

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ГЛИКЕМИИ МЫШИНОЙ КРОВИ В ЕСТЕСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ С ПОМОЩЬЮ МИКРОВОЛНОВОГО СПИРАЛЬНОГО СЕНСОРА

А. БАБАДЖАНИЯН^{1*}, Б. МИНАСЯН¹, Л. ОДАБАШЯН¹,
С. КИМ², Д. КИМ², Д.-Х. ЛИ², Б. ФРИДМАН³, К. ЛИ²

¹Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

²Университет Соганг, Сеул, Корея

³Сэм Хьюстонский государственный университет, Ханствил, США

* e-mail: barsen@ysu.am

(Поступила в редакцию 30 ноября 2020 г.)

Неинвазивные измерения гликемии в естественных условиях (in-vivo) у восьми живых неанестезированных мышей проводились с помощью микроволнового спирального сенсора (МСС). Концентрация D-глюкозы в крови животных измерялась в диапазоне 80–350 мг/дл при частоте 4–5 ГГц. Водный раствор D-глюкозы с концентрацией от 0 до 6% вводилось мышам орально и в режиме реального времени контролировалось изменение общей гликемии. В частности, были проведены два набора измерений. В низкочастотном режиме, использующем резонанс около 4.1 ГГц, для концентрации глюкозы в крови 6 % наблюдался сдвиг частоты 48 МГц и изменение коэффициента отражения S_{11} на 1.5 дБ, в то время как в высокочастотном режиме, около 5 ГГц, сдвиг частоты составлял 59 МГц с изменением S_{11} на 1.6 дБ. Эти результаты в естественных условиях показывают отношение сигнал/шум (SNR) 24 дБ, а минимальный обнаруживаемый уровень глюкозы был определен как 10 мг/дл. Это контрастирует с измерениями в лабораторных условиях (in-vitro) с использованием того же спирального датчика, который показывает отношение сигнал/шум 32 дБ и минимальный обнаруживаемый уровень глюкозы 5 мг/дл. Полученные результаты показывают полезность и чувствительность МСС для неинвазивных биологических исследований в естественных и лабораторных условиях.

1. Введение

Диабет достиг масштабов эпидемии отчасти из-за роста ожирения в современных обществах [1]. По этой причине, неинвазивная диагностика и мониторинг гликемии приобретает все большее значение как для лечения диабета, так и по экономическим причинам. Если определение уровня глюкозы может быть достигнуто в естественных условиях и неинвазивно, то возможно более частое тестирование. Это делает терапевтическое вмешательство более эффективным,

задерживая начало диабетических осложнений. Для достижения этой цели были предложены и разработаны новые гликемические методики, основанные на ферментативной [2,3], амперометрической [4–7], оптической [8,9] и импедансной спектроскопии [10,11], а также измерениях флуоресценции [12,13] и методах, основанных на микроволновом резонансе [14,15]. Некоторые из вышеперечисленных методов основаны на электромагнитных свойствах глюкозы; другие являются более косвенными, имея дело с влиянием изменения глюкозы на кожу или кровь. Электромагнитные сенсоры имеют особое значение, поскольку исключается прямой контакт с биологической системой. В работе [16] разработан метод электромагнитной связи, в основе которого лежат импедансные измерения в диэлектрических параметрах крови и связи между этими параметрами и концентрацией глюкозы.

Микроволновые приборы были использованы для определения изменений диэлектрических свойств и имеют возможность проводить неразрушающие измерения без прямого контакта [17–19]. Это свойство микроволновых биосенсоров предполагает их перспективное использование в неинвазивных измерениях биологических тканей живых организмов. Одним из наиболее важных аналитических вопросов при неинвазивных измерениях глюкозы является калибровка; сравнение диапазонов концентраций глюкозы с измеренными сигналами в естественных условиях. Предполагается, что в будущих клинических приложениях будет проводиться персональная калибровка биосенсора по стандартной кривой, частично сформированной на основе теоретической модели.

Целью настоящего исследования является изложение физических принципов и конструкции микроволнового спирального сенсора (МСС) и обеспечение его применения к системе в естественных условиях, имеющей биологическое значение. В широком смысле физической основой устройства является анализ микроволнового отклика [20,21]; изменение уровня глюкозы устанавливается путем измерения импеданса системы Z и добротности (потери системы) путем прямого измерения коэффициента микроволнового отражения S_{11} и резонансного сдвига частоты $\Delta f/f_0$. Это позволяет определить комплексную диэлектрическую постоянную ϵ , один из наиболее фундаментальных материальных параметров среды. Например, из ϵ можно рассчитать пропускание и поглощение электромагнитных волн.

Изученная биологическая система представляет собой 8 живых мышей. Мы подчеркиваем, что мыши живы и не подвергаются анестезии. В качестве связующего звена между теоретическими соображениями и экспериментальными измерениями было проведено компьютерное моделирование взаимодействия ближнего поля между МСС и испытуемым материалом (ИМ) с различными концентрациями глюкозы. Эти компьютерные исследования дают лучшее понимание механизмов электромагнитной связи для биологических ИМ-ов.

2. Материалы и методы исследования

Одиночный спиральный микрополосковый резонатор изготавливается путем подготовки микрополосковой платы (левая и средняя вставки Рис.1). Сенсор был выполнен на двусторонней позолоченной проектной плате, сердцевина которой состоит из тефлона с относительной диэлектрической проницаемостью примерно 2.2 и тангенсом потерь 0.0009 в микроволновом диапазоне. Центральный проводник входного порта был припаян к полосковой линии, а внешний проводник к заземляющей пластине. На рис.1 показана конфигурация ИМ/МСС во время измерения. ИМ (хвост мыши) фиксировалась тефлоновой лентой на МСС и измерялся микроволновый отклик. МСС был подключен к сетевому анализатору (СА: Agilent E5071B) для полного анализа микроволнового отклика. Режим взаимодействия приложенного электромагнитного поля с МСС зависит от ряда факторов, таких как конструкция датчика, частота микроволнового поля, а также изменения диэлектрических и геометрических свойств МСС.

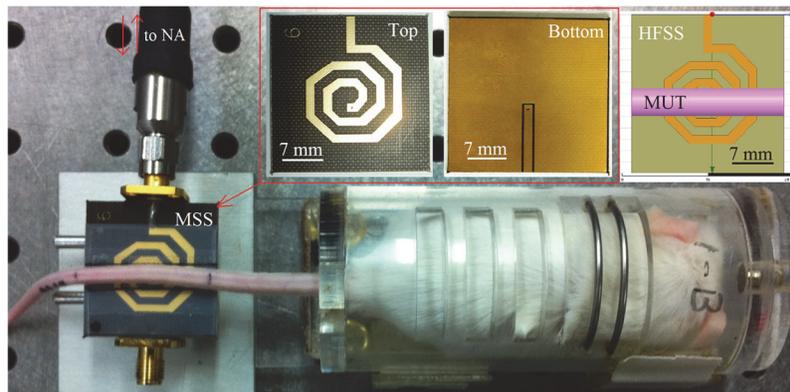


Рис.1. Общий вид экспериментальной конфигурации для МСС и ИМ (хвост мыши). Правая вставка показывает имитационную модель в том виде, в каком она отображается в интерфейсе HP HFSS.

МСС была откалибрована для ненагруженного резонатора (НР), имеющий минимумы S_{11} -47.4 дБ и -12.8 дБ на частоте 4.14 ГГц и 4.89 ГГц соответственно, как показано на Рис.2. Это резонансное поведение микроволнового сигнала с двумя характерными минимумами на 4.14 ГГц и 4.89 ГГц может быть плавно настроено дальнейшим увеличением или уменьшением каждого положения резонансной частоты и амплитуды сигнала. Это можно сделать даже с одним резонансным минимумом для МСС. Текущая конфигурация с двумя минимумами позволяет измерять микроволновый отклик на двух частотах одновременно для более точного анализа данных. Последующие изменения электромагнитной связи между МСС и самой ИМ вызывают изменение величины S_{11} и смещение резонансной частоты. Это позволяет охарактеризовать электромагнитные свойства (диэлектрические, проводящие, объемные и т. д.) ИМ-а. При резонансе мы

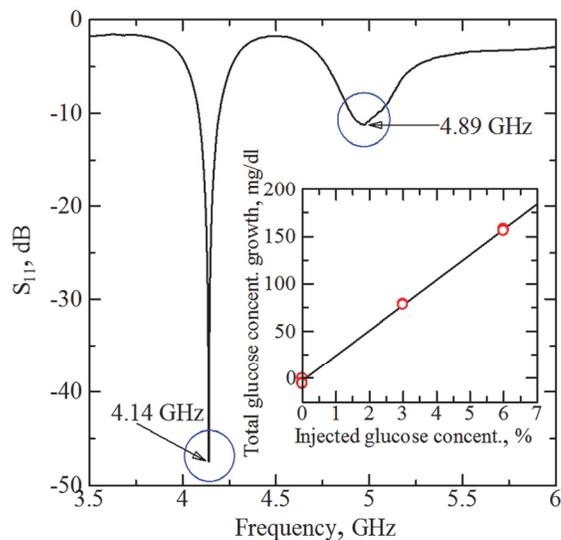


Рис.2. Измеренный профиль коэффициента микроволнового отражения S_{11} для конфигурации НР с характерными резонансными минимумами на частотах 4.14 ГГц и 4.89 ГГц.

использовали фундаментальную поперечную электрическую моду (TE_{01}), которая является доминирующей модой, и чувствительность устройства является самой высокой для этого режима работы. Заметим, что для мод TE_0 электрическое поле в резонаторе и образце имеет только азимутальную составляющую, которая тангенциально ко всем поверхностям. Это линейно поляризованный азимутальный режим и имеет тороидальную форму с гармоническим нулем в центре. Дальнейшая идентификация конкретного мода осуществляется с помощью индексов. Время сбора данных для мониторинга глюкозы в реальном времени составляло 0.5 секунды, а температура окружающей среды составила 25°C . Все измерения сравнивались с показателями коммерческого глюкометра Accu Chek One Touch Ultra (ACOTU).

Подопытными были 8 живых мышей с нормальным уровнем гликемии и секреции инсулина и без анестезии во время испытаний. Эти животные были разделены на 4 группы по 2 животных в каждой группе: Группа А (мыши с номерами 6 и 7) была контрольной группой без какого-либо дальнейшего вмешательства; группа В (мыши с номерами 1 и 8), где мышам орально вводили 0.2 мл деионизированной (ДИ) воды; Группа С (мыши с номерами 2 и 3), где мышам орально вводили 0.2 мл 3% раствора D-глюкозы, и Группа D (мыши с номерами 4 и 5), где мышам орально вводили 0.2 мл 6% раствора D-глюкозы. В таблице 1 приведены начальные и окончательные результаты теста уровня глюкозы, измеренного глюкометром ACOTU. Измерения как МСС, так и глюкометра проводились до (начального) и через 20 мин после (конечного) вмешательства. Эти результаты графически интерпретированы во вставке на Рис.2.

Табл.1. Начальные и конечные результаты испытаний для 8 живых пациентов получены с помощью глюкометра ACOTU

	Группа А, контрольная		Группа В, + ДИ вода		Группа С, +3% D-глюкоза		Группа D, +6% D-глюкоза	
	6	7	1	8	2	3	4	5
Этикетка мыши								
Начальная гликемия, мг/дл	114	116	114	113	115	112	114	113
Конечная гликемия, мг/дл	115	117	109	107	194	192	271	268

Мы смоделировали взаимодействие ИМ/МСС для измерения концентрации глюкозы с помощью НР HFSS, который точно предсказывает отклик микроволнового сигнала. В качестве ИМ (упрощенная модель хвоста мыши) при моделировании использовалась цилиндрическая кремниевая трубка с толщиной стенки 0.4 мм и внутренним диаметром 2.1 мм, заполненная физиологическим раствором: концентрация NaCl фиксировалась на уровне 0.9%, а концентрация D-глюкозы варьировала от 0% до 0.3%. Резонансная частота f_0 и коэффициент отражения S_{11} МСС смещены за счет замены ИМ в качестве нагрузки. Заметим, что эти сдвиги являются результатом стоячих волн, которые формируются между спиральными входными и выходными портами [22]. Изменение концентрации глюкозы непосредственно связано с изменением собственного импеданса и, следовательно, коэффициента отражения вследствие электромагнитного взаимодействия между ИМ и МСС.

3. Теоретические основы

Принцип работы МСС основан на изменении коэффициента микроволнового отражения S_{11} и резонансного сдвига частоты $\Delta f/f_0$ за счет изменения электромагнитных характеристик ИМ, таких как диэлектрическая проницаемость, магнитная проницаемость и электропроводность, которые изменяются с частотой.

Магнитная проницаемость μ влияет на накопление энергии магнитного поля в материале. В общем случае большинство материалов (диамагнитные, парамагнитные) не обладают сильными магнитными свойствами, в то время как в нелинейной среде (ферромагнитной) магнитная проницаемость сильно зависит от напряженности приложенного магнитного поля. Большинство биологических материалов имеют магнитную проницаемость, близкую к магнитной проницаемости свободного пространства, которая не меняется во время теста уровня глюкозы и в модели, описанной ниже, была проигнорирована.

Диэлектрическая проницаемость ε является другим важным характерис-

тическим параметром материала. Оно имеет сложную форму $\varepsilon = \varepsilon' - j\varepsilon''$, где ε' является реальной частью комплексной диэлектрической проницаемости и вызывает накопление электрической энергии в материале. Мнимая часть комплексной диэлектрической проницаемости, ε'' обусловленная проводимостью, характеризует потери энергии $\tan \delta \approx \varepsilon''/\varepsilon'$, $\varepsilon'' \ll \varepsilon'$ при прохождении электромагнитного сигнала через материал.

Зависимость диэлектрической проницаемости водного раствора от концентрации растворенного вещества (D-глюкозы, NaCl и др.) выражается в терминах молярного приращения δ и приводится по упрощенной формуле [23,24]:

$$\varepsilon_g(\omega) = (\varepsilon'_0 + c\delta') - j(\varepsilon''_0 + c\delta'') = (\varepsilon'_0 - j\varepsilon''_0) + c(\delta' - j\delta''), \quad (1)$$

где c – концентрация растворенного вещества, $\delta = \delta' - j\delta''$ – увеличение диэлектрической проницаемости при увеличении концентрации растворенного вещества на единицу; для глюкозы: $\delta'_G = 0.00577 \text{ (мг/дл)}^{-1}$, $\delta''_G = 0.00015 \text{ (мг/дл)}^{-1}$ и для NaCl: $\delta'_N = 0.00695 \text{ (мг/дл)}^{-1}$, $\delta''_N = 0.00019 \text{ (мг/дл)}^{-1}$. $\varepsilon_0 = \varepsilon'_0 - j\varepsilon''_0$ комплексная диэлектрическая проницаемость ДИ-воды [24]. Действительная и мнимая части комплексной диэлектрической проницаемости ДИ-воды определяются релаксацией Дебая [25].

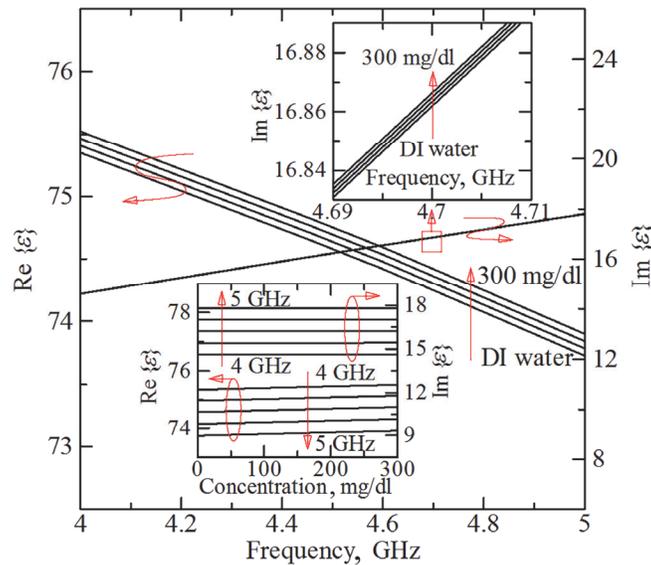


Рис.3. Рассчитана действительная (левая ось) и мнимая (правая ось) части комплексной диэлектрической проницаемости, построенной в зависимости от частоты для ДИ-воды и для водного раствора глюкозы с концентрациями 100 мг/дл, 200 мг/дл и 300 мг/дл на частотах 4–5 ГГц. Верхняя вставка показывает увеличенный вид мнимой части, отмеченной в квадрате в диапазоне 20 МГц. На нижней вставке показаны зависимости действительной (левая ось) и мнимой (правая ось) частей комплексной относительной диэлектрической проницаемости от концентрации глюкозы для диапазона частот 4–5 ГГц.

На Рис.3 показана зависимость действительной (левая ось) и мнимой (правая ось) частей относительной комплексной диэлектрической проницаемости от частоты для ДИ-воды и для концентраций глюкозы 100 мг/дл, 200 мг/дл и 300 мг/дл при 25°C. Действительная часть комплексной диэлектрической проницаемости раствора глюкозы уменьшалась, а мнимая увеличивалась с увеличением рабочей частоты. Заметим, что как действительная, так и мнимая части увеличивались с увеличением концентрации глюкозы. Действительная часть диэлектрической проницаемости раствора глюкозы с концентрацией 300 мг/дл больше этого параметра ДИ-воды на 0.23%, а мнимая часть увеличивается на 0.027%. Нижняя вставка Рис.3 демонстрирует расчетную действительную и мнимую части относительной комплексной диэлектрической проницаемости раствора глюкозы в диапазоне частот 4–5 ГГц, построенной в зависимости от концентрации глюкозы до 300 мг/дл. Действительная часть комплексной относительной диэлектрической проницаемости уменьшается с увеличением частоты, в то время как мнимая часть демонстрирует возрастающее поведение.

Принцип микроволнового отражения может быть объяснен моделью плоской волны. Интерпретация величины коэффициента отражения S_{11} в терминах параметров ИМ можно записать в виде [26]

$$S_{11} = 20 \log \left| \frac{|Z_{in}| - Z_0}{|Z_{in}| + Z_0} \right|, \quad (2)$$

где Z_0 -характеристический импеданс МСС, а Z_{in} -комплексный входной импеданс ИМ (упрощенной системы силиконовой трубки, заполненной физиологическим раствором), и его можно оценить как

$$Z_{in} = Z_t \frac{Z_{st} + jZ_t \tan(k_t t_t)}{Z_t + jZ_{st} \tan(k_t t_t)} \cong Z_a \frac{(1 - \varepsilon_s k_a^2 t_s t_t) + j\sqrt{\varepsilon_t} k_a t_s}{\sqrt{\varepsilon_t} + j\varepsilon_s k_a t_s}, \quad (3)$$

где Z_t и Z_a ($Z_a = 377 \Omega$) – собственный импеданс силиконовой трубки и воздуха, k_t и k_a – волновой вектор в силиконовой трубке и в воздухе, t_t и t_s – соответственно толщина стенки и диаметр цилиндрической силиконовой трубки. ε_t – относительная диэлектрическая проницаемость силикона, ε_s – диэлектрическая проницаемость физиологического раствора, а Z_{st} – входное импеданс системы физиологический раствор/трубка и задается выражением

$$Z_{st} = Z_s \frac{Z_t + jZ_s \tan(k_s t_s)}{Z_s + jZ_t \tan(k_s t_s)} \cong Z_a \frac{1 + j\sqrt{\varepsilon_t} k_a t_g}{\sqrt{\varepsilon_t} + j\varepsilon_g k_a t_g}, \quad (4)$$

где Z_s и k_s – соответственно комплексный собственный импеданс и волновой вектор физиологического раствора. Реальную диэлектрическую проницаемость физиологического раствора можно записать в виде

$$\varepsilon_g(\omega) = (\varepsilon'_0 - j\varepsilon''_0) + c_G(\delta'_G - j\delta''_G) + c_N(\delta'_N - j\delta''_N), \quad (5)$$

где c_G и c_N – соответственно концентрации D-глюкозы и NaCl (фиксированный на уровне 0.9%) в физиологическом растворе.

4. Результаты и их обсуждение

На Рис.4 показаны измеренные профили коэффициента микроволнового отражения S_{11} для 8 животных на резонансной частоте около (а) 4.14 ГГц и (б) 4.89 ГГц. При каждом ИМ есть графический минимум, соответствующий моде стоячей волны для этой конкретной комбинации резонатор-образец. Согласованная резонансная кривая для ДИ-воды имеет минимальный уровень -47.43 дБ на частоте 4.14 ГГц и -12.79 на частоте 4.89 ГГц, которые являются эталонными уровнями для коэффициента микроволнового отражения S_{11} в наших измерениях в диапазоне низких и высоких частот соответственно. По мере увеличения концентрации вводимой глюкозы диэлектрическая проницаемость ИМ увеличивалась, а внутренний импеданс ИМ уменьшался, таким образом, как коэффициент отражения системы S_{11} (в абсолютном значении), так и добротность уменьшались как для низкого (4.14 ГГц), так и для высокого (4.89 ГГц) частотного резонанса, как показано на вставках Рис.4. Заметим, что коэффициент микроволнового отражения S_{11} , резонансный сдвиг частоты $\Delta f/f_0$ и добротность связанной системы МСС/ИМ непосредственно связаны с электромагнитными параметрами ИМ (диэлектрическая проницаемость, магнитная проницаемость, собственный импеданс и др.).

Примечательно также, что поведение S_{11} , $\Delta f/f_0$ и Q -фактора (то есть чувствительность измерений) у разных животных может отличаться даже при одинаковом уровне гликемии [14]. Мы предполагаем, что это связано с различной структурой крови у разных животных и может быть вызвано уровнем

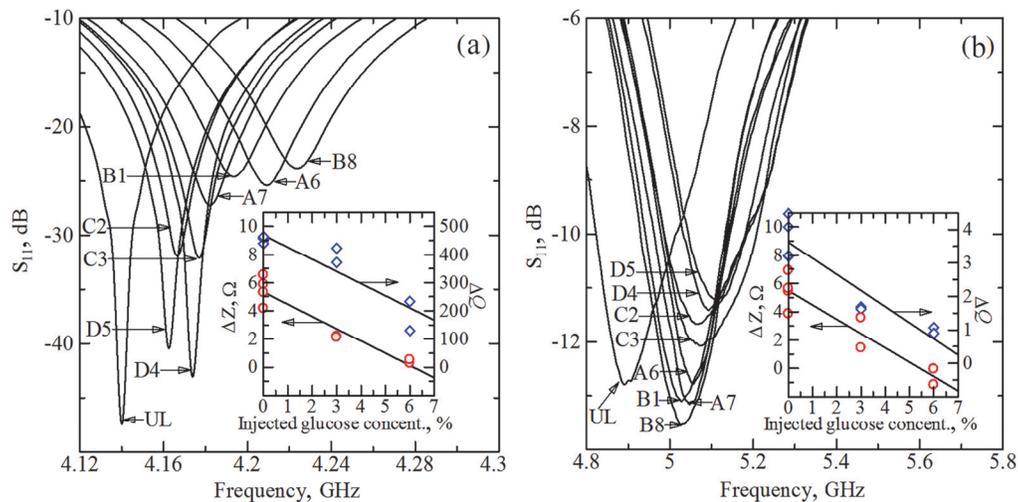


Рис.4. Профили коэффициента микроволнового отражения S_{11} для НР и 8 мышей в диапазоне (а) 4.12–4.32 ГГц и (б) 4.8–5.8 ГГц. На вставке показано изменение собственного импеданса: ΔZ (левая ось) и изменение добротности МСС: ΔQ (правая ось) зависимость от введенной концентрации глюкозы на (а) 4.14 ГГц и (б) 4.89 ГГц (со смещением 7 ом). Сплошные линии являются направляющими для глаз.

холестерина, фосфора и азота мочевины в крови. Изменение концентрации азота является основным фактором, обуславливающим изменение электромагнитных параметров [27]. Проблема заключается в структуре (т. е. других компонентов) крови для разных животных; и чтобы полностью определить все параметры, нужно больше измеренных данных, чем только для S_{11} , $\Delta f/f_0$ и Q -фактора. Проще сделать персональную калибровку для любого животного перед началом каждого измерения гликемии, потому что необходимо определить изменения концентрации глюкозы не ее абсолютное значение (и сравнить с эталонным (нормальным) уровнем каждого животного в отдельности). Другой причиной изменения электромагнитных характеристик крови является изменение концентрации NaCl. Согласно [27], существует поправочный коэффициент (1.6 мэкв/л и 4 мэкв/л до и после концентрации глюкозы 400 мг/дл соответственно) для снижения концентрации натрия в сыворотке крови на каждые 100 мг/дл повышения концентрации глюкозы в плазме крови. Концентрация растворенного вещества (глюкозы, NaCl и др.) изменяет общую комплексную диэлектрическую проницаемость ϵ всего раствора, следовательно - коэффициент микроволнового отражения S_{11} . Максимальное изменение концентрации натрия составляет 18.7 мг/дл при увеличении концентрации глюкозы на 200 мг/дл (100→300 мг/дл). Наши расчеты показывают, что влияние глюкозы было в 3 раза больше, чем для NaCl по всем параметрам: 0.1154 против 0.035 для диэлектрической проницаемости и -0.103 дБ/(мг/дл) против -0.032 дБ/(мг/дл) и 0.012 дБ/(мг/дл) против 0.037 дБ/(мг/дл) для коэффициента микроволнового отражения на частоте соответственно 4.14 ГГц и 4.89 ГГц. Таким образом, основным фактором, изменяющим электромагнитные свойства крови в наших измерениях, является концентрация D-глюкозы. Кроме того, источником изменения концентрации натрия является также Глюкоза [27], поэтому с помощью этого эффекта мы можем корректировать результат измерений. Однако дополнительные данные по NaCl помогут более точно определить концентрацию глюкозы в крови и убедительно покажут, является ли NaCl важным отвлекающим фактором.

Из линейной зависимости функции от концентрации глюкозы $\Delta S_{11}/\Delta c \cong -0.11$ дБ/(мг/дл) при 4.14 ГГц (0.01 дБ/(мг/дл) при 4.89 ГГц) или $\Delta S_{11}/\Delta c \cong -3 \times 10^{-4}$ при 4.14 ГГц (3×10^{-4} при 4.89 ГГц) в линейном масштабе. Среднеквадратичный статистический шум в коэффициенте отражения S_{11} составлял около 10^{-5} по линейной шкале [24]. Измеренное отношение сигнал/шум (SNR) составляло $SNR = 20 \log(3 \times 10^{-4}/10^{-5}) \approx 30$ дБ. Наименьшее обнаруживаемое изменение концентрации по критерию $SNR=30$ дБ составило около 10 мг/дл.

Микроволновый отклик (коэффициент отражения и резонансный сдвиг частоты) очень чувствителен к изменению объема образца, температуры и влажности [28]. Динамический диапазон МСС для цилиндрического объекта (т. е. форма хвоста мыши на МСС объемом около 0.5 мл) велик в диапазоне 0.1–0.8 мл с минимумом при 0.5 мл (данные здесь не показаны). Таким образом, эксперименты и моделирование проводилось при объеме 0.5 мл, при котором объемная зависимость является наиболее слабой и поэтому точность измерений

концентрации является самой высокой.

Температурное влияние S_{11} МСС было слабее при низких температурах (до 25°C), в то время как для высоких температур S_{11} уменьшалось с линейным наклоном $0.08 \text{ дБ}/^{\circ}\text{C}^{-1}$ против $0.009 \text{ дБ}/^{\circ}\text{C}^{-1}$ для низких температур, т. е. примерно в 9 раз (данные здесь не приведены). Этот эффект может быть вызван вязкостью жидкости, т.е. для материала с более высокой вязкостью (например, твердого тела) колебания электромагнитных параметров из-за колебаний температуры меньше. Заметим, что и температура, и влажность оказывали значительное влияние на достоверность мониторинга гликемии крови. Влияние температуры было больше, чем влияние влажности [29].

Чтобы проверить, как изменяются электромагнитные параметры из-за изменения концентрации глюкозы, и визуализировать распределение электромагнитного поля во время измерения, мы смоделировали взаимодействие электромагнитного поля между МСС и ИМ с помощью программного обеспечения HP HFSS. На Рис.5 показаны распределения (а), (б) электрического и (с), (д) магнитного полей для (а), (с) ДИ-воды и для (б), (д) 300 мг/дл водного раствора глюкозы при частоте 4.89 ГГц. Заметим, что для 300 мг/дл ИМ изменение концентрации глюкозы приводит к сильным изменениям как напряженности электрического, так и магнитного полей. Например, при увеличении концентрации глюкозы от ДИ-воды до 300 мг/дл общая реальная диэлектрическая проницаемость ИМ увеличилась на 0.174, а напряженность электрического поля увеличилась с 15 КВ/м до 29 КВ/м на максимуме, то есть примерно в 1.9 раза. При этом напряженность магнитного поля увеличилась с 68 А/м до 117 А/м на максимуме, то есть примерно в 1.7 раза.

Очевидно, что образец с высокой гликемией показывает более высокую

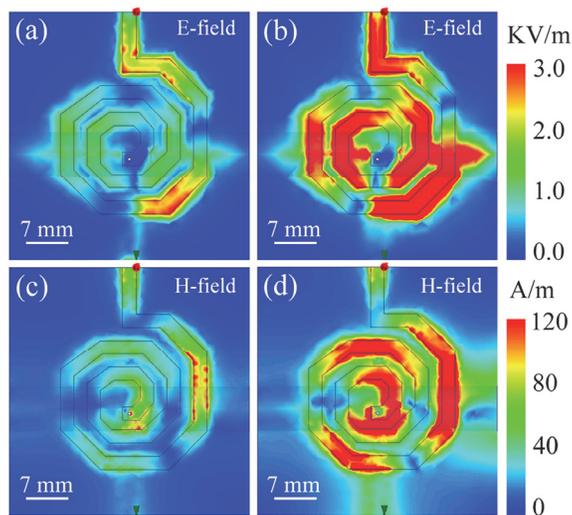


Рис.5. HFSS моделированные распределения (а), (б) электрического и (с), (д) магнитного поля на частоте 4.89 ГГц при электромагнитном взаимодействии между МСС и ИМ: (а), (с) ДИ-вода и (б), (д) водный раствор глюкозы с концентрацией 300 мг/дл.

интенсивность электрического и магнитного полей, то есть ИМ с наиболее высокой гликемией накапливает больше электромагнитной энергии из-за большей диэлектрической проницаемости. Таким образом, дальнейший рост концентрации глюкозы приводит к усилению электромагнитных полей в ИМ-е. Кроме того, смоделированные данные для S_{11} (данные здесь не показаны) показывают, что ИМ с более высоким уровнем глюкозы приносит больше рассогласования в системе МСС/ИМ. Коэффициент добротности конфигурации уменьшается, таким образом, больше электромагнитной энергии отражается обратно к сетевому анализатору. Примечательно, что плотность энергии электрического поля изменяется больше, чем плотность энергии магнитного поля, что обусловлено в основном диэлектрическими свойствами изменения ИМ.

5. Заключение

Был разработан МСС неинвазивной оценки гликемии в крови животных в естественных условиях. При применении к неанестезированным мышам минимальный уровень сигнала составлял 0.012 дБ/(мг/дл). МСС новый неинвазивный глюкометр с минимальным определяемым уровнем глюкозы в крови 10 мг/дл. Полученные результаты показывают чувствительность и полезность МСС для зондирования в естественных условиях и мониторинга гликемии у животных, что является потенциально интересным подходом для измерения гликемии человека в естественных условиях.

Данная работа поддержана НИФ Кореи в рамках программы международного сотрудничества (NRF-2020K2A9A2A08000165), а также ГКН МОНКС в рамках исследовательского проекта #20DP-1C05.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Florencia, et al., IDF Diabetes Atlas, 6th ed., 2013.
2. X. You, J.J. Pak. Sens. Actuators B, **202**, 1357 (2014).
3. B.M. Dixon, J.P. Lowry, R.D. O'Neill. J. Neurosci. Methods, **119**, 135 (2002).
4. Y. Wang, Q. He, Y. Dong, H. Chen. Sens. Actuators B, **145**, 553 (2010).
5. Z. Nasri, E. Shams, M. Ahmadi. J. Electroanal. Chem., **703**, 146 (2013).
6. L. Qian, J. Mao, X. Tian, H. Yuan, D. Xiao. Sens. Actuators B, **176**, 952 (2013).
7. T. Matsumoto, S. Saito, S. Ikeda. J. Biotechnol., **122**, 267 (2006).
8. L.B. Mohammadi, T. Klotzbuecher, S. Sigloch, K. Welzel, M. Goddel, T.R. Pieber, L. Schaupp. Biosens. Bioelectron., **53**, 99 (2014).
9. R. Dutt-Ballerstadt, C. Evans, A.P. Pillai, A. Gowda. Biosens. Bioelectron., **61**, 280 (2014).
10. A. Caduff, E. Hirt, Yu. Feldman, Z. Ali, L. Heinemann. Biosens. Bioelectron., **19**, 209 (2003).
11. A. Caduff, M.S. Talary, M. Mueller, F. Dewarrat, J. Klisic, M. Donath, L. Heinemann, W.A. Stahel. Biosens. Bioelectron., **24**, 2778 (2009).
12. J.C. Pickup, F. Hussain, N.D. Evans, O.J. Rolinski, D.J.S. Birch. Biosens. Bioelectron.,

- 20, 255 (2005).
13. **F. Khan, T.E. Saxl, J.C. Pickup.** *Anal. Biochem.*, **399**, 39 (2010).
 14. **S. Kim, H. Melikyan, J. Kim, A. Babajanyan, J.H. Lee, L. Enkhtur, B. Friedman, K. Lee.** *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **96**, 379 (2012).
 15. **L. Odabashyan, A. Babajanyan, Zh. Baghdasaryan, S. Kim, J. Kim, B. Friedman, J.-H. Lee, K. Lee.** *MDPI Sensors*, **19**, 5525 (2019).
 16. **A. Caduff, F. Dewarrat, M. Talary, G. Stalder, L. Heinemann, Yu. Feldman.** *Biosens. Bioelectron.*, **22**, 598 (2006).
 17. **A. Tura, A. Maran, G. Pacini.** *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **77**, 16 (2007).
 18. **C.E. Ferrante do Amaral, B. Wolf.** *Med. Eng. Phys.*, **30**, 541 (2008).
 19. **S.K. Vashist.** *Anal. Chim. Acta*, **750**, 16 (2012).
 20. **K. Lee, A. Babajanyan, C. Kim, S. Kim, B. Friedman.** *Sens. Actuators A*, **148**, 28 (2008).
 21. **A. Babajanyan, H. Melikyan, S. Kim, J. Kim, K. Lee, B. Friedman.** *J. Sens.*, **ID 452163** (2010).
 22. **H. Melikyan, E. Danielyan, S. Kim, J. Kim, A. Babajanyan, J. Lee, B. Friedman, K. Lee.** *Med. Eng. Phys.*, **34**, 299 (2012).
 23. **S.C. Hagness, A. Taflove, J.E. Bridges.** *IEEE Electron. Lett.*, **33**, 1594 (1997).
 24. **J. Kim, A. Babajanyan, A. Hovsepyan, K. Lee, B. Friedman.** *Rev. Sci. Instrum.*, **79**, 086107 (2008).
 25. **D.R. Lide.** *Handbook of Chemistry and Physics*, 85-th ed., NY, CRC, 2004.
 26. **D. Pozar.** *Microwave Engineering*, 2-nd ed., NY, John Wiley & Sons, 2012.
 27. **T.A. Hillier, R.D. Abbott, E.J. Barrett.** *Am. J. Med.*, **106**, 399 (1999).
 28. **H.P. Schwan.** *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **19**, 304 (1972).
 29. **M.J. Haller, J.J. Shuster, D. Schatz, R.J. Melker.** *Diabetes Technol. Theor.*, **9**, 1 (2007).

NONINVASIVE IN VIVO EVALUATION OF MOUSE-BLOOD GLYCEMIA WITH A MICROWAVE SPIRAL SENSOR

A. BABAJANYAN, B. MINASYAN, L. ODABASHYAN,
S. KIM, J. KIM, J.-H. LEE, B. FRIEDMAN, K. LEE

Noninvasive in vivo measurements of glycemia in 8 living non anesthetized mice were done using a microwave spiral sensor (MSS). The D-glucose concentration in the blood of the animals was measured in the 80-350 mg/dl concentration range using microwaves of frequencies from 4-5 GHz. Aqueous D-glucose solution with concentrations from 0 to 6 % was orally injected into the mice and the change in the total glycemia was monitored in real time. In particular, two sets of measurements were done. In the lower frequency regime, using a resonance of about 4.1 GHz, for a 6 % blood glucose concentration, there was a frequency shift of 48 MHz and a reflection coefficient S_{11} change of 1.5 dB, while in the higher frequency regime, about 5 GHz, the frequency shift was 59 MHz with a S_{11} change of 1.6 dB. These in vivo results show a signal-to-noise ratio (SNR) of 24 dB and a minimum detectable glucose level was determined to be 10 mg/dl. This is in contrast with in vitro measurements, using the same spiral sensor, which show 32 dB SNR and a minimum detectable glucose level of 5 mg/dl. The results show the utility and sensitivity of the MSS for noninvasive biological investigations of glycemia in living animals.