеристики спектрометра SDH-IV

Спектрометр	SDH-IV			
Оптична схема	Черни - Тернера			
Фокусна відстань, мм	150			
Відносна щілина	1: 4,4			
Вхідна щілина				
ширина, не більше, мм	0,02			
висота, не більше, мм	3,0			
ТУРЕЛЬ ДИФРАКЦІЙНИХ ҐРАТОК				
Номер каналу				
Спектральна зона роботи, нм	CH1	CH2	CH3	CH4
Дифракційна ґратка, штр/мм	200-390	300-600	450-905	600-1140
Обрахована Лінійна дисперсія, нм/мм	900	600	400	300
(сер. значення)	7.0	10.5	15.8	21.1
Спектральне розширення, нм (сер. значення)	< 0.18	< 0.28	< 0.42	< 0.54
Турель фільтрів розділу порядків				
Номер каналу	CH1	CH2	CH3	CH4
Спектральна зона роботи, нм	200-390	300-600	450-900	> 600
Тип фільтру	-	БС-4	ЖС-10	КС-10
Детектор	На основі лінійного датчику зображення Toshiba TCD 1304 AP			
Кількість пікселів	3648			
Розмір пікселя, мм	0,008 \diamond 0,2			
Мінімальний час експозиції, мсек	7,4			
Розрядність АЦП	0,5*			
Синхронізація	14 біт			

Чутливість у мах., В/л сек	шум	16384 відліку внутрішня, зовнішня
Середньоквадратичний зчитування, відл.АЦП		500 < 8
Динамічний діапазон		200 - 1100 -
Проекційна система		F = 16 mm, КУ
Оптичне волокно		Кварцове ІК 600/660P
Діаметр серцевини, мм		0,6
Довжина, мм		1000
Роз'єм		SMA-905
Інтерфейс зв'язку з ПК		Hi-Speed USB
Розміри, мм		242 \diamond 280 \diamond 113
Вага, кг		4.85

Додаток 2. Основні параметри плати мікроконтролера Arduino UNO Rev.3

Зовнішній вигляд плати Arduino UNO показаний на рис. 13.



Рис. 13. Зовнішній вигляд контролера Arduino Uno

За рахунок зміни апаратної частини внутрішнього програматора вдалось збільшити швидкість програмування зображеного на рис. 13 контролера: час програмування зменшився з десяти секунд до трьох. А головне, в цей МК - конвертор можна завантажити

свою прошивку, і перетворити Arduino в мишку, клавіатуру або MIDI-пристрій.

- апаратний перетворювач Atmega 16U2, в який завантажена спеціальна прошивка, що робить рівно те ж що і FT232.
- напруга живлення від 2.7 до 5.5 В
- наявні нові піни SDA, SCL, резервний та IOREF.

Додаток 3. Основні характеристики операційного підсилювача MCP602

- Має два канали;
- Є режим Rail-to-Rail;
- Тип живлення: однополярне;
- Діапазон напруги живлення: 2.7 - 6 В;
- Споживаний струм: 0.23 мА;
- Гранична частота: 2.8 МГц;
- Діапазон робочих температур: -40 - +85 °С.

Додаток 4. Код програми мікроконтролера

```
#define POWER_LAZER 10
#define CONTROL_LAZER 9
#define DIOD_IN A4
#define INDICATOR 13

#include <Adafruit_ADS1X15.h>
#include <Time.h>
#include <Wire.h>

unsigned long SLEEP = 90000;
unsigned long WORK_TIME = 240000;
```

```
#define START 32      // Створюємо константи, які визначають бітовий код 13
32(SPACE) 27
#define STOP 113     // клавіш для початку або завершення роботи датчика
81(Q) 113(q)
int mode = STOP;    // Створення змінної, яка відповідає за запуск і припинення
роботи датчика
int Byte = 0;       // Створення змінної, в яку зберігається бітовий код натиснутої
клавіші

Adafruit_ADS1115 ads;
void setup() {
  // put your setup code here, to run once:
  pinMode(POWER_LAZER,OUTPUT);
  pinMode(CONTROL_LAZER, OUTPUT);
  pinMode(DIOD_IN, INPUT);
  Serial.begin(9600);
  Serial.print("Press SPACE to start ");
  Serial.println("Press q to finish");
  Serial.println("Please wait for the time stamp");
  delay(2000);
  ads.begin();
  if (!ads.begin())
  {
    Serial.println("Failed to initialize ADS.");
    while (1);
  }
}
```

```

void loop() {
  // put your main code here, to run repeatedly:
  digitalWrite(POWER_LAZER,HIGH);
  int16_t adc0;
  float voltage, vl;
  float multiplier= 0.1875F;
  unsigned long time;
  time = millis();
  do
  {
    if(Serial.available()) //Якщо натиснуто клавішу,
    {
      Byte = Serial.read(); //записуємо код клавіші в змінну Byte
      if(Byte == START) //Якщо значення змінної START,
      {
        mode = Byte; // то працюємо
        digitalWrite(CONTROL_LAZER,HIGH);
        digitalWrite(INDICATOR,HIGH);

      }
      else if(Byte == STOP) //Якщо значення змінної STOP
      {
        mode = Byte; // змінюємо режим роботи (очікування)
        digitalWrite(CONTROL_LAZER,LOW);
        digitalWrite(INDICATOR,LOW);
      };
    }
  }
}

```

```
//працює АЦП для запису з діоду
if (mode == START)
{
  adc0 = ads.readADC_SingleEnded(0);
  voltage = ads.computeVolts(adc0);
  vl = adc0*multiplier;
  Serial.print("AIN0: ");
  Serial.print(adc0);
  Serial.print(" ");
  Serial.print(voltage);
  Serial.print(" V ");
  Serial.print(vl);
  Serial.println(" mV");
}

}while(((millis() - time)<WORK_TIME )&&(mode==START));
  //захист від перегрівання нашого лазера після неперервної роботи протягом 1.5
ХВИЛИНИ
  if ((millis() - time)>=WORK_TIME)
  {
    digitalWrite(CONTROL_LAZER,LOW);
    Serial.println("laser sleep from 90 s");
    delay (SLEEP);
  }
}
```