

Министерство науки и высшего образования РФ
федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных
технологий, механики и оптики»

На правах рукописи

Белоусов Кирилл Ильич

**Моделирование конвективно-диффузионного массопереноса
веществ при выборе конструкций и режимов функционирования
микрофлюидных устройств**

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
д.т.н., с.н.с. Евстапов А.А.

Санкт-Петербург
2019

Оглавление

Оглавление	2
Введение.....	5
Глава 1. Моделирование массопереноса растворенных веществ в микрофлюидных устройствах для анализа биологической пробы.....	11
1.1 Теоретические основы массопереноса веществ	12
1.1.1 Модель сплошной среды.....	12
1.1.2 Безразмерные характеристические числа и критерии подобия гидродинамических явлений	13
1.1.3 Граничные условия	18
1.1.4 Капиллярные эффекты	19
1.1.5 Конвективно-диффузионный транспорт веществ.....	20
1.1.6 Электрокинетическое управление пробой	21
1.1.7 Высвобождение реагентов, иммобилизованных в микрофлюидном чипе.....	23
Выводы.....	25
1.2 Численное решение дифференциальных уравнений в частных производных	26
1.2.1 Численные методы решения уравнений в частных производных.....	26
1.2.2 Метод конечных элементов	27
1.2.3 Обеспечение точности решения	31
1.2.4 САЕ-системы	32
1.2.5 Задачи, решаемые при численном моделировании физических явлений и процессов	33
Выводы.....	33
1.3 Процессы конвективно-диффузионного массопереноса веществ в микрофлюидных устройствах и их моделирование	34
1.3.1 Электрофоретическое разделение пробы	34
1.3.2 Перемешивание иммобилизованных реагентов на микрофлюидном чипе.....	37
1.3.3 Организация перемешивания в каплях микронных размеров.....	39

Выводы.....	46
Выводы по главе 1	47
Глава 2. Электрокинетический ввод пробы для электрофоретического разделения компонентов на микрофлюидном чипе и вопросы точности решения конвективно-диффузионных задач.....	49
2.1 Исследование точности решения конвективно-диффузионной задачи переноса растворенного вещества.....	49
2.1.1 Исследование продольной диффузии	49
2.1.2 Исследование поперечной диффузии	66
Выводы.....	71
2.2 Исследование электрофоретического ввода пробы	72
2.2.1 Моделирование электрофоретического ввода пробы	72
2.2.2 Проверка адекватности результатов моделирования	89
Выводы.....	91
Выводы к главе 2	92
Глава 3. Моделирование перемешивания и высвобождения реагентов, иммобилизованных на микрофлюидном чипе	93
3.1 Оценка эффективности пассивного перемешивания при растворении вещества с поверхности микрофлюидного чипа	93
Выводы.....	104
3.2 Теоретическое и экспериментальное исследование выхода FMN из геля.....	104
3.2.1 Экспериментальные данные	105
3.2.2 Моделирование выхода FMN из геля	107
Выводы.....	115
3.3 Исследование режимов активного механического перемешивания.....	116
3.3.1 Моделирование активного механического перемешивания реагента	116
3.3.2 Экспериментальная проверка	124
Выводы.....	124
Выводы к главе 3	125

Глава 4. Перемешивание реагентов в микрофлюидных устройствах в процессе формирования капель пиколитровых объемов	126
4.1 Характеристика методов решения двухфазных задач в условиях малых значений капиллярных чисел от 10^{-3} до 10^{-6}	126
Выводы.....	138
4.2 Определение параметра мобильности метода фазового поля по сравнению с данными, полученными методом подвижной сетки	139
Выводы.....	150
4.3 Перемешивание реагентов на этапе формирования капли	150
4.3.1 Моделирование перемешивания реагентов на этапе формирования капли...	150
4.3.2 Экспериментальная проверка	161
Выводы.....	162
Выводы к главе 4	163
Заключение.....	164
Список сокращений.....	166
Список литературы.....	167

Введение

Востребованными методами анализа жидких биологических проб являются методы с использованием электрофоретического разделения и аналитических реакций (химических, биохимических, ферментативных) на микрофлюидной платформе. Расчет конфигураций и выбор режима работы микрофлюидных устройств в подавляющем большинстве случаев опирается на результаты моделирования процессов, реализуемых на этих устройствах. Здесь весьма полезными оказываются численные методы моделирования, например метод конечных элементов для решения дифференциальных уравнений в частных производных.

Повысить качество анализа при электрофоретическом разделении пробы на компоненты позволяет уменьшение дисперсии пробки пробы при её электрокинетическом вводе в сепарационный канал. Особый интерес представляет изучение влияния на величину дисперсии управляющих потенциалов. Использование при этом 2D-моделей, не требующих значительных вычислительных ресурсов, позволяет оперативно оценивать распределение концентрации пробы вдоль и поперек каналов.

При проведении аналитических реакций необходимо обеспечить воспроизводимое и эффективное перемешивание её компонентов. Поскольку в микрофлюидике преобладают ламинарные течения, то создание условий для быстрого перемешивания компонентов является достаточно сложной задачей, хотя и существует множество подходов к ее решению, использующих пассивные и активные способы смешивания. При этом отсутствуют адекватные оценки эффективности процесса пассивного перемешивания в микрофлюидном чипе с изогнутыми каналами при растворении вещества с поверхности, а также модели механического перемешивания в замкнутой камере, которые бы позволили определить его эффективные режимы.

Для решения ряда прикладных задач при анализе или синтезе веществ требуется осуществлять перемешивание компонентов внутри замкнутых пиколитровых объемов капель. Таким образом, востребованным является изучение процесса вихреобразования в области формирования капель в различных конструкциях генераторов с фокусировкой потоков и определение режимов наилучшего перемешивания. При этом применимость различных подходов к моделированию течения несмешиваемых фаз для изучения перемешивания в микрофлюидике исследована недостаточно.

Из-за нелинейности основных уравнений гидродинамики, сложных геометрий рассматриваемых областей и многофакторного характера процессов в микрофлюидных чипах построение адекватных аналитических решений затруднено, поэтому основным инструментом анализа эффективности конфигураций устройств является численное моделирование. Как в

случае электрофоретического разделения, так и при проведении аналитической реакции распределение вещества описывается непрерывным полем концентрации, а его массоперенос носит конвективно-диффузионный характер. При проведении численного моделирования важно не только правильно определить используемые уравнения, но и грамотно выбрать параметры для их решения, обеспечивающие требуемую сходимость и точность результата при приемлемом быстродействии.

В связи с вышеизложенным, актуальными являются разработка моделей и численное моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ в различных конструкциях микрофлюидных устройств, предназначенных для анализа жидких проб методами электрофореза или с использованием аналитических реакций, с целью выбора конфигураций и режимов, обеспечивающих заданную точность и воспроизводимость анализа.

Цель и задачи

Целью работы являлась разработка физических моделей и численное моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ (фрагментов ДНК/РНК, растворенных реагентов) в устройствах: а) электрофоретического разделения пробы с универсальной геометрией инжектора; б) ферментативного анализа с иммобилизованными в чипе реагентами; в) формирования макроэмульсий в генераторах с фокусировкой потока — для обоснования конструкций микрофлюидных чипов и режимов проведения анализа, обеспечивающих его заданную точность и воспроизводимость.

Для достижения данной цели решались следующие задачи:

1) Обоснование уравнений, граничных и начальных условий, адекватно описывающих рассматриваемые физические процессы с учетом принятых упрощений и допущений, определение параметров их численного решения, обеспечивающих приемлемую точность результатов моделирования.

2) Применение численного моделирования для решения задач:

а) оценки дисперсии пробки пробы при различных вариантах электрокинетического ввода на микрофлюидном чипе и выбора условий его проведения;

б) исследования эффективности пассивного и активного механического перемешивания реагентов в конструктивных элементах микрофлюидного чипа, а также определения условий её повышения;

в) оценки влияния расположения каналов и расходов фаз на перемешивание реагентов на этапе формирования капель в микрофлюидном устройстве с фокусировкой потока и нахождения условий, обеспечивающих необходимое качество перемешивания.

Научная новизна

1) впервые предложено заменить в числе Куранта и сеточном числе Пекле размер элемента сетки на среднее квадратичное отклонение, характеризующее ширину переходной области концентрации, что позволило при решении конвективно-диффузионных задач определить шаг времени метода конечных элементов, который обеспечивает уменьшение значения ошибки, связанной с нефизическими осцилляциями значений, при наименьших затратах расчетных ресурсов;

2) впервые оценена величина дисперсии пробки пробы с использованием двумерной модели электрокинетического ввода аналита в микрофлюидный чип для электрофоретического разделения, дополнительно учитывающей эффект поперечного массопереноса в каналах, при различных схемах загрузки (простой крест, Z- и П-ввод). Определены размеры каналов и величины управляющих потенциалов, позволяющие уменьшить дисперсию и улучшить разрешение разделения компонентов пробы;

3) впервые для исследования процесса активного механического перемешивания в замкнутой реакционной камере микрофлюидного чипа объемом порядка двадцати микролитров применена численная модель, основанная на произвольном Лагранж-Эйлеровом методе, которая позволила определить условия (частоту воздействия и амплитуду колебаний расхода жидкости) эффективного перемешивания реагентов, необходимые для обеспечения воспроизводимых результатов ферментативного анализа;

4) предложена оригинальная процедура нахождения параметра мобильности метода фазового поля, обеспечивающего заданную точность расчета профиля скоростей и смещения границы раздела фаз. Процедура основана на оценке и сравнении скоростей на границе фаз с данными, вычисленными методом с явным выделением границы, и не требует проведения дополнительных натуральных экспериментальных исследований;

5) впервые оценено влияние геометрии каналов и расходов потоков дисперсной и непрерывной фаз на эффективность перемешивания растворенных реагентов на стадии формирования капель пиколитровых объемов в асимметричных конструкциях микрофлюидных генераторов при режимах, соответствующих числам Рейнольдса порядка 0,5. Это позволяет выбрать условия формирования капель, обеспечивающие качественное перемешивание.

Практическая значимость определяется:

1) установленными с помощью численного моделирования конвективно-диффузионного массопереноса веществ режимами эффективного управления стадиями анализа и инженерными расчетами конфигураций микрофлюидных чипов:

а) для электрофоретического разделения пробы;

б) для ферментативного анализа с пассивным перемешиванием реагентов в изогнутом канале и активным механическим перемешиванием в замкнутой камере;

в) для перемешивания реагентов на этапе генерации капель пиколитровых объемов;

2) разработанной процедурой выбора параметра мобильности фазового поля, которая позволяет уменьшить время моделирования двухфазных потоков, повысить точность получаемых результатов и не требует проведения дополнительных натуральных экспериментальных исследований.

Положения, выносимые на защиту

1) замена в числе Куранта и сеточном числе Пекле размера элемента сетки на среднее квадратичное отклонение, характеризующее ширину переходной области концентрации, позволяет при решении конвективно-диффузионных задач определить шаг времени метода конечных элементов, который обеспечивает уменьшение ошибки, связанной с нефизическими осцилляциями значений, при наименьших затратах расчетных ресурсов;

2) уменьшение величины дисперсии пробки жидкой пробы при её загрузке под действием электрического поля в микрофлюидном чипе для электрофоретического разделения её компонентов достигается использованием схемы простой крест, уменьшением ширины каналов и двухстадийным регулированием запирающих потенциалов: их повышением относительно потенциала в месте пересечения каналов при загрузке пробы в инжектор и понижением при её вводе в сепарационный канал;

3) активное механическое перемешивание с использованием режима импульсных колебаний жидкости с равномерным возрастанием частоты в течение 3 секунд с 1 до 10 Гц и амплитудой расхода 2 мкл позволяет достичь равномерного распределения концентрации компонентов реакции (коэффициент вариации 0,03) в замкнутой восьмиугольной реакционной камере микрофлюидного чипа объемом 20 мкл;

4) расчет профиля скоростей жидкостей в двухфазной системе с заданной точностью обеспечивается выбором параметра мобильности метода фазового поля по разработанной процедуре, не требующей дополнительных экспериментальных исследований и основанной на оценке и сравнении скоростей на границе фаз с данными, вычисленными методом с явным выделением границы;

5) эффективное перемешивание реагентов на этапе формирования капель пиколитровых объемов в микрофлюидных устройствах достигается за счет использования асимметричных геометрий генераторов с фокусировкой потоков в системе пересекающихся каналов, при этом основное влияние на качество перемешивания оказывают отношение величин потоков дисперсной и непрерывной фаз и расстояние между точками присоединения боковых каналов к центральному вдоль его оси.

Личный вклад автора

заключается в постановке проблематики исследования, определении базовых физических и математических моделей, допустимых упрощений, области расчетов, уравнений, граничных и начальных условий, параметров численного решения для проведения моделирования методом конечных элементов в пакете программ COMSOL Multiphysics процессов электрокинетического ввода пробы, пассивного и активного перемешивания в однофазных и двухфазных системах и выборе на его основе конструкций микрофлюидных устройств и режимов анализа, обеспечивающих заданную точность и воспроизводимость.

Экспериментальные данные, использованные в части 2.2.2 предоставлены сотрудниками Института аналитического приборостроения Российской академии наук; в частях 3.2.1 и 3.3.2 — Сибирского федерального университета; 4.3.2 — Санкт-Петербургского национального исследовательского Академического университета Российской академии наук. В работах, опубликованных в соавторстве, автору принадлежат результаты, связанные с проведенным моделированием, его вклад сопоставим со вкладом других соавторов.

Достоверность научных результатов

обеспечивается корректностью постановки задач исследования, получением устойчивых решений при моделировании, сходящихся с уменьшением размера элементов расчетной сетки, соответствием расчетных и экспериментальных данных. Полученные результаты воспроизводимы и соответствуют признанным теоретическим положениям. Они были представлены на международных и всероссийских конференциях, а также опубликованы в журналах (ВАК, Scopus), пройдя обязательное рецензирование.

Апробация работы

Основные результаты докладывались и обсуждались на следующих конференциях: I, VI и VII Всероссийский конгресс молодых ученых (Санкт-Петербург, 2012, 2017, 2018); Международная научно-техническая конференция «Энергосберегающие процессы и оборудование, моделирование и оптимизация процессов, прикладная механика неоднородных сред» ЭПОМО-2014 (Санкт-Петербург, 2014); III Международная научная Интернет-конференция «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 2014); 15th European Conference on Mixing (Санкт-Петербург, 2015); Междисциплинарный научный форум «Новые материалы. Дни науки. Санкт-Петербург 2015» (Санкт-Петербург, 2015); XVI Всероссийская конференция молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям (Красноярск, 2015); NanoBioMed2015, (Barcelona, Spain, 2015); VI Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы биологии,

нанотехнологий и медицины» (Ростов-на-Дону, 2015); 3rd International School and Conference "Saint-Petersburg OPEN 2016" (Санкт-Петербург, 2016).

Внедрение результатов работы

Результаты диссертации использовались при выполнении работ по гранту Российского научного фонда «Аналитическая система для оперативной оценки интегральной токсичности физиологических жидкостей, природных и промышленных вод на основе микрофлюидных технологий и методов ферментативного биотестирования» (проект №15-19-10041). Также результаты внедрены в учебный процесс университета ИТМО: дисциплины «Физические основы нано- и микрогидродинамики. Применение в бионанотехнологии», «Математическое моделирование систем», «Микро- и нано-аналитические методы исследования жидких сред».

Публикации

Основные научные результаты опубликованы в 23 печатных трудах, из которых 7 входят в перечень журналов ВАК, в том числе 4 — в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы из 202 наименований. Текст диссертации изложен на 176 страницах, содержит 93 рисунка и 28 таблиц.

Глава 1. Моделирование массопереноса растворенных веществ в микрофлюидных устройствах для анализа биологической пробы

Концепция "микроаналитических систем" была предложена А. Манцем в 1989 г. [1] и основана на использовании микрофлюидного чипа — компактного устройства, имеющего площадь в несколько квадратных сантиметров, на котором размещены разветвленная система микроканалов, реакторов и других функциональных микроэлементов и устройств. Каналы и реакторы микронных размеров увеличивают отношение площади поверхности к объему и уменьшают расход реагентов. Первое, например, немаловажно для проведения быстрого электрофоретического анализа с использованием полей высокой напряженности [2]. Второе обеспечивает уменьшение времени проведения биохимического анализа и его осуществление в случае, когда большие объемы образцов недоступны [3–5]. Однако для эффективной реакции необходимо качественное перемешивание компонентов, участвующих в ней, что в условиях преобладания ламинарного режима течения жидкости в микрофлюидных устройствах является нетривиальной задачей [6, 7]. Существует множество подходов к перемешиванию на микрофлюидном чипе как пассивных [8–10], использующих специальные конфигурации каналов и внедренные в них структуры, так и активных [11–13], требующих подведения дополнительной энергии. Кроме того, перемешивание можно проводить с использованием двухфазных потоков, внутри замкнутых объемов микрокапель [14–16]. Как в случае электрофоретического анализа, так и при проведении биохимической реакции распределение вещества можно описать непрерывным полем концентрации, а его массоперенос носит конвективно-диффузионный характер.

Аналитические расчеты и численное моделирование процессов, проходящих в элементах микрочипа, позволяют определить параметры его конструкции (размеры, геометрию) и условия для исследования пробы, что уменьшает время его разработки и снижает затраты на создание прототипов устройств и проведение экспериментов [17].

Из-за нелинейности основных уравнений гидродинамики, сложных геометрий рассматриваемых областей и многофакторного характера процессов в микрофлюидных чипах построение адекватных аналитических решений затруднено, и основным инструментом анализа эффективности конфигураций устройств является численное моделирование [18]. При этом при создании действенной численной модели явления нужно не только понимание его природы для определения решаемых уравнений, но и грамотный выбор метода и параметров их решения, обеспечивающих необходимую сходимость и точность результата.

Поэтому в этой главе будет уделено внимание процессам электрофоретического разделения пробы на микрофлюидном чипе, перемешиванию реагентов в однофазных и

двухфазных потоках в микрообъемах, их моделированию, а также необходимым базовым теоретическим положениям и численным методам решения уравнений.

1.1 Теоретические основы массопереноса веществ

Законы, лежащие в основе функционирования микрочиповых устройств, хорошо известны. Новым, однако, является изменение значимости вклада различных факторов при переходе от макросистем метрового масштаба к микросистемам [19]. В связи с уменьшением размеров возникает вопрос правомерности использования модели сплошной среды при описании движения жидкости в микрофлюидном чипе.

1.1.1 Модель сплошной среды

Для описания жидких сред существует два основных подхода: модель сплошной среды и молекулярная модель. Молекулярная модель основывается на том, что атомы или молекулы описываются как системы взаимодействующих материальных точек, движение которых определяется их положением и скоростью. Скорости и координаты отдельных атомов изменяются со временем в соответствии с законом Ньютона. Величина силы, действующей между отдельными атомами, определяется потенциалом взаимодействия, зависящим от расстояния между атомами.

В приближении сплошной среды предполагается, что такие величины, как плотность, скорость, вязкость, давление, непрерывно изменяются в пространстве. Они определяются как функции и могут быть описаны набором уравнений в частных производных. При этом скорость, давление и плотность в стационарных условиях должны оставаться постоянными в данном выборочном объеме. Если он слишком мал, значения этих величин будут изменяться, когда одна молекула присоединится или покинет объем выборки. Таким образом, рассматриваемая область должна быть такого размера, чтобы статистическое изменение было меньше 1% [20]. Этого можно добиться, если количество молекул превышает 10^4 . Учитывая плотность жидкости, которая составляет около 1000 кг/м^3 , можно оценить объем, занимаемый данным количеством молекул, и его линейный размер, который будет порядка 10 нм.

На вязкость влияет взаимодействие между молекулами жидкости. Чтобы удовлетворять условию непрерывности, диаметр объема выборки должен быть примерно в 10 раз больше масштаба длины взаимодействия. Для газов этот масштаб представляет собой длину свободного пробега молекул. Для жидкостей можно использовать расстояние между соседними молекулами, которое примерно равно 0,4 нм. Таким образом, критический размер, полученный из этих соображений для жидкости, составляет 4 нм. Учитывая обе величины и принимая во

внимание большую из них, предельный масштаб, на котором для описания жидкости справедлива модель сплошной среды, составляет 10 нм.

Признанным критерием для выбора подходящей модели является число Кнудсена Kn — отношение между длиной свободного пробега молекулы вещества и характеристическим размером системы:

$$Kn = \frac{\lambda}{L}, \quad (111.1)$$

где λ — длина свободного пробега молекулы, м; L — характерный размер структур, м.

Для небольших чисел Кнудсена ($Kn < 10^{-3}$) жидкость рассматривается как непрерывная среда с условием прилипания жидкости к стенкам (пункт 1.1.3). Для больших значений между 10^{-3} и 10^{-1} следует применять модель сплошной среды с граничными условиями проскальзывания жидкости. Для чисел Кнудсена от 10^{-1} до 10 поток находится в переходном режиме и всё ещё может быть описан с помощью модифицированных уравнений непрерывной среды. При $Kn > 10$ необходимо использовать подходы молекулярной динамики [21].

Поскольку работа ограничивается рассмотрением микрофлюидных систем с сечением каналов микронных размеров, то интерес представляет именно модель сплошной среды. В этом случае течение жидкости можно описать системой уравнений Навье-Стокса и неразрывности [22]:

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) &= -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F} \\ \nabla \cdot \mathbf{u} &= 0 \end{aligned} \quad (111.2)$$

где ρ — плотность жидкости, кг/м³; \mathbf{u} — векторное поле скоростей жидкости, м/с; p — давление, Па; η — динамическая вязкость жидкости, Па·с; \mathbf{F} — векторное поле объемных сил, Н/м³.

1.1.2 Безразмерные характеристические числа и критерии подобия гидродинамических явлений

Представленное выше число Кнудсена (111.1) является одним из критериев подобия [23], характеризующих поведение системы. При этом многие критерии представляют собой соотношение между действующими силами и, следовательно, их влиянием на рассматриваемую систему.

Число Рейнольдса

Отношение между инерционными силами и силами вязкого трения характеризуются числом Рейнольдса:

$$Re = \frac{\rho UL}{\eta} \quad (112.1)$$

где ρ — плотность жидкости, кг/м³; U — средняя скорость потока, м/с; L — характеристический размер структур, в частности каналов, м; η — динамическая вязкость, Па·с.

В микрофлюидике число Рейнольдса обычно мало и может быть оценено следующим образом [24]. Для водоподобной жидкости при типичных скоростях от 10⁻⁶ до 10⁻² м/с, размерах каналов от 10⁻⁶ до 10⁻⁴ м получаем порядок значений поперечного числа Рейнольдса от 10⁻⁶ до 10. Подобные значения Re указывают на то, что силы вязкости преобладают над инерцией, в результате чего поток сохраняет свое ламинарное течение.

Число Пекле

Отношение характерных времён диффузии и конвекции описывается числом Пекле [25]:

$$Pe = \frac{LU}{D} \quad (112.2)$$

где L — характеристический размер канала, м; U — средняя скорость потока, м/с; D — коэффициент диффузии, м²/с.

Важность этого числа заключается в том, что вследствие ламинарности потоков в микрофлюидных системах преобладающим механизмом перемешивания является именно диффузия. При этом скорость диффузионного перемешивания достаточно низка. Так для $D = 10^{-11}$ м²/с, ширине канала $L = 2 \cdot 10^{-4}$ м и скорости течения жидкости $U = 10^{-4}$ м/с число Пекле равняется 2000, время необходимое для перемешивания составляет 30 мин, а необходимая длина канала — 0,2 м [6].

Число Дина

Одним из средств ускорения перемешивания является использование искривленных каналов [26]. При этом из-за центробежных сил создается градиент давления с большим значением у внутренней стороны канала, что вызывает вторичное движение жидкости, наложенное на первичный поток. Жидкость в центре канала перемещается к внешней стороне изгиба и вдоль стенок возвращается к внутренней стороне. Это вторичное движение

проявляется как пара встречно вращающихся вихрей (рисунок 112.1), которые называются вихрями Дина.

Интенсивность данных потоков характеризует число Дина — отношение центробежных и инерционных сил к вязкостным [27]:

$$De = \frac{\rho LU}{\eta} \sqrt{\frac{L}{R_c}} = Re \sqrt{\frac{L}{R_c}}, \quad (112.3)$$

где Re — число Рейнольдса; L — характеристический размер канала, м; R_c — радиус кривизны канала, м. Значительный эффект достигается при числах Дина много больше единицы.

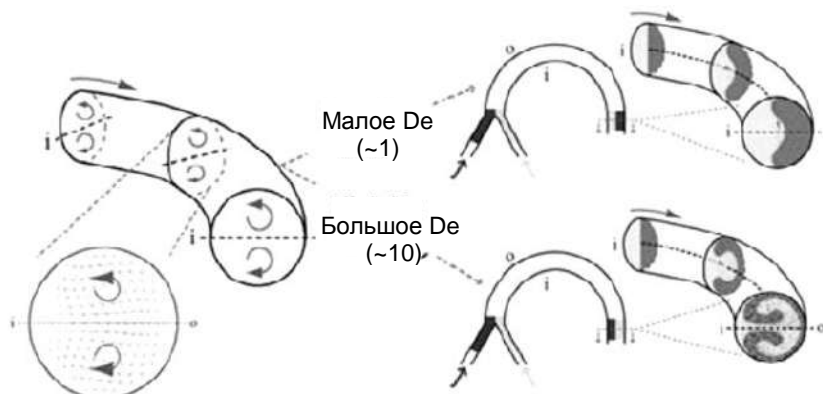


Рисунок 112.1 — Образование вихрей Дина в изогнутом канале [26]

Число Вомерсли

В случае переменного потока, организованного, например, для осуществления перемешивания, при его описании используют число Вомерсли, являющееся отношением инерционных сил, связанных с изменением скорости со временем, и вязкостных сил [28]:

$$Wo = L \sqrt{\frac{\omega}{\nu}} = L \sqrt{\frac{2\pi f \rho}{\eta}}, \quad (112.4)$$

где L — характеристический размер канала, м; ω — циклическая частота колебаний, 1/с; f — частота колебаний, Гц; ν — кинематическая вязкость, м²/с; η — динамическая вязкость, Па·с; ρ — плотность жидкости, кг/м³.

При низкой частоте ($Wo \leq 1$) и в пределе «нулевой частоты» в каждый момент времени колебательного цикла профиль скорости соответствует тому, который был бы в случае стационарного потока под давлением, равным значению давления в данный момент. При высокой частоте ($Wo > 10$) происходит рассогласование фаз скорости и давления, из-за чего величина скорости уменьшается. В пределе бесконечной частоты движение жидкости прекращается (рисунок 112.2).

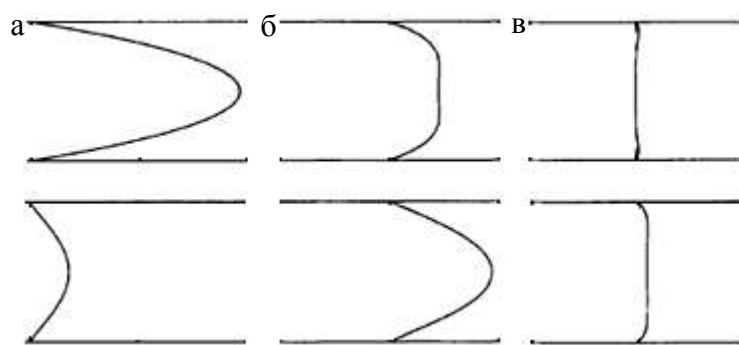


Рисунок 112.2 — Профили скоростей в случае приложения переменного давления при фазовых углах 0 (сверху) и $\pi/2$ (снизу). Значение числа Вомерсли: а) 1; б) 3; в) 10 [29]

Число Вебера

Число Вебера служит для оценки отношения инерционной силы и силы поверхностного натяжения [30]:

$$We = \frac{\rho LU^2}{\sigma} \quad (112.5)$$

где ρ — плотность жидкости, кг/м^3 ; L — характеристический размер канала, м; U — средняя скорость потока, м/с; σ — коэффициент поверхностного натяжения, Н/м.

Оно часто используется, когда требуется охарактеризовать механизм каплеобразования при доминировании инерции и поверхностного натяжения над вязкостью, что возникает, например, при формировании капель путем «выстреливания» их из сопла в газовую среду [31]. Превышение критического числа Вебера, равного 12 [32], является достаточным условием образования капель, но не необходимым. Так при характерных параметрах в микрофлюидных системах ($\rho = 1000 \text{ кг/м}^3$, $L = 10^{-5} \text{ м}$, $U = 10^{-4} \text{ м/с}$, $\sigma = 0,05 \text{ Н/м}$) число Вебера равняется $2 \cdot 10^{-9}$, что, однако, не означает отсутствия возможности формирования капель с помощью других механизмов. С уменьшением характерных размеров влияние инерции становится незначительным, и ключевым для каплеобразования становится отношение вязкостных и поверхностных сил.

Капиллярное число

Отношение сил вязкости («вытягивания») к силам поверхностного натяжения характеризует капиллярное число Ca — основное число, описывающее формирование капель в микрофлюидных устройствах [33]:

$$Ca = \frac{\eta U}{\sigma}, \quad (112.6)$$

где η — динамическая вязкость, Па·с; U — средняя скорость потока, м/с; σ — коэффициент поверхностного натяжения, Н/м.

Существуют различные методики расчета капиллярного числа и учета параметров двух жидкостей. В [34] капиллярное число рассчитывается отдельно для каждой жидкости, используя её собственную вязкость и скорость. В [35] предлагается для расчета использовать вязкость непрерывной фазы, а в качестве средней скорости брать сумму от обеих сред. В [36] для расчетов берут максимальную вязкость из двух фаз и её скорость.

Характерная величина капиллярного числа в микрофлюидных устройствах составляет от 10^{-6} до 0,1. При высоких капиллярных числах ($Ca > 0,01$) вязкостных напряжений, создаваемых непрерывной фазой, достаточно для преодоления поверхностного натяжения и формирования капель. При более низких значениях дисперсная фаза распространяется до тех пор, пока полностью не перекроет выходной канал. После этого под действием потока непрерывной фазы она сжимается в месте пересечения каналов до момента отщепления капли [37–39].

Вывод

Наиболее востребованными в микрофлюидике безразмерными величинами являются число Рейнольдса (112.1), Пекле (112.2), Дина (112.3), Вомерсли (112.4), капиллярное число (112.6). Число Рейнольдса используется для описания режима течения жидкости: ламинарного или турбулентного. Число Пекле показывает отношение конвективного и диффузионного массопереноса. Число Дина иллюстрирует интенсивность вихрей, возникающих в искривлённых каналах. Число Вомерсли необходимо в условиях переменного потока. Режимы формирования капель и течения двухфазных систем характеризуются капиллярным числом. В дальнейших исследованиях будут рассматриваться режимы, характеризующиеся числом Рейнольдса от миллионных долей до десятков единиц, числом Пекле до десятков тысяч, числом Дина до десятков единиц, Вомерсли до 20 и капиллярные числа от 10^{-6} до 10^{-2} . Таким образом, диапазоны характеристических чисел указывают на то, что в микрофлюидных чипах преобладает ламинарный поток, и для ускорения перемешивания реагентов нужно применять специальные меры. Таким образом, вышеуказанные критерии подобия будут непосредственно использованы при обобщении результатов моделирования.

1.1.3 Граничные условия

К уравнению (111.2) следует добавить граничные условия, которые должны выполняться на ограничивающих жидкость стенках.

Исходя из закона сохранения массы, для нормальной компоненты скорости применимо условие непрерывности скорости на границе или равенства скоростей жидкости и твердой поверхности [40]:

$$u_n^l = u_n^s \quad (113.1)$$

где u_n^l — нормальная компонента скорости жидкой фазы, м/с; u_n^s — нормальная компонента скорости со стороны твердого тела, м/с. Если предполагается, что область твердого тела неподвижна и непроницаема, то его скорость по определению равняется 0, и граничное условие (113.1) принимает вид:

$$u_n^l = 0 \quad (113.2)$$

Граничное условие для касательной скорости выводится из экспериментальных соображений. В случае абсолютно гладкой поверхности и абсолютно упругих столкновений с ней молекул их импульс вдоль поверхности не будет меняться, и тогда необходимо условие проскальзывания жидкости:

$$\frac{\partial u_t^l}{\partial n} = 0 \quad (113.3)$$

где u_t^l — касательная компонента скорости жидкой фазы на стенке, м/с; n — нормаль к поверхности, м.

Однако молекулы при столкновении с реальными поверхностями, не являющимися гладкими на атомном уровне, не отражаются зеркально. Таким образом, тангенциальный импульс в среднем уменьшается, и если молекулы расположены плотно, то последовательные соударения со стенкой и остальным веществом быстро устраняют касательную компоненту скорости [40]. Также скорость уменьшается за счет эффектов адгезии молекул жидкости к твердой границе. Оставшееся проскальзывание характеризуется длиной проскальзывания b :

$$u_t^l = b \frac{\partial u_t^l}{\partial n} \quad (113.4)$$

где b — длина проскальзывания, м.

Однако типичные значения b составляют порядок 1 нм, и в каналах микронных размеров могут полностью игнорироваться. Тогда говорят об условии прилипания жидкости к стенкам:

$$u_t^l = u_t^s \quad (113.5)$$

где u_t^s — касательная компонента скорости со стороны твердого тела, м/с.

Если стенка неподвижна:

$$u'_i = 0 \quad (113.6)$$

Условия (113.2) и (113.6) можно объединить и записать в векторном виде:

$$\mathbf{u}' = 0 \quad (113.7)$$

1.1.4 Капиллярные эффекты

Характерной особенностью микрофлюидики является преобладание поверхностных эффектов вследствие большого соотношения площади к объему на микрометровом масштабе. Одним из важнейших классов явлений, связанных с поверхностью, являются капиллярные эффекты.

Центральную роль в теории физико-химии поверхностей играет поверхностное натяжение. Оно зависит от природы взаимодействующих веществ и определяется как отношение свободной энергии Гиббса к площади при фиксированном давлении и температуре [19]:

$$\sigma = \frac{\partial G}{\partial A} \quad (114.1)$$

где σ — поверхностное натяжение, Дж/м²; G — свободная энергия Гиббса, Дж; A — площадь поверхности, м². Таким образом, размерность поверхностного натяжения Дж/м². Также поверхностное натяжение может быть интерпретировано как сила на единицу длины, имеющая размерность Н/м.

Граничные условия на линии раздела фаз при решении уравнения Навье-Стокса (111.2) могут задаваться как явно, так и получаться естественным образом из свойств поверхностного натяжения (пункт 1.3.3). Физически для скоростей на границе выполняется условие непрерывности, т.е. равенства нормальных и тангенциальных скоростей (113.1) и (113.5).

Важным следствием присутствия поверхностного натяжения является появления капиллярного давления вдоль искривленной границы раздела фаз (нормального напряжения), которое описывается законом Лапласа [40]:

$$\Delta p_{surf} = \sigma \left(\frac{1}{R_{c1}} + \frac{1}{R_{c2}} \right) \quad (114.2)$$

где Δp_{surf} — разность давлений на межфазной границе, Па; R_{c1} и R_{c2} — радиусы кривизны поверхности по двум ортогональным направлениям, м. Таким образом, нормальное напряжение, связанное с давлением, не является непрерывным и имеет резкий скачок, разрыв на границе раздела.

Касательным напряжениям вдоль раздела фаз в случае постоянства поверхностного натяжения соответствует условие непрерывности [40]:

$$\eta_1 \frac{\partial u_{t1}}{\partial n} + \eta_1 \frac{\partial u_{n1}}{\partial t} = \eta_2 \frac{\partial u_{t2}}{\partial n} + \eta_2 \frac{\partial u_{n2}}{\partial t} \quad (114.3)$$

где η_1 и η_2 — динамические вязкости двух фаз, Па·с; n и t — нормальное и тангенциальное направление к границе, м; u_{t1} и u_{t2} — касательные составляющие скорости двух фаз на границе, м/с; u_{n1} и u_{n2} — нормальные составляющие скорости двух фаз на границе, м/с.

Если бы напряжения сдвига имели разрыв, то на межфазной границе возникали бы бесконечные силы. В тоже время условие (114.3) означает, что в случае отличия вязкостей фаз градиент скорости не является непрерывным. Примеры распределения скоростей при параллельном течении жидкостей различной вязкости представлены на рисунке 114.1.

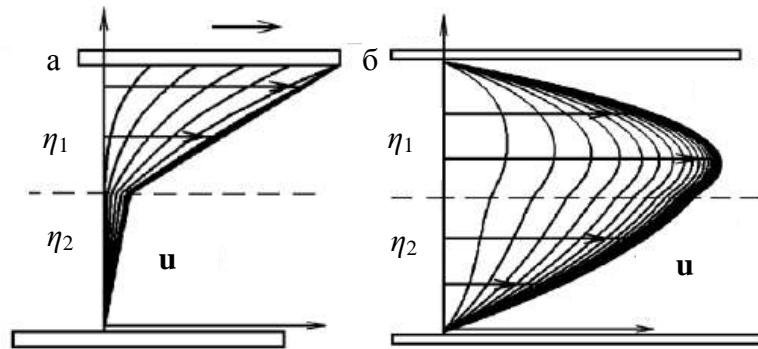


Рисунок 114.1 — Параллельное течение жидкости различной вязкости при $\eta_1 < \eta_2$:

а) течение Куэтта; б) течение Пуазёйля [41]

1.1.5 Конвективно-диффузионный транспорт веществ

При большом количестве частиц и использовании гипотезы сплошной среды их распределение можно описать с помощью непрерывного поля концентрации. Динамику изменения концентрации под действием диффузии, характеризующейся постоянным коэффициентом, можно описать с помощью закона Фика [25]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c, \quad (115.1)$$

где c — концентрация вещества, моль/м³; D — коэффициент диффузии, м²/с.

Это выражение может быть решено аналитически. Так в условиях, когда начальное распределение вещества представляет собой дельта-функцию, на неограниченной прямой будем иметь следующее выражение [42]:

$$c = \frac{1}{2\sqrt{\pi}\sqrt{\theta}} e^{-(x-x_0)^2/4\theta}, \quad (115.2)$$

где x_0 — координата центра распределения концентрации, м; $\theta = D \cdot t$, м²; t — время с начала распространения вещества, с.

Можно видеть, что это выражение соответствует распределению Гаусса:

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-x_0)^2/2\sigma^2} \quad (115.3)$$

со средним квадратичным отклонением σ :

$$\sigma = \sqrt{2Dt} \quad (115.4)$$

Однако решение задач, обладающих сложным начальным распределением компонент, аналитически затруднено, и удобнее пользоваться численными методами.

При наличии конвективного переноса к уравнению (115.1) добавляется соответствующий член, включающий в себя скорость несущей жидкости:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = D\nabla^2 c, \quad (115.5)$$

где \mathbf{u} — вектор скорости несущей жидкости, м/с.

Рассмотрим граничные условия, необходимые для решения уравнения (115.5). На непроницаемых стенках это равенство потока концентрации нулю:

$$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{u}c - D\nabla c) = 0, \quad (115.6)$$

где \mathbf{n} — нормаль к поверхности, м. Также это условие соответствует оси симметрии.

Моделирование источника вещества неограниченной ёмкости можно осуществить, задав на границе постоянное значение концентрации.

На выходе из области моделирования конвекция — доминантный механизм переноса вещества, и, таким образом, диффузионный транспорт может быть проигнорирован:

$$-\mathbf{n} \cdot D\nabla c = 0, \quad (115.7)$$

Это преобразует уравнение (115.5) к виду:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\mathbf{u} \cdot \nabla c, \quad (115.8)$$

что приводит к выходу вещества за пределы расчетной области [43].

1.1.6 Электрокинетическое управление пробой

В электростатическом приближении распределение электрического поля можно выразить через напряженность \mathbf{E} с помощью закона Гаусса [44]:

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho_{el}}{\varepsilon\varepsilon_0} \quad (116.1)$$

где \mathbf{E} — вектор напряженности электрического поля, В/м; ρ_{el} — объёмная плотность электрического заряда, Кл/м³; ε — относительная диэлектрическая проницаемость среды; ε_0 — электрическая постоянная, Ф/м.

Воспользовавшись определением потенциала V :

$$\mathbf{E} = -\nabla V, \quad (116.2)$$

из закона Гаусса (116.1) можно получить уравнение Пуассона для потенциала:

$$\nabla^2 V = -\frac{\rho_{el}}{\varepsilon\varepsilon_0} \quad (116.3)$$

В качестве источника поля может выступать как электрический заряд, так и заданная на границах разность потенциалов. Условие отсутствия заряда на стенках без заданного значения потенциала соответствует равенству 0 нормальной составляющей напряженности электрического поля:

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{E} = 0 \quad (116.4)$$

где \mathbf{n} — направление нормали к поверхности.

При приложении внешнего электрического поля и наличии двойного электрического слоя на границе раздела твердой и жидкой фаз возникает движение электролита относительно заряженной поверхности — электроосмос. Для скорости движения жидкости вблизи стенки справедливо уравнение Гельмгольца-Смолуховского [21]:

$$u_{eo} = -\frac{\varepsilon\varepsilon_0\zeta E_t}{\eta} = \mu_{eo} E_t \quad (116.5)$$

где u_{eo} — электроосмотическая скорость, м/с; ζ — дзета-потенциал, В; μ_{eo} — электроосмотическая подвижность, м²/В·с; η — динамическая вязкость жидкости, Па·с; E_t — тангенциальная составляющая напряженности электрического поля у стенки канала, В/м. При этом формируется плоский скоростной профиль поперек канала.

Электрофоретическая скорость частицы, используя приближение Стокса-Эйнштейна для сферической частицы, может быть выражена следующим образом [20]:

$$\mathbf{u}_{ef} = \frac{q_s}{6\pi\eta a} \mathbf{E} = \mu_{ef} \mathbf{E} \quad (116.6)$$

где \mathbf{u}_{ef} — электрофоретическая скорость частицы, м/с; q_s — поверхностный заряд частицы, Кл; a — радиус частицы, м; μ_{ef} — электрофоретическая подвижность, м²/В·с. Зависимость электрофоретической подвижности частиц от их заряда и размера делает возможным проведение их электрофоретического разделения.

Учитывая уравнения (116.5) и (116.6), можно перейти к объединенной электрокинетической скорости и подвижности:

$$\mathbf{u}_{ek} = (\mu_{ef} + \mu_{eo}) \mathbf{E} = \mu_{ek} \mathbf{E} \quad (116.7)$$

где \mathbf{u}_{ek} — электрокинетическая скорость частицы, м/с; μ_{ek} — электрокинетическая подвижность, м²/В·с.

Таким образом, в условиях постоянства коэффициента диффузии и электрокинетической подвижности изменение концентрации пробы можно описать с помощью закона Фика с электрокинетической составляющей:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c + \mu_{ek} \nabla(c\nabla V) \quad (116.8)$$

где D — коэффициент диффузии, $\text{м}^2/\text{с}$; c — концентрация вещества, $\text{моль}/\text{м}^3$; и где использовано представление напряженности электрического поля через потенциал (116.2).

1.1.7 Высвобождение реагентов, иммобилизованных в микрофлюидном чипе

Иммобилизация реагентов в элементах микрофлюидного чипа позволяет миниатюризировать его конструкцию и расширяет возможности проведения диагностики на месте забора пробы [45]. Здесь будут рассмотрены процессы, проходящие при высвобождении иммобилизованных веществ: их растворение, движение в геле, набухание геля.

В процессе растворения плотность потока вещества с поверхности пропорциональна концентрационному недонасыщению раствора [46]:

$$\frac{dQ_{dis}}{dt} = KA_{dis}(c_{sat} - c), \quad (117.1)$$

где Q_{dis} — количество растворенного вещества, моль; A_{dis} — площадь поверхности растворения, м^2 ; c_{sat} и c — концентрация насыщения и концентрация в основном объеме растворителя соответственно, $\text{моль}/\text{м}^3$; K — коэффициент скорости растворения, $\text{м}/\text{с}$.

Чаще всего скорость межфазного перехода высока, поэтому у поверхности растворения формируется слой насыщенного раствора, откуда вещество диффундирует через пристенный слой в основной объем растворителя [47].

Коэффициент скорости растворения в этом случае приблизительно равен коэффициенту массоотдачи:

$$K \approx \beta_c = \frac{D}{\delta}, \quad (117.2)$$

где β_c — коэффициент массоотдачи, $\text{м}/\text{с}$; D — коэффициент диффузии, $\text{м}^2/\text{с}$; δ — толщина диффузионного пристенного слоя, м .

Когда реагент находится в матрице (мази, полимере, геле), необходимо учитывать её взаимодействие с внешней средой и влияние её структуры на выход реагента. Гели могут влиять на диффузию растворенного в них вещества одним или несколькими из четырех следующих механизмов [48]:

1) Эффект препятствия. Наличие непроницаемых, медленно движущихся молекул каркаса геля препятствует движению диффундирующего вещества.

2) Увеличение гидродинамического сопротивления. Близость сетки геля к диффундирующим молекулам приводит к увеличению гидродинамического сопротивления их движению.

3) Изменение свойств растворителя. Присутствие частиц дисперсной фазы геля может изменять свойства дисперсионной фазы.

4) Вовлечение полимера. В процессе диффузии диффундирующим молекулам приходится раздвигать и деформировать структуры геля.

Вследствие большого разнообразия природы диффундирующих веществ и гелей не существует универсальной формулы для оценки изменения коэффициента диффузии в гелевой среде, его зависимости от концентрации геля. Несмотря на то, что от вещества к веществу эти зависимости сильно меняются, приблизительно коэффициент диффузии в геле можно оценить так [48]:

$$\frac{D_{gel}}{D_{sol}} = \left(\frac{1-\varphi}{1+\varphi} \right)^2, \quad (117.3)$$

где D_{gel} — коэффициент диффузии в геле, $\text{м}^2/\text{с}$; D_{sol} — коэффициент диффузии в свободном растворе, $\text{м}^2/\text{с}$; φ — относительная объемная концентрация твердой фазы геля.

При добавлении растворителя сухой гель начинает поглощать его молекулы, при этом происходит увеличение его объема и набухание. Процесс набухания протекает в две стадии. Первая стадия связана с поглощением гелем малых количеств растворителя, при этом объем почти не меняется. Присоединение жидкости происходит только на поверхности высокомолекулярных соединений, формирующих каркас геля. Вторая стадия характеризуется поглощением основных количеств жидкости, проникающей внутрь межмолекулярных пространств. Этот период сопровождается большим увеличением объема геля в результате осмотического всасывания растворителя [49].

Различают ограниченное и неограниченное набухание. В первом случае процесс набухания достигает определенного предела и останавливается. Во втором, происходит дальнейшее растворение полимера.

В случае ограниченного набухания процесс протекает по механизму первого порядка [50]:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k_{sw} (\alpha_{max} - \alpha), \quad (117.4)$$

где k_{sw} — константа скорости набухания, $1/\text{с}$; α — безразмерная степень набухания; α_{max} — предельная степень набухания. Степень набухания может быть выражена как через изменения объема геля, так и по увеличению его массы в процессе всасывания жидкости.

В результате интегрирования при начальном условии равенства набухания нулю уравнение (117.3) принимает вид:

$$\frac{\alpha}{\alpha_{\max}} = 1 - e^{-k_{\text{sw}} t}, \quad (117.5)$$

Выводы

На основе рассмотрения теоретических основ однофазного и двухфазного течений, транспорта растворённых веществ, в том числе под действием электрического поля, и их выхода из иммобилизованного состояния, были определены уравнения, описывающие данные процессы, и соответствующие граничные условия. Из анализа характерных для микрофлюидных устройств значений критериев подобия (пункт 1.1.2) следует, что в них преобладает ламинарный поток, а для ускорения перемешивания реагентов нужно применять специальные меры. Для жидкостей в микроканалах справедливо приближение сплошной среды (пункт 1.1.1). При этом их течение можно описать системой уравнений Навье-Стокса и неразрывности (111.2) с граничным условием прилипания к стенкам (113.7). На границе раздела двухфазной системы несмешиваемых жидкостей (пункт 1.1.4) выполняется условие непрерывности скорости (113.1), (113.5) и касательных напряжений (114.3).

Конвективно-диффузионный транспорт вещества (пункт 1.1.5) при большом количестве частиц и использовании гипотезы сплошной среды можно описать с использованием закона Фика с добавленным конвективным членом (115.5). При электрокинетическом управлении пробой (пункт 1.1.6) в электростатическом приближении распределение потенциала выражается через уравнение Пуассона (116.3). В качестве источника поля при расчетах может выступать как электрический заряд, так и заданная на границах разность потенциалов. Электроосмотическую скорость на стенке можно описать приближением Гельмгольца-Смолуховского (116.5). Электрофоретическая скорость частицы, используя приближение Стокса-Эйнштейна для сферической частицы, может быть выражена через уравнение (116.6). Учитывая (116.5) и (116.6), можно перейти к объединенной электрокинетической скорости и подвижности (116.7). В условиях постоянства коэффициента диффузии и электрокинетической подвижности изменение концентрации пробы можно описать с помощью закона Фика с электрокинетической составляющей (116.8).

Рассмотрение процессов, проходящих при высвобождении иммобилизованных веществ (их растворения, движения в геле, набухания геля) (пункт 1.1.7) показало, что в процессе растворения плотность потока вещества с поверхности пропорциональна концентрационному недонасыщению раствора (117.1). Из-за большого разнообразия природы диффундирующих

веществ и гелей для оценки коэффициента диффузии в гелевой среде не существует универсальной формулы, однако его можно приблизительно оценить по выражению (117.3). Процесс ограниченного набухания геля соответствует механизму первого порядка (117.4), (117.5).

1.2 Численное решение дифференциальных уравнений в частных производных

1.2.1 Численные методы решения уравнений в частных производных

Математическое моделирование явления предполагает написание системы из алгебраических, дифференциальных, интегральных, конечно-разностных уравнений и логических условий, а также их исследование аналитическим или численным методом [41]. В работе будут рассматриваться процессы, описываемые дифференциальными уравнениями в частных производных, представленными в пунктах 1.1 и 1.3. В этом же разделе речь пойдет об уравнениях в частных производных в общем.

В случае простых геометрий и граничных условий возможно получение аналитического решения, например, как для уравнения диффузии (115.5). Однако вследствие нелинейности или сложных начальных и граничных условий это может быть невозможно или затруднено. В таких случаях используют численные методики, заключающиеся в дискретизации пространства и замены уравнений в частных производных на систему линейных алгебраических уравнений. В результате решение ищется на расчетной сетке. Среди методов можно выделить метод конечных разностей (МКР), метод конечных объемов (МКО), метод конечных элементов (МКЭ).

В МКР [51] частные производные в решаемых дифференциальных уравнениях заменяются приближениями с использованием полинома Тейлора на основе значений близлежащих узлов расчетной сетки. В результате получается по одному алгебраическому выражению для каждого узла, которые можно свести в систему и достаточно просто решить. Преимуществом данного метода является простота, однако он ограничен необходимостью использования хорошо структурированных сеток и применяется только для простых геометрий.

В МКО [52] область моделирования разделяется на ряд контрольных объемов, каждый из которых соответствует одному узлу сетки и по которым проводится интегрирование дифференциальных выражений. Как и в МКР единичные алгебраические выражения, в которых значения в соседних узлах выступают как неизвестные, записываются в систему [53]. Однако в отличие от МКР в МКО присутствуют более слабые ограничения на структурированность сетки, что делает возможным его применение в условиях сложных геометрий [54]. Главные недостатки МКО проявляются в процессе определения производных и в сложности перевода

производных более высоких порядков в более низкие, в результате чего МКО лучше всего подходит для решения задач, где отсутствуют вязкостные члены, тогда как в микрофлюидике рассматриваются течения с малыми числами Рейнольдса, в которых данные члены доминируют.

МКЭ основывается на методе взвешенных невязок, суть которого заключается в подборе функции, удовлетворяющей дифференциальным уравнениям и граничным условиям, с использованием специальных алгоритмов. Специфика МКЭ состоит в том, что используются простые пробные и весовые функции, определенные только на отдельных подобластях (конечных элементах). МКЭ позволяет проводить более произвольную разбивку сетки, чем МКР и МКО, что делает возможным работу со сложными геометриями и проведение неравномерного разбиения с меньшим шагом сетки в зонах, требующих повышенной точности расчетов [55, 56]. Наиболее значимым из преимуществ МКЭ с позиции применения его для решения задач микрофлюидики является относительная простота, с которой данный метод позволяет получать граничную информацию в ходе моделирования.

Таким образом, наиболее удобным методом для решения задач микрофлюидики является метод конечных элементов. Далее представлено его более подробное рассмотрение, а также некоторые общие особенности конечных методов.

1.2.2 Метод конечных элементов

Метод взвешенных невязок

Рассмотрим метод взвешенных невязок, на котором основывается МКЭ.

Пусть есть дифференциальное уравнение, и заданы граничные условия первого рода [57]:

$$LV + P = 0, \quad (122.1)$$

$$V(\Gamma) = V_\Gamma, \quad (122.2)$$

где L — дифференциальный оператор; V — искомая функция u ; P — не зависит от u ; Γ — граница; V_Γ — значение функции на границе.

Найдём V , разложив функцию в сумму V^* по базисным функциям:

$$V^* = \psi + \sum_{m=1}^M a_m N_m, \quad (122.3)$$

где ψ — некая функция, точно удовлетворяющая граничным условиям; N_m — базисные функции, которые в данном случае называются пробными и на границе принимают нулевое значение; a_m — искомые коэффициенты. ψ и N_m — известны. Таким образом, необходимо найти коэффициенты разложения a_m .

Подставив V^* в первое выражение получаем невязку:

$$R_{\Omega} = LV^* + P = L\psi + \sum_{m=1}^M a_m L(N_m) + P \quad (122.4)$$

Поскольку исходное выражение (122.1) равняется 0, то и после замены V на V^* невязка должна равняться нулю. Потребуем, чтобы уравнение (122.4) было справедливо в каждой точке пространства, на котором задано (122.1). Тогда

$$\int_{\Omega} R_{\Omega} d\Omega = 0, \quad (122.5)$$

где Ω — обозначение этого пространства.

Последнее выражение, в случае с несколькими коэффициентами a_m не имеет решения. Чтобы избежать этого, уравнение домножается на линейно независимые весовые функции W_l , которые могут иметь различный вид, но наиболее часто в качестве них выбираются сами пробные функции. В этом случае говорят об использовании метода Галёркина. Поскольку R_{Ω} должна равняться нулю, эти весовые функции не влияют на решение.

В итоге имеем

$$\int_{\Omega} W_l R_{\Omega} d\Omega = \int_{\Omega} W_l \left(L\psi + \sum_{m=1}^M a_m L(N_m) + P \right) d\Omega = 0. \quad (122.6)$$

В матричной форме после перебора всех сочетаний l и m получаем:

$$\mathbf{Ka} + \mathbf{Q} = 0, \quad (122.7)$$

где \mathbf{K} и \mathbf{Q} — матрицы строения $M \times M$ и $M \times 1$ с элементами:

$$k_{lm} = \int_{\Omega} W_l L(N_m) d\Omega; \quad (122.8)$$

$$q_l = \int_{\Omega} W_l (L\psi + P) d\Omega; \quad (122.9)$$

\mathbf{a} — вектор $M \times 1$ коэффициентов a_m ; l и m лежат от 1 до M — общего количества неизвестных.

Поскольку все функции под интегралами известны, их можно вычислить. Затем, если матрицы невырождены и хорошо обусловлены, можно решить полученную систему уравнений, определив неизвестные коэффициенты a_m , с их помощью найдя приближенное решение поставленной задачи (122.1).

Конечные элементы

Решение задач методом взвешенных невязок затруднительно из-за необходимости для повышения точности решения увеличивать степень аппроксимирующего полинома, что ведет к усложнению вычисления интегралов. Для разрешения этой проблемы исследуемая область разбивается на конечные элементы, такие, чтобы вычисление интегралов по ним не

представляло больших сложностей, а необходимая точность достигается увеличением числа конечных элементов. То есть в рамках метода взвешенных невязок переходят от интеграла по всей области к сумме интегралов по подобластям, конечным элементам.

Это достигается использованием особых базисных функций, имеющих следующие характеристики:

- отличны от 0 только в пределах одного элемента;
- в одном из узлов равны 1, а в остальных равны 0.

Таким образом, искомые коэффициенты a_m получают конкретный смысл — они равны значению функции в этом узле.

Примеры линейных базисных функций показаны на рисунке 122.1.

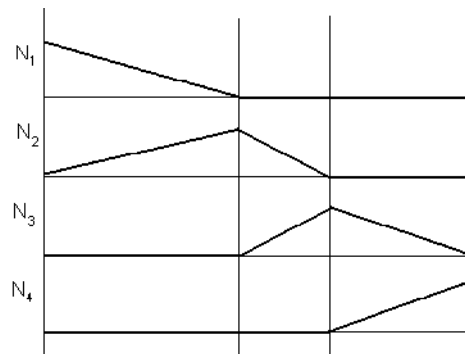


Рисунок 122.1 — Пример глобальных линейных базисных функций для четырех узлов [41]

Улучшение точности решения возможно не только уменьшением размера сетки, т.е. частотой расположения базисных функций, но и повышением их порядка до квадратичных, кубических и т.д.. На рисунке 122.2 представлен набор квадратичных базисных функций, необходимый для аппроксимации решения в одномерном элементе. При этом на один элемент необходимо три узла.

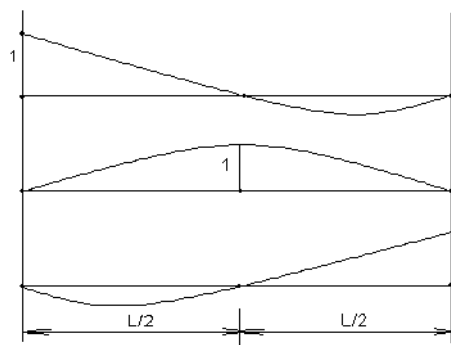


Рисунок 122.2 — Набор квадратичных базисных функций для аппроксимации решения внутри одного элемента [41]

Таким образом, повышение точности расчетов как с помощью количества элементов, так и с использованием базисных функций более высокого порядка приводит к росту числа

неизвестных в системе алгебраических уравнений, и, как следствие, к росту самого числа этих уравнений. Из-за этого для решения задачи требуется больше времени и памяти для хранения системы.

В итоге, вследствие свойств базисных функций, для каждого отдельного элемента необходимо интегрирование базисных функций только соседних узлов сетки. Для получения глобальной матрицы проводится операция ансамблирования — объединения локальных матриц коэффициентов, полученных от различных элементов. При этом коэффициенты для одного узла от разных соседних элементов складываются. В результате получается разреженная (с большим количеством нулей), ленточная матрица [58]:

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} * & 0 & * & 0 & 0 \\ 0 & * & * & * & 0 \\ * & * & * & 0 & 0 \\ 0 & * & 0 & * & * \\ 0 & 0 & 0 & * & * \end{pmatrix}, \quad (122.10)$$

где \mathbf{K} — глобальная матрица коэффициентов или матрица жесткости; знак * заменяет коэффициенты, отличные от нуля.

Систему уравнений на основе полученной матрицы можно решить прямыми или итерационными методами. Прямые методы [59] получают решение за конечное число операций и в отсутствие ошибок округления позволяют получить точное решение. Классическим прямым методом решения СЛАУ является метод Гаусса, также разработаны специальные методы решения разреженных матриц, повышающие производительность расчетов (например, PARDISO [60], MUMPS [61], SPOOLES [62]). Прямые методы стабильны и надежны, однако они медленнее и требуют больше памяти по сравнению с итерационными методами.

Итерационные методы [59] по начальному значению путем последовательных приближений находят решение с некоторой заданной точностью. Итерационные методы менее ресурсоёмкие, но требуют наличия сходимости и в зависимости от конкретного метода налагают определенные ограничения на вид решаемой матрицы, её симметричность, отсутствие нулей на диагонали [63]. Особенно это актуально для систем, получаемых из уравнения Навье-Стокса, являющихся несимметричными, и где возможно присутствие нулей на диагонали. Всё это уменьшает надежность решателей.

При решении нелинейных уравнений, таких как Навье-Стокса, может использоваться комбинация итерационного метода (например, метода Ньютона) и прямого для нахождения промежуточных корней [64].

Таким образом, для моделирования задач микрофлюидики методом конечных элементов приоритетным является использование прямых решателей СЛАУ для разреженных матриц.

1.2.3 Обеспечение точности решения

Дискретизация области решения по пространству и времени вносит ошибки в получаемое решение, уменьшающиеся с уменьшением размеров элементов расчетной сетки и шага времени. Одним из типов ошибок является неточность интерполяции решения между узлами и временными шагами [65]. Эта ошибка проявляется в случае, когда степень базисных функций ниже степени определяемой функции или когда вариации решения сглаживаются из-за того, что их размеры меньше размеров шага дискретизации. Здесь сетка и временной шаг должны быть достаточными, чтобы разрешить особенности поведения системы.

Другим следствием дискретизации является нарушение устойчивости решения. В конвективно-диффузионных задачах дискретизация пространства, по сути, вносит ошибку, пропорциональную сеточному числу Пекле [43]:

$$Pe_c = \frac{U \Delta x}{2D}, \quad (123.1)$$

где U — конвективная скорость, м/с; Δx — размер элемента сетки, м; D — коэффициент диффузии, м²/с.

Данный член появляется в матрице жесткости СЛАУ над и под главной диагональю с различным знаком, превращая матрицу в несимметричную и вызывая заметные осцилляции решения при своих значениях больше 1.

При решении уравнений, зависящих от времени, важным показателем также является критерий Куранта [43]:

$$C = \frac{U \Delta t}{\Delta x} \leq 1, \quad (123.2)$$

где C — число Куранта; Δt — шаг времени, с. Его физический смысл означает, что частица жидкости за один шаг по времени не должна продвинуться больше, чем на один пространственный шаг.

В литературе [66] предлагается несколько общих подходов для повышения точности решения. Один из них — это уменьшение шага времени и сетки. Частью этого подхода является оценка сходимости решения при уменьшении дискретизации пространства. Считается, что построенная сетка обеспечивает достаточную точность, когда с её вариацией получаемые результаты изменяются незначительно. Однако как само исследование сходимости, так и необходимость использования малых элементов замедляет поиск решения и требует больше ресурсов для расчетов.

Другой подход — изменение схемы дискретизации. При дискретизации по времени наиболее устойчивы неявные методы, в которых неизвестное присутствует как в левой, так и

правой частях уравнения. Это усложняет вычисления, но делает решение чисто диффузионных задач безусловно устойчивым и повышает устойчивость решения конвективно-диффузионных. Особенно эффективными являются схемы класса BDF (Backward Differentiation Formula, формула обратной дифференциации), первый порядок которых соответствует неявному методу Эйлера [67]. Стабилизированные методы дискретизации по пространству основаны на том или ином подавлении конвективного процесса за счет изменения либо диффузионного коэффициента, либо за счет уменьшения самих конвективных слагаемых, что привносит в решение дополнительную численную диффузию [68].

Сравнение результатов моделирования, получаемых с использованием различных стабилизированных методов, проведено в работах [69–71]. Однако их внимание направлено на определение свойств самих методов, а не на пути достижения необходимой точности.

Ошибкой, не связанной с дискретизацией пространства, является появление сингулярных значений переменных на углах геометрии, которые возрастают с уменьшением размера сетки [72]. Данный процесс связан с разрывом производных и устраняется скруглением углов.

1.2.4 CAE-системы

Упростить процесс моделирования позволяют CAE-системы инженерного анализа, предназначенные для расчётов и изучения физических процессов. Чаще всего они базируются на численных методах решения дифференциальных уравнений. Предоставляемый функционал программных продуктов различен, однако наиболее полный набор инструментов включает в себя:

- редактор расчетной области;
- встроенные уравнения для широкого круга физических задач;
- генератор расчетной сетки;
- средство решения уравнений;
- возможность визуализации и последующей обработки полученных результатов;
- примеры решения задач.

Одними из полнофункциональных CAE-систем, основанных на методе конечных элементов, являются Ansys [73] и COMSOL Multiphysics [74]. Последний отличается наибольшей открытостью, доступом к решаемым уравнениям с возможностью их ручного редактирования, широким выбором решателей СЛАУ. В сочетании с простым интерфейсом это делает его одной из самых используемых программ для моделирования в микрофлюидике [18]. Таким образом, для проведения моделирования был выбран пакет программ COMSOL Multiphysics.

1.2.5 Задачи, решаемые при численном моделировании физических явлений и процессов

В процессе численного моделирования физических явлений и процессов необходимо решить ряд задач. В первую очередь это сама постановка проблематики исследования, следующая из его целей. После этого можно определить допустимые упрощения и, как следствие, область расчетов, заданные на ней уравнения, граничные и начальные условия, достаточные для описания ключевых особенностей системы. Также определяются физические параметры, входящие в уравнения в качестве коэффициентов, параметры, по которым определяется степень достижения поставленной цели, и параметры управления, изменением которых добиваются требуемых результатов. Наконец, необходимо определить условия численного решения: схемы дискретизации по времени и пространству, размер расчетной сетки и шага времени, тип базисных функций, вид решателя системы алгебраических уравнений.

В данной работе перед непосредственными результатами моделирования представлено последовательное решение всех вышеперечисленных задач.

Выводы

Вследствие нелинейности уравнений, используемых для описания процессов, проходящих в микрофлюидных устройствах, их решение, как правило, возможно только численными методами. Преимуществом метода конечных элементов является возможность проведения произвольной разбивки сетки, что позволяет работать со сложными геометриями и проводить неравномерное разбиение с меньшим шагом в зонах, требующих повышенной точности. Упростить процесс моделирования позволяют CAE-системы инженерного анализа, предназначенные для расчёта и исследования физических процессов. Для проведения моделирования в работе был выбран пакет программ COMSOL Multiphysics, поскольку он отличается простым интерфейсом, большой открытостью и гибкостью в плане постановки задач и настройки условий их решения.

Важным вопросом является обеспечение точности получаемых результатов, которая характеризуется отсутствием искусственных осцилляций и малой чувствительностью искомых значений к вариации параметров расчёта. Существующие рекомендации сводятся в основном к проведению исследования сходимости решения при уменьшении дискретизации пространства, что отнимает дополнительное время и ресурсы. Поэтому актуальным является выработка более детальных инструкций, ускоряющих выбор размера сетки и шага времени.

1.3 Процессы конвективно-диффузионного массопереноса веществ в микрофлюидных устройствах и их моделирование

1.3.1 Электрофоретическое разделение пробы

Важными методами анализа биологической пробы на микрофлюидной платформе являются электрофоретические методы. С их помощью возможно разделение белков [75], продуктов полимеразной цепной реакции [76], фрагментов ДНК [77] и др., что находит свое применение в медицине [78], криминалистике [79–81], фармакологии [82], экологическом мониторинге [83]. Миниатюризация приборов для электрофореза позволяет снизить объем разделяемых компонент, сократить время их анализа. Электрокинетические методы обладают большими возможностями по интеграции различных стадий исследования на одном микрофлюидном чипе, а управление движением пробы возможно осуществлять путем изменения напряжения, приложенного к электродам [84–86].

Интерес представляет геометрия двойной крест инжектора микрофлюидного чипа (рисунок 131.1). Дозирование пробы проходит в две стадии: загрузки и ввода. Во время загрузки небольшое количество пробы перемещается из резервуара в перекрестие каналов. После окончания загрузки образец пробы вводится в сепарационный канал в направлении перпендикулярном направлению загрузки. Преимущества этой геометрии заключаются в простоте её реализации и универсальности, используя эту геометрию можно осуществить загрузку по разным схемам: простой крест, Z-ввода и П-ввода, обеспечивая дозирования различных объемов аналита в сепарационный канал (~50 пл и ~800 пл при ширине каналов 50 мкм), что позволяет увеличить диапазон определяемых концентраций. При этом сепарационная длина достигает 3,1 см [87].

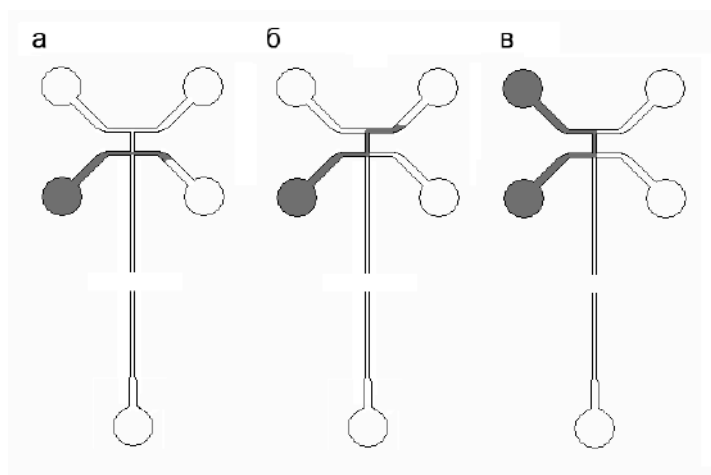


Рисунок 131.1 — Схемы ввода пробы: а) простой крест; б) Z-ввод; в) П-ввод. Кругами изображены резервуары для ввода пробы и буфера и их слива [87]

Качество разделения компонентов пробы зависит от их дисперсии и характеризуется разрешением — отношением разницы миграционных расстояний к среднему арифметическому ширине соседних пиков [2]:

$$\text{Res} = 2(x_2 - x_1) / (w_2 + w_1), \quad (131.1)$$

где x — миграционные расстояния, м; w — ширина пиков на уровне базовой линии, м.

Если принять гауссову модель пика и допустить, что у двух соседних пиков примерно равная ширина [2], то:

$$\text{Res} = \Delta x / 4\sigma, \quad (131.2)$$

где σ — среднее квадратичное отклонение из выражения для формы гауссова пика, м.

Достижимое разрешение при разделении компонентов связано с рядом факторов и явлений, вносящих существенный вклад в дисперсию аналита. В случае независимого их влияния, общее значение дисперсии пробы σ_{tot}^2 можно представить в виде [2]:

$$\sigma_{\text{tot}}^2 = \sigma_{\text{diff}}^2 + \sigma_T^2 + \sigma_{\text{in}}^2 + \sigma_{\text{wall}}^2, \quad (131.3)$$

где σ_{diff}^2 — дисперсия, вызванная диффузией аналита, м²; σ_T^2 — дисперсия, вызванная неравномерным нагреванием пробы Джоулевым теплом, м²; σ_{in}^2 — дисперсия, характеризующая начальное состояние пробки пробы, обладающей конечными размерами, м²; σ_{wall}^2 — дисперсия, вызванная взаимодействием аналита со стенками канала, м².

Значительный вклад вносит составляющая начального состояния пробы σ_{in}^2 , определяемая её размерами и начальным размытием. Обычно используется следующее выражение для оценки σ_{in}^2 :

$$\sigma_{\text{in}}^2 = l_{\text{in}}^2 / 12, \quad (131.4)$$

где l_{in} — длина пробки вводящегося образца, м.

Однако данное выражение идеализированно представляет образец, как прямоугольную пробку с равномерно распределенным по ней веществом без начального размытия. Варьируя величину потенциалов, управляющих движением аналита, можно определить условия загрузки и ввода, обеспечивающие наименьшую начальную дисперсию, а значит и возможность лучшего разделения компонентов пробы.

Моделирование движения аналита при электрокинетическом вводе позволяет предсказать результаты разделения компонентов пробы, сравнить различные схемы управления потенциалами и выбрать те, которые обеспечивают наилучшие аналитические характеристики.

Теоретические основы численного исследования электрофоретического разделения глубоко проработаны [88–92], представлено множество моделей различной степени сложности

[93–97]. Также разработано программное обеспечение для облегчения проведения моделирования, в большей или меньшей степени ориентированное на электрофорез [98–100].

В связи с этим актуальным является изучение и оценка адекватности результатов моделирования, полученных с помощью этих продуктов, и сравнения их между собой [101, 102]. В [102] в числе других программ рассматривается и COMSOL Multiphysics. С его помощью удалось воспроизвести результаты других программ GENTRANS и SIMUL5, проверенные экспериментально, что подтверждает способность алгоритмов, включенных в COMSOL Multiphysics, правильно описывать динамику электрофоретических процессов. Несмотря на то, что есть более простые в использовании продукты, в качестве преимущества COMSOL Multiphysics отмечается его мультидисциплинарный характер.

Моделирование электрокинетического движения аналита основано на уравнениях сохранения массы в частных производных, которые могут быть решены только численно. Такие модели рассчитывают перенос каждого компонента в результате электромиграции, диффузии, наложенного и/или электрически управляемого потока носителя, химических реакций, а также могут учитывать взаимодействия растворенных веществ с примесями электролита или стенками канала [103].

В связи с наличием конвективных и диффузионных членов в решаемых уравнениях немаловажным является вопрос устойчивости решения, о котором упоминалось в пункте 1.2.3. В [103] рассматривается вопрос численных осцилляций значений концентрации и влияния на них размера расчетной сетки. Подчеркивается, что уменьшение размера сетки для получения решения с приемлемой точностью приводит к росту продолжительности расчетов, а использование численных методов сглаживания может привести к нефизическим результатам. Однако при этом влияние величины временного шага не рассматривалось.

Численное исследование влияния различных управляющих параметров на объем и форму пробки пробы, загружаемой в микрофлюидном чипе, проведено в [104–106]. В [104, 105] решались уравнение Пуассона для потенциала (116.3), Навье-Стокса и неразрывности (111.2), отдельно учитывался электроосмотический (116.5) и электрофоретический (116.6) перенос. В [106] рассматривалось объединенное электрокинетическое представление (116.7).

Внимание уделялось только области пересечения центрального сепарационного и перпендикулярного ему загрузочного канала. Решение проводилось в двумерном приближении, позволяющем делать выводы о распределении концентрации пробы как вдоль, так и поперек каналов, без привлечения значительных вычислительных ресурсов. Это приближение базируется на предположении, что зависимые переменные не имеют значительных градиентов по третьей, вертикальной оси. Возможность такого упрощения рассмотрена в [107], где проведено сравнение как двумерных, так и трёхмерных моделей электроосмотических потоков.

В [104] проводилась оценка объема введенной пробы, при этом в расчетах учитывалась только концентрация аналита, превышающая уровень в 80% от её максимального значения. Установлено, что основное влияние оказывают управляющие потенциалы, варьированием которых можно добиться как узкой зоны пробы, локализованной только в перекрестии каналов, так и широкой, проникающей в боковые, сепарационные каналы. Однако не исследована дисперсия вводимой в сепарационный канал пробки пробы и влияние на неё используемых при этом потенциалов.

Таким образом, интерес представляет изучение влияния управляющих потенциалов на величину дисперсии пробки пробы, вводимой в сепарационный канал, с целью её минимизации. Учитывая также недостаточную проработанность путей обеспечения точности моделирования конвективно-диффузионных процессов, требуется рассмотреть условия устойчивости решения, выработать рекомендации по выбору размера сетки и временного шага для получения результатов с приемлемой точностью с наименьшими затратами времени и памяти на расчет.

1.3.2 Перемешивание иммобилизованных реагентов на микрофлюидном чипе

Одной из тенденций развития аналитического оборудования является применение устройств для проведения исследования на месте забора пробы, которые могут быстро предоставить результаты и не требуют квалифицированного персонала [108]. В данном контексте приоритетным является создание тест-систем, обеспечивающих экспресс оценку пробы без специальных манипуляций с образцом [109]. Определенным потенциалом для создания подобных устройств обладают микрофлюидные технологии [110], в которых реализованы методы с иммобилизацией реагентов непосредственно в микрофлюидном чипе, где проводятся требуемые аналитические реакции.

Иммобилизовать компоненты реакции в микрофлюидном чипе можно их высушиванием в чистом виде, или помещая их в матрицу, например геле, что улучшает их сохранность и делает воспроизводимым их выход [111]. Для описания растворения высушенного реагента после добавления жидкой пробы используются уравнения (117.1–2) [45]. Описание выхода вещества из матрицы требует более сложных зависимостей [112–116]. Однако они ограничиваются процессами, проходящими с лекарственными средствами и фармацевтическими препаратами в организме человека, что привносит свои особенности в постановку задачи и свойства матриц [117]. Так в большинстве моделей концентрация внутри матрицы много больше концентрации насыщения в растворе. Это позволяет пренебречь расходом реагентов. В условиях проведения анализа на микрофлюидном чипе важно, чтобы

весь реагент вышел из матрицы за относительно короткое время. Таким образом, для исследований интерес представляют как процессы на начальных этапах выхода, так и связанные с исчерпанием реагента в матрице.

Ламинарные потоки жидкостей, используемые в микрофлюидных устройствах, позволяют точно воспроизводить условия анализа. Однако в ряде случаев актуальной проблемой является достижение эффективного смешивания реагентов для проведения химических, биохимических, иммунологических реакций или реакций синтеза. Выполнение перемешивания в микрофлюидных устройствах не является тривиальной задачей [6, 7], так как в ламинарном потоке оно осуществляется в основном путем диффузии (пункт 1.1.2).

Предлагаются различные подходы к ускорению смешивания, которые основаны на использовании различных типов смесителей: пассивных или активных. Первый тип включает микрофлюидные чипы со специальной геометрией каналов [118, 119] или специфическими микроструктурами в них [120], обеспечивающими более эффективное взаимодействие потоков веществ. Активные смесители оснащены различными элементами (например, электродами или пьезоэлементами [6]), влияющими на перемешиваемые вещества, и требуют подведения дополнительной энергии (обычно электрической [121] или механической [122]).

Среди пассивных смесителей следует выделить основанные на эффекте Дина (пункт 1.1.2) [26, 123, 124], которые не требуют внедрения сложных структур в канал. Механические активные перемешиватели — единственные, которые не влияют на активность ферментов [125].

Моделирование процесса перемешивания [118, 126–129] проводят на основе решения уравнений Навье-Стокса (111.2) и конвективно-диффузионного переноса растворенного вещества (115.5). Однако рассмотрение пассивных вариантов, включая использование искривлённых каналов для формирования вихрей Дина, ограничивается условиями, когда на входе в канал заданы две равные области различной концентрации, как это, например, показано на рисунке 112.1. В условиях иммобилизации реагентов на чипе, когда поток вещества идет с поверхности стенки канала, данная постановка задачи неприменима.

Моделирование механических перемешивателей в микрофлюидных чипах ограничивается их проточными вариантами [129], при этом отсутствуют модели перемешивания в условиях замкнутых объемов [130–135].

Исследование выхода иммобилизованных реагентов и их перемешивания будет проводиться в рамках создания микрофлюидного чипа для ферментативного анализа [136]. В рассматриваемом методе [137] билюминесцентная реакция запускается, когда флавиномононуклеотид (FMN) смешивается с другими компонентами реакции. По оценке изменения интенсивности люминесценции, связанной со снижением каталитической

активности ферментов в присутствии загрязнителей, можно делать выводы о степени загрязненности пробы [138]. При этом характерное время люминесценции составляет 5 с. Будет рассмотрен процесс выхода FMN как после его высушивания в чистом виде, так и при его предварительной иммобилизации в крахмальном геле.

Таким образом, в рамках создания микрофлюидного устройства для биолюминесцентного ферментативного анализа токсичности воды будет оценена эффективность процесса пассивного перемешивания в условиях растворения вещества с поверхности микрофлюидного чипа, а также исследовано активное механическое перемешивание иммобилизованных реагентов в камере.

1.3.3 Организация перемешивания в каплях микронных размеров

Перспективным подходом для анализа и синтеза малых количеств веществ является использование капель микронных размеров, выступающих в роли микрореакторов [139, 140]. Микрофлюидные технологии позволяют добиться высокочастотной генерации монодисперсных капель с возможностью дальнейшего прецизионного манипулирования ими [141].

Для формирования капель существует три базовых геометрии: T-образная, с соосным течением потоков и с фокусировкой потоков [142–144]. При этом сама генерация может проходить в различных режимах, представленных на рисунке 133.1 и характеризующихся капиллярным числом (пункт 1.1.2) и отношением потоков дисперсной и непрерывной фаз [33].

Хотя T-образная геометрия является наиболее простой с конструктивной точки зрения, применение методов фокусировки потока и соосного течения позволяют избежать контакта образующихся капель со стенками каналов [33].

Ускорение смешивания в каплях достигается вследствие их небольших размеров и вихревых потоков внутри них. Также капля может подвергаться локальному физическому воздействию, например температурному. В работе [146] отмечается, что первоначальное распределение реагентов вносит существенный вклад в скорость смешивания. В другой работе [147] были рассмотрены два типа исходного распределения: когда граница между двумя реагентами внутри капли параллельна оси симметрии канала и когда граница перпендикулярна ей. Установлено, что второй тип распределения значительно ускоряет перемешивание. Статья [148] посвящена оценке эффективности перемешивания, достигнутой сразу после образования капель в различных конструкциях генераторов: соосного течения, фокусировки потока, T-образных каналах — и содержит вывод о том, что последние позволяют добиться наилучших результатов. Однако представляется актуальной модификация конструкции генератора капель с

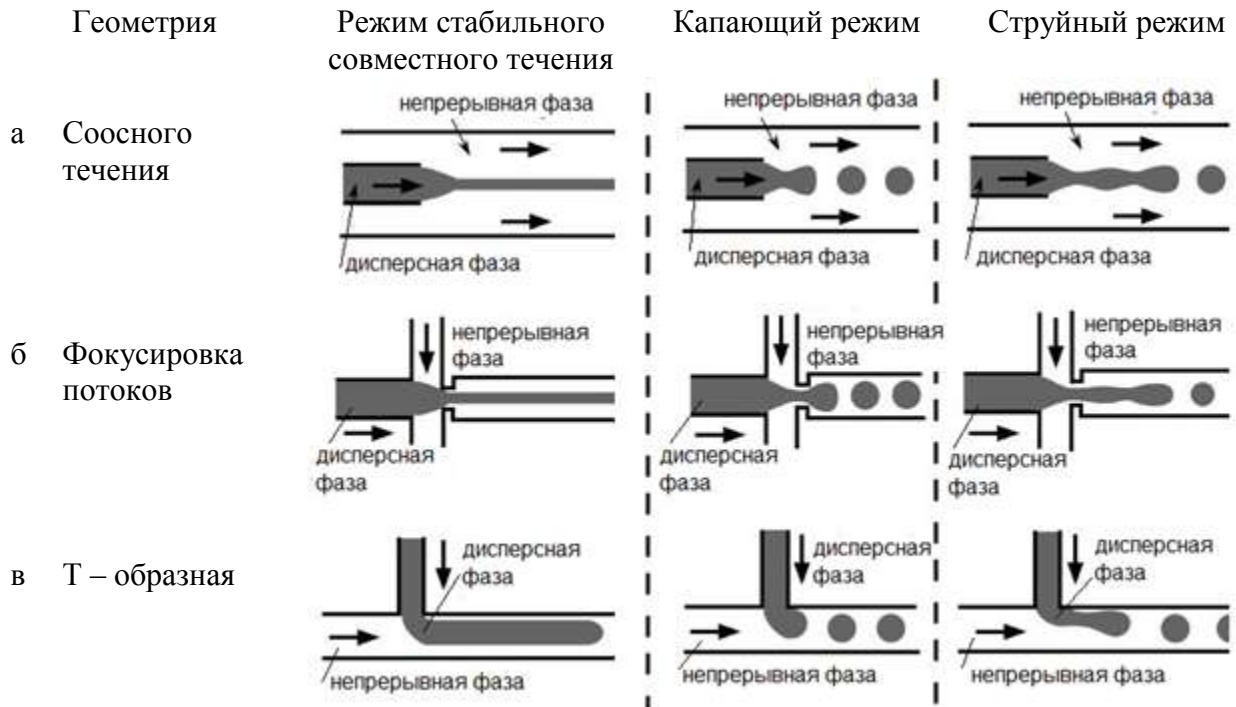


Рисунок 133.1 — Режимы течения потоков и формирования капель в базовых геометриях генератора капель [145]

фокусировкой потоков для улучшения перемешивания на этапе формирования капли, что позволило бы сочетать преимущества данной геометрии с быстрым перемешиванием реагентов.

Необходимость учета сил поверхностного натяжения, деформируемой межфазной границы при рассмотрении двухфазной системы делает её моделирование достаточно сложным из-за появления ряда нелинейных эффектов [149]. Малейшие изменения условий движения могут привести к смене характера потока [150, 151]. Такие резкие переходы могут быть вызваны воздействием геометрии межфазной границы на скоростные профили жидкостей, усиливающие изначально малые деформации. Таким образом, при создании новых устройств, использующих эффекты «капельной» микрофлюидики, важную роль играет численное моделирование проходящих в чипе процессов.

Существует два основных подхода при численном моделировании многофазной системы: с явным выделением границы и сквозного счета [152].

В методах с явным выделением границы фаз элементы расчетной сетки лежат прямо на границе фаз. К таким методам относятся метод граничных интегралов [153–156], метод погруженной границы [157, 158], метод конечных элементов с подвижной сеткой [159–161]. В методе граничных интегралов разбиение сетки происходит только по границе раздела фаз, а выражения, описывающие движение жидкостей, проецируются на неё, уменьшая размерность решаемой задачи. В методе с подвижной сеткой расчетная сетка также охватывает области

жидких фаз, так что с изменением положения границы происходит деформация элементов по всей области моделирования. В методе погруженной границы расчеты течения жидкости и параметров границы проводятся на двух отдельных сетках, а затем решения сшиваются. Эти методы достаточно точны и эффективны, так как межфазная граница является частью расчетной сетки, а выражения с граничными условиями формулируются точно. Однако они не способны рассчитывать топологические изменения, такие как отрыв капель.

В методах сквозного счета сама граница фаз движется по расчетной сетке, которая остается неподвижной и не деформируется. К этим методам можно отнести метод решеточных уравнений Больцмана [162–168], интерполяционного профиля [169, 170], объема жидкости (volume of fluid, VOF-метод) [171–175], фазового поля [176–180], функции уровня [181–183]. Разрывы в параметрах среды на границе двух фаз (плотность, вязкость) сглаживаются, а сила поверхностного натяжения распределяется по тонкому слою, являясь объёмной силой. Метод решеточных уравнений Больцмана рассматривает течение жидкости как движение ансамбля псевдочастиц, усреднение параметров которых дает представление о движении всей жидкости. В методах интерполяционного профиля, объема жидкости и функции уровня распределение фаз описывается при помощи вспомогательных функций, а смещение границы между ними определяется путем решения уравнений массопереноса. В отличие от них метод фазового поля основывается на минимизации функционала свободной энергии. С использованием энергетических формулировок он может описывать воздействие электростатических и Ван-дер-Ваальсовых сил. Методы сквозного счета идеальны для моделирования больших перемещений и формирования капель, однако приближенное задание фазовой границы уменьшает их точность.

Далее подробнее рассмотрим методы конечных элементов с подвижной сеткой для расчета многофазных систем, функции уровня и фазового поля в том виде, в котором они включены в пакет программ COMSOL Multiphysics. Эти методы охватывают основные способы описания многофазного течения: явное выделение границы, уравнения массопереноса, энергетическую формулировку.

Метод конечных элементов с подвижной сеткой для расчета многофазных систем

Этот метод основан на произвольном Лагранж-Эйлеровом методе (ALE-методе) [184], который сочетает использование Лагранжевого подхода для описания движения границы фаз и Эйлерова метода для остальной жидкости.

В Лагранжевых алгоритмах каждый отдельный узел расчетной сетки следует за связанной с ним материальной частицей вещества. Лагранжево описание позволяет легко

отслеживать свободные поверхности и границы раздела между различными материалами, однако неспособно следить за большими деформациями в вычислительной области, не прибегая к частым операциям обновления сетки.

В Эйлеровых алгоритмах расчетная сетка является фиксированной, и сплошная среда движется относительно неё. В сочетании с Лагранжевым методом сетка в основном объеме может перемещаться каким-либо определенно заданным способом, обеспечивая её гладкую деформацию и позволяя обрабатывать большие искажения, чем это возможно в чисто Лагранжевом методе. Задание данных перемещений осуществляется путем решения соответствующих уравнений для положения узлов сетки. Здесь будут рассмотрены особенности уравнения Лапласа, Уинслоу и гиперэластичного сглаживания.

Сглаживание Лапласа [185] является наименее ресурсоёмким, поскольку оно является линейным и использует по одному уравнению для каждой координаты, которые не связаны друг с другом. Однако сглаживание деформации расчетной сетки является недостаточным, приводя к быстрому уменьшению её точности. Поэтому применение данного метода наиболее подходит в условиях небольших деформаций.

Гиперэластичный метод [186] и метод Уинслоу [187] являются уже нелинейными, образующими единую связанную систему уравнений для всех направлений координат. Они обеспечивают более гладкое решение, но и более затратное с вычислительной точки зрения. При сжатии эти методы демонстрируют схожее поведение, в то время как при расширении сглаживание Уинслоу имеет тенденцию допускать слишком сильное растяжение элементов, хотя оно проще по сравнению с гиперэластичным методом.

Несмотря на сглаживание, когда деформация сетки становится значительной, её качество может ухудшиться на столько, что возникнут проблемы со сходимостью решения. Данную проблему можно решить генерацией новой сетки и продолжением решения уже на ней. Момент обновления сетки можно контролировать пороговым качеством сетки, ниже которого запускается обновление. Качество сетки измеряется от 1 для идеального элемента (равностороннего треугольника или квадрата) вплоть до 0 при вытягивании элемента сетки и нарушении пропорций.

Рассмотрим уравнения, используемые в методе подвижной сетки для описания двухфазной системы с двумя жидкими фазами. В каждой области соответствующей фазы решается отдельный набор уравнений Навье-Стокса (111.2). Для их связи между собой и движением границы раздела фаз на ней задаются следующие условия [171]:

$$\mathbf{u}_1 = \mathbf{u}_2 \quad (133.1)$$

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_2 = \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_1 + \mathbf{f}_s \quad (133.2)$$

$$\mathbf{u}_{mesh} = \mathbf{u}_1 \quad (133.3)$$

где \mathbf{u}_1 и \mathbf{u}_2 — скорости жидкостей 1 и 2 соответственно, м/с; \mathbf{u}_{mesh} — скорость сетки на границе, м/с; \mathbf{n} — нормаль к границе раздела; τ_1 и τ_2 — тензоры полного напряжения со стороны 1 и 2 жидкости соответственно, Н/м²; \mathbf{f}_{st} — сила на единицу площади, обусловленная поверхностным натяжением, Н/м².

\mathbf{f}_{st} в условиях постоянства поверхностного натяжения выражается как:

$$\mathbf{f}_{st} = \sigma(\nabla_s \cdot \mathbf{n})\mathbf{n} \quad (133.4)$$

где ∇_s — оператор градиента вдоль поверхности; σ — поверхностное натяжение на границе раздела, Н/м. Уравнение (133.4) использует следующее определение средней кривизны поверхности κ :

$$\kappa = -\nabla_s \cdot \mathbf{n} \quad (133.5)$$

Если расписать выражения (133.1) и (133.2) по направлениям, то будет видно, что они в явном виде соответствуют условиям для межфазной границы (113.1), (113.5), (114.2) и (114.3). Из-за равенства скоростей обеих жидкостей на межфазной границе скорость сетки этой границы (133.3) может быть определена через любую из них.

В месте контакта границы раздела фаз с твердой поверхностью добавляется возвращающая сила, которая гарантирует поддержание постоянного угла смачивания. Кроме того, на стенках должно использоваться условие проскальзывания жидкости (113.4).

Метод функции уровня

Распределение фаз описывается функцией уровня φ , которая равняется 1 для одной фазы и 0 для другой с гладким переходом между ними [188]. Считают, что граница раздела между фазами соответствует значению φ равному 0,5.

Расчет смещения границы производится по уравнению:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \varphi = \gamma \nabla \cdot \left(\varepsilon \nabla \varphi - \varphi(1-\varphi) \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) \quad (133.6)$$

где ε — параметр ширины перехода между фазами, м; γ — параметр реинициализации, характеризующий степень применяемой стабилизации решения, м/с.

Левая часть выражения описывает движение границы раздела, в то время как правая необходима для его числовой устойчивости. Если γ слишком мало, то могут возникать колебания в значениях функции. С другой стороны, если γ слишком велико, граница раздела начинает перемещаться неправильно, отставая от скорости жидкости. Рекомендуемым значением для γ является максимальная скорость потока в системе.

Для проведения расчета на стенках должно использоваться условие проскальзывания жидкости (113.4).

Скорость жидкости вычисляется из уравнения Навье-Стокса, в которое поверхностное натяжение из-за размытия границы входит в качестве объемной силы:

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F}_{st} \quad (133.7)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$$

где \mathbf{u} — векторное поле скоростей жидкости, м/с; ρ — плотность жидкости, кг/м³; η — динамическая вязкость жидкости, Па·с; p — давление, Па; \mathbf{F}_{st} — сила поверхностного натяжения, Н/м³.

Сила поверхностного натяжения находится в форме [189]:

$$\mathbf{F}_{st} = \nabla \cdot \left(\sigma \left(\mathbf{I} - (\mathbf{nn}^T) \right) \delta \right) \quad (133.8)$$

где \mathbf{I} — единичная матрица; δ — дельта функция, которая аппроксимируется следующим образом:

$$\delta = 6 |\nabla \varphi| |\varphi(1-\varphi)|. \quad (133.9)$$

При этом нормаль к поверхности находится как:

$$\mathbf{n} = \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|}. \quad (133.10)$$

Формула (133.8) позволяет, используя интегрирование по частям, переместить оператор дивергенции на тестовые функции, тем самым уменьшив общий порядок производной.

Плотность и вязкость жидкости как функции φ выражаются как:

$$\rho = \rho_1 + (\rho_2 - \rho_1) \varphi \quad (133.11)$$

$$\eta = \eta_1 + (\eta_2 - \eta_1) \varphi \quad (133.12)$$

где ρ_1 и ρ_2 — плотности жидкостей 1 и 2, кг/м³; η_1 и η_2 — динамические вязкости жидкостей 1 и 2. Здесь жидкости 1 соответствует область, где $\varphi < 0,5$, а жидкости 2 — $\varphi > 0,5$.

Таким образом, граничные условия на межфазной границе задаются неявно, что может приводить к ошибкам в расчете.

Метод фазового поля

Пространственное распределение двух фаз описывается фазовым полем ϕ , которое принимает значения от -1 до 1 . Для определения эволюции фазового поля выполняется минимизация свободной энергии системы с помощью уравнения Кана-Хиллиарда [190], которое является уравнением в частных производных четвертого порядка. В процессе расчета

уравнение Кана-Хиллиарда раскладывается на два уравнения второго порядка с помощью вспомогательной переменной ψ :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \phi = \nabla \cdot \frac{\gamma \lambda}{\varepsilon^2} \nabla \psi \quad (133.13)$$

$$\psi = -\nabla \cdot \varepsilon^2 \nabla \phi + (\phi^2 - 1) \phi \quad (133.14)$$

где λ — плотность энергии смещения, Н; ε — капиллярная толщина, которая масштабируется в зависимости от ширины границы раздела, м; γ — мобильность, м³·с/кг.

Плотность энергии смещения и мобильность выражаются как:

$$\lambda = \frac{3\varepsilon\sigma}{\sqrt{8}}, \quad (133.15)$$

$$\gamma = \chi\varepsilon^2, \quad (133.16)$$

где χ — параметр настройки мобильности, м·с/кг.

Мобильность определяет временной масштаб диффузии Кана-Хиллиарда и не выражается в макроскопических параметрах системы. Из-за этого четких указаний по выбору её величины нет. По мере движения межфазной границы, диффузия Кана-Хиллиарда может смещать её контур и изменять объемы фаз. Этот эффект минимизируется с помощью достаточно малой величины мобильности, что, однако, может нарушить постоянство ширины сглаживающего перехода между фазами. В [177, 179, 191] советуют выбирать значение мобильности настолько малым, насколько это возможно. При этом в работах не рассматриваются другие возможные влияния мобильности на получаемые результаты.

На стенках возможно задание условия прилипания жидкости (113.7).

Для расчета профиля скорости используется то же уравнение Навье-Стокса (133.7), что и в методе функции уровня, но сила поверхностного натяжения находится путем умножения химического потенциала системы G на градиент переменной фазового поля ϕ :

$$\mathbf{F}_{st} = G \nabla \phi, \quad (133.17)$$

$$G = \frac{\lambda \psi}{\varepsilon^2}. \quad (133.18)$$

Плотность и вязкость жидкости вычисляются как:

$$\rho = \rho_1 + (\rho_2 - \rho_1) V_{f2} \quad (133.19)$$

$$\eta = \eta_1 + (\eta_2 - \eta_1) V_{f2} \quad (133.20)$$

где V_{f2} — доля жидкости 2, соответствующей ϕ равной 1.

Моделирование двухфазных систем в микрофлюидике в основном связано с изучением процессов формирования капель [166, 172–175, 182, 183, 192]. При этом исследования

применимости рассмотренных методов для задач перемешивания отсутствуют. Таким образом, необходимо определить достоинства и недостатки подходов в условиях малых капиллярных чисел от 10^{-3} до 10^{-6} , характерных для микрофлюидики, и выбрать подходящий для исследования перемешивания растворенных веществ на этапе формирования капли.

Выводы

Рассмотрение особенностей электрофоретического разделения на микрофлюидном чипе и проведенных численных исследований электрокинетической загрузки аналита показало, что интерес представляет изучение влияния управляющих потенциалов на величину дисперсии пробки пробы, вводимой в сепарационный канал, с целью её минимизации. Учитывая также недостаточную проработанность путей обеспечения точности моделирования конвективно-диффузионных процессов, требуется рассмотреть условия устойчивости решения, выработать рекомендации по выбору размера сетки и временного шага для получения результатов с приемлемой точностью с наименьшими затратами времени и памяти на расчет.

Учитывая преимущества иммобилизации реагентов на микрофлюидном чипе для экспресс-анализа на месте забора пробы и важность обеспечения качества перемешивания при проведении биохимических реакций, в рамках создания микрофлюидного устройства для биолюминесцентного ферментативного анализа токсичности воды будет оценена эффективность процесса пассивного перемешивания в условиях растворения вещества с поверхности микрофлюидного чипа, а также исследовано активное механическое перемешивание иммобилизованных реагентов в камере.

Анализ источников показал, что перспективным подходом для анализа и синтеза малых количеств веществ является «капельная» микрофлюидика, основанная на использовании капель микронных размеров, выступающих в роли микрореакторов. В связи с тем, что преимуществом геометрий с фокусировкой потоков для генерации капель является возможность избежать контакта образующихся капель со стенками каналов, а Т-образная геометрия позволяет проводить перемешивание уже на этапе формирования капель, актуальна модификация конструкции с фокусировкой потоков для улучшения перемешивания, что позволило бы сочетать её преимущества с быстрым перемешиванием реагентов.

Методы конечных элементов с подвижной сеткой для расчета многофазных систем, функции уровня и фазового поля охватывают основные способы описания многофазного течения: явное выделение границы, уравнения массопереноса, энергетическую формулировку. При этом исследования применимости этих методов для задач перемешивания отсутствуют. Таким образом, необходимо определить достоинства и недостатки подходов в условиях малых капиллярных чисел от 10^{-3} до 10^{-6} , характерных для микрофлюидики, и выбрать подходящий для исследования перемешивания растворенных веществ на этапе формирования капли.

Выводы по главе 1

Обзор литературных источников показал, что одними из востребованных методов анализа жидких биологических проб на микрофлюидной платформе являются электрофоретические методы и методы с использованием химических или биохимических реакций. Распределение пробы вещества при этом можно описать непрерывным полем концентрации, а их массоперенос носит конвективно-диффузионный характер.

Большое влияние на качество электрофоретического разделения оказывает величина дисперсии вводящейся пробки пробы. При этом при её оценке используют приближенное выражение, не учитывающее её начальное размытие, вклад которого может быть особенно значительным при малых размерах каналов, увеличивающих влияние стенок и диффузии. Варьированием управляющих потенциалов можно эффективно контролировать размер пробки пробы. Поэтому интерес представляет изучение их влияния на величину дисперсии пробки пробы, вводящейся в сепарационный канал, с целью её минимизации в различных геометриях инжектора микрофлюидного чипа. Рассмотрение двумерной модели, не требуя в отличие от трехмерной формулировки значительных вычислительных ресурсов, позволяет делать выводы о распределении концентрации пробы как вдоль, так и поперек каналов.

В процессе проведения моделирования конвективно-диффузионных задач важно обращать внимание на устойчивость получаемого решения. При этом детальные инструкции по обеспечению его стабильности отсутствуют. Это замедляет поиск условий, обеспечивающих приемлемую точность. Поэтому целесообразно выработать рекомендации по выбору размера сетки и временного шага для получения результатов с приемлемой точностью с наименьшими затратами времени и памяти на расчет.

Важным направлением является создание устройств для проведения анализа на месте забора пробы. Имобилизация используемых реагентов на микрофлюидном чипе позволяет автоматизировать анализ и ускорить его проведение. При этом для повышения его воспроизводимости нужно представлять динамику выхода реагентов из матрицы. Однако существующие модели узкоспециализированы, и в рамках работы необходимо исследование этого процесса с учетом рассматриваемой постановки задачи.

Для проведения эффективной и воспроизводимой реакции важно обеспечить качественное перемешивание реагентов. Для ускорения перемешивания используют различные подходы, среди которых следует выделить применение серпантинных каналов и механическое перемешивание, не влияющие на активность ферментов. При этом отсутствуют оценки эффективности процесса пассивного перемешивания в искривленных каналах в условиях растворения вещества с поверхности микрофлюидного чипа, а также модели механического перемешивания в замкнутой камере микрофлюидного чипа, которые бы позволили определить

наиболее эффективные режимы перемешивания. Эти вопросы следует рассмотреть на примере создания микрофлюидного устройства для биолюминесцентного ферментативного анализа токсичности воды.

Альтернативным направлением организации аналитических реакций является проведение реакций внутри капель. Одним из их преимуществ является ускорение перемешивания за счет малых размеров и создания вихревых потоков в замкнутом объеме. Поэтому востребованным является изучение процесса вихреобразования в области формирования капель в различных конструкциях генератора капель с фокусировкой потоков для ускорения перемешивания.

Методы расчета многофазных систем: конечных элементов с подвижной сеткой, функции уровня и фазового поля — охватывают основные способы решения задач моделирования многофазного течения: явное выделение границы, использование уравнений массопереноса, энергетической формулировки. При этом исследования области применимости этих методов для задач перемешивания в микрофлюидике отсутствуют.

Таким образом, целью работы являлась разработка физических моделей и численное моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ (фрагментов ДНК/РНК, растворённых реагентов) в устройствах: а) электрофоретического разделения пробы с универсальной геометрией инжектора; б) ферментативного анализа с иммобилизованными в чипе реагентами; в) формирования макроэмульсий в генераторах с фокусировкой потока — для обоснования конструкций микрофлюидных чипов и режимов проведения анализа, обеспечивающих его заданную точность и воспроизводимость. Для достижения данной цели решались следующие задачи:

1) Обоснование уравнений, граничных и начальных условий, адекватно описывающих рассматриваемые физические процессы с учетом принятых упрощений и допущений, определение параметров их численного решения, обеспечивающих приемлемую точность результатов моделирования.

2) Применение численного моделирования для решения задач:

а) оценки дисперсии пробки пробы при различных вариантах электрокинетического ввода на микрофлюидном чипе и выбора условий его проведения;

б) исследования эффективности пассивного и активного механического перемешивания реагентов в конструктивных элементах микрофлюидного чипа, а также определения условий её повышения;

в) оценки влияния расположения каналов и расходов фаз на перемешивание реагентов на этапе формирования капель в микрофлюидном устройстве с фокусировкой потока и нахождения условий, обеспечивающих необходимое качество перемешивания.

Глава 2. Электрокинетический ввод пробы для электрофоретического разделения компонентов на микрофлюидном чипе и вопросы точности решения конвективно-диффузионных задач

2.1 Исследование точности решения конвективно-диффузионной задачи переноса растворенного вещества

Ярким примером конвективно-диффузионной задачи является движение аналита в процессе электрофоретического разделения пробы. При этом с уменьшением коэффициента диффузии разделяемых компонент вопрос устойчивости решения (пункт 1.2.3) становится всё более важным. Поэтому в рамках главы, посвященной электрофоретическому разделению, он будет исследован в тестовых условиях (переноса вещества гауссова профиля концентрации и чередующихся зон различной концентрации) с целью определения необходимости использования особых стабилизированных схем дискретизации, рекомендуемых величин шага расчетной сетки и времени, обеспечивающих решение с приемлемой точностью с наименьшими затратами памяти и времени на расчет.

Поток аналита, вызванный диффузией, в процессе электрофоретического анализа может быть как сонаправлен конвективной составляющей, так и быть перпендикулярным ей. Первый случай возникает при вводе реагента и его движении по сепарационному каналу, второй — при загрузке пробы, когда проба движется по боковым, загрузочным каналам, а в центральный, сепарационный канал она проникает посредством диффузии. Кроме того, механизм поперечной диффузии активно участвует в процессе перемешивания. Поэтому будут рассмотрены вопросы достижения вычислительной точности расчета как в случае продольной диффузии, так и поперечной.

2.1.1 Исследование продольной диффузии

Постановка задачи

Исследование влияния различных параметров на точность расчета линейного конвективного движения диффундирующего вещества с гауссовым профилем концентрации при сеточных числах Пекле Pe_c от 1 до 50.

Расчетная область

Несмотря на то, что задача линейного движения профиля концентрации является, по сути, одномерной, для проведения исследования была выбрана двумерная формулировка, позволяющая оценить ресурсы и характеристики для решения более широкого круга задач. Расчетная область представляла собой прямоугольный канал шириной 100 мкм и длиной 1000 мкм, вытянутый вдоль оси X (рисунок 211.1а).

Решаемые уравнения

В соответствии с поставленной задачей решалось дифференциальное уравнение, соответствующее закону сохранения массы (115.5). При этом скорость несущей жидкости будет выступать в качестве известного параметра, и относительно неё дополнительного уравнения не требуется.

Граничные условия

Использовались граничные условия, представленные в пункте 1.1.5. На выходе из канала игнорировалась диффузионная составляющая переноса (115.7). На остальных границах устанавливалось равенство потока концентрации нулю (115.6).

Начальные условия

Начальное распределение концентрации соответствовало Гауссовому профилю вдоль канала и было постоянным поперек. Начальная координата центра тяжести пика составляла 100 мкм от начала канала. Начальное среднее квадратичное отклонение варьировалось от 2,5 до 100 мкм. Количество вещества подбиралось таким образом, чтобы максимум соответствовал единичной концентрации.

Физические параметры

Физические параметры выбирались в широком диапазоне для исследования проходящих процессов, но близкими к значениям, характерным для условий электрофореза на микрофлюидном чипе. Скорость конвективного переноса задавалась равномерной и постоянной вдоль канала, равной 8 – 200 мкм/с. Коэффициент диффузии был выбран равным $10^{-11} - 5 \cdot 10^{-12} \text{ м}^2/\text{с}$, соответствующим значениям для ДНК длиной в сотни пар оснований.

Параметры численного решения

В качестве схемы дискретизации временного шага использовался наиболее распространенный неявный метод класса BDF второго порядка.

Схема дискретизации по пространству варьировалась. Исследовался стандартный метод Галеркина, описанный в пункте 1.2.2, и GLS (Galerkin Least Squares) — разновидность стабилизированного метода Петрова-Галеркина [193], в который также добавлялся оператор, вводящий искусственную диффузию поперек потока [194]. Стоит отметить, что в программе COMSOL Multiphysics метод GLS используется по умолчанию.

Применялся более устойчивый прямой решатель СЛАУ для разреженных матриц PARDISO. Параметры сетки, шага времени и порядок базисных функций варьировались для получения оптимальных значений.

Параметры оптимизации

Расчет проводился до прохождения центром пика расстояния 800 мкм.

Учитывая начальное гауссово распределение концентрации, сравнение результатов моделирования можно проводить с аналитическим решением распространения точечного источника (115.2). Для этого нужно подобрать параметр времени в аналитическом выражении так, чтобы среднее квадратичное отклонение соответствовало начальному значению, используемому при моделировании, и принять его за 0. Также необходимо нормировать высоту пика.

В пункте 1.2.3 отмечено, что в процессе моделирования могут возникать численные ошибки двух типов: излишняя численная диффузия, приводящая к чрезмерному уширению пика и уменьшению его высоты, и ложные осцилляции решения, в частности влекущие за собой отрицательные значения концентрации. Степень первой ошибки определялась сравнением величины численно рассчитанной высоты пика с полученной аналитическим путем:

$$e_{max} = \frac{c_{max}^{an} - c_{max}^{comp}}{c_{max}^{an}}, \quad (211.1)$$

где c_{max}^{an} — аналитически рассчитанная высота пика исходя из решения (115.2), моль/м³; c_{max}^{comp} — высота пика, рассчитанная с помощью численных методов, моль/м³. За допустимую ошибку было принято отклонение в 1%.

Степень ошибки осцилляции решения определялась по уходу концентрации в отрицательную область значений:

$$e_{osc} = |c_{min}^{comp}|, \quad (211.2)$$

где c_{min}^{comp} — минимальное значение концентрации на области моделирования в процессе расчета, которое в условии отсутствия ошибки должно равняться 0 моль/м³. Здесь в качестве допустимого отклонения принималось значение в 0,01% от единичной концентрации.

Подбираемые параметры должны кроме точного решения обеспечить минимальные время расчета t^{comp} и объем используемой оперативной памяти. Последнее оценивалось по числу степеней свободы N_f системы, т.е. количеству неизвестных в СЛАУ.

Таким образом, формально задача оптимизации выглядит так:

$$\begin{cases} e_{osc}(\Delta t, \Delta x) < 0,0001 \\ e_{max}(\Delta t, \Delta x) < 0,01 \\ \min t^{comp}(\Delta t, \Delta x) \\ \min N_f(\Delta t, \Delta x) \end{cases} \quad (211.3)$$

Кратко параметры моделирования представлены в таблице 211.1.

Таблица 211.1 — Параметры моделирования исследования точности решения конвективно-диффузионной задачи в условиях продольной диффузии

Область моделирования	
Координатная система	Двумерная Декартова
Прямоугольный канал	Рисунок 211.1а
Длина канала, l	1000 мкм
Ширина канала, h	100 мкм
Решаемые уравнения	
Закон сохранения массы	$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c$
Граничные условия	
Отсутствие диффузии на выходе	$-\mathbf{n} \cdot D \nabla c = 0$
Равенство потока концентрации нулю на остальных стенках	$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{u}c - D \nabla c) = 0$
Начальные условия	
Гауссовый профиль распределения концентрации вдоль канала	$\frac{1}{\sigma_{in} \sqrt{2\pi}} e^{-(x-100[\mu m])^2 / 2\sigma_{in}^2}, \sigma_{in} = 2,5 - 100 \text{ мкм}$
Физические параметры	
Коэффициент диффузии, D	$5 \cdot 10^{-12} - 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$
Скорость жидкости, \mathbf{u}	$u_x = 8 - 200 \text{ мкм}/\text{с}$ $u_y = 0$
Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стандартный Галеркина, стабилизированный GLS
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDISO

Сетка	
Варьировалась	от 1 до 10 мкм
Шаг времени	
Варьировался	от 0,001 до 0,04 с
Порядок базисных функций	
Линейные или квадратичные	
Параметры оптимизации	
Уменьшение отрицательных значений концентрации	$e_{osc} = c_{min}^{comp} < 0,0001 \text{ моль/м}^3$
Уменьшение разницы теоретической и расчетной высоты пика	$e_{max} = c_{max}^{an} - c_{max}^{comp} / c_{max}^{an} < 0,01$
Минимизация расчетного времени	$\min(t^{comp})$
Минимизация требуемой памяти	$\min(N_f)$

Результаты

Базовые параметры при проведении исследования представлены в таблице 211.2. Для исследования поведения системы в других условиях варьированию подвергался один из них.

Таблица 211.2 — Базовые параметры при проведении моделирования

Скорость жидкости, u_x	100 мкм/с
Начальное среднее квадратичное отклонение распределение концентрации, σ_{in}	10 мкм
Коэффициент диффузии, D	$10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$
Порядок базисных функций	Линейные
Схема дискретизации по пространству	Стандартный Галёркина

По уравнению (115.2) определено, что начальному среднеквадратичному отклонению распределения концентрации $\sigma_{in} = 10 \text{ мкм}$ соответствует время диффузии от точечного источника 5 с. Принимая это время в качестве нулевого и проводя нормировку по концентрации, к 8-ой секунде, когда центр пика проходит 800 мкм, его найденная аналитически высота уменьшается с 1 до 0,619 моль/м³.

На рисунке (211.1) представлены примеры получаемых численных решений. На рисунках 211.1а, б — двумерное распределение концентрации и её профиль по центру канала для случая значительной величины ошибки. На рисунке 211.1в — профиль с приемлемой точностью решения.

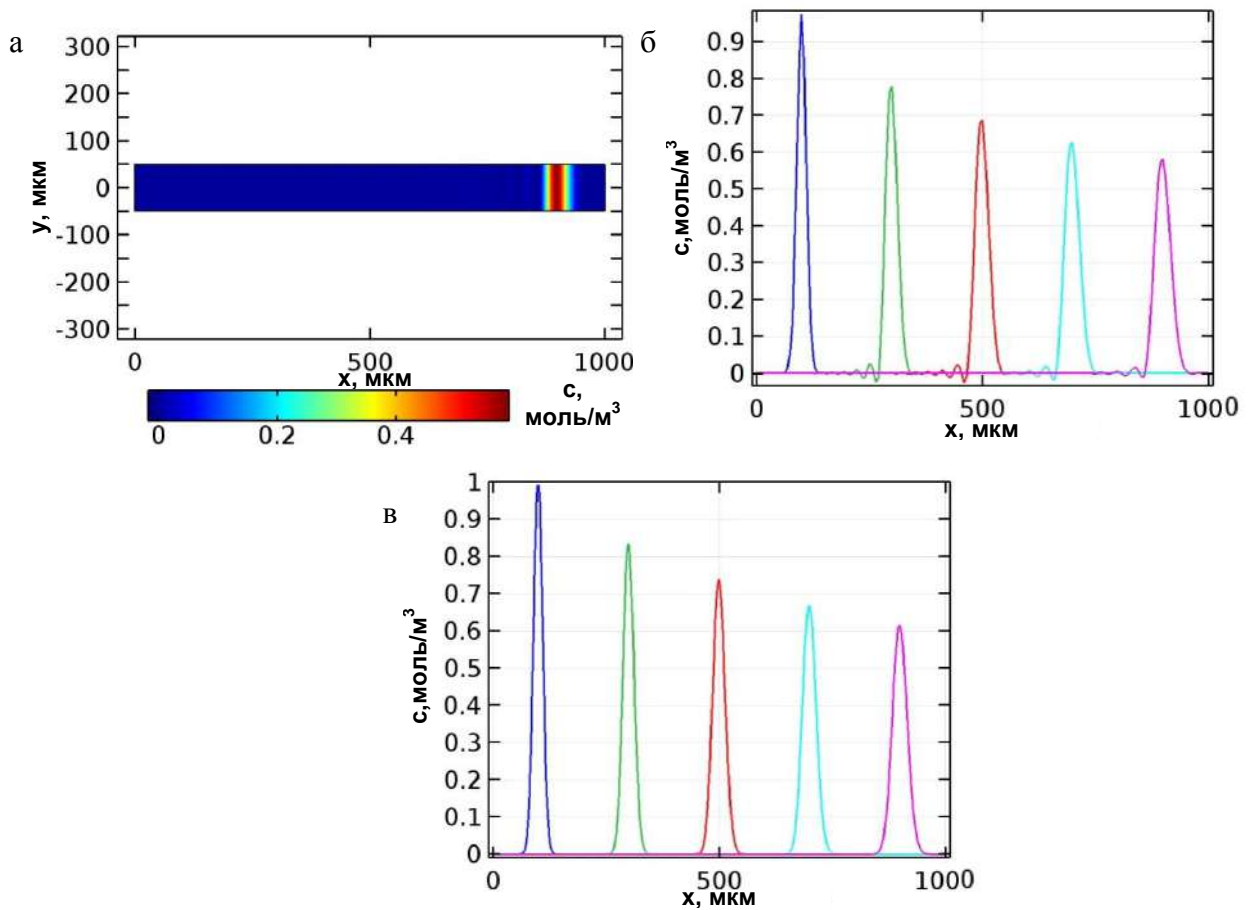


Рисунок 211.1 — а) Распределение концентрации при использовании стандартного метода Галёркина, размере элемента сетки $\Delta x = 10$ мкм с линейными базисными функциями и шаге времени $\Delta t = 0,005$ с; б) Профили концентрации при тех же условиях в моменты времени 0, 2, 4, 6, 8 с; в) Профили концентрации при использовании стандартного метода Галёркина, размере элемента сетки $\Delta x = 2,5$ мкм с линейными базисными функциями и шаге времени $\Delta t = 0,005$ с в моменты времени 0, 2, 4, 6, 8 с

Ошибка e_{osc} , связанная с осцилляциями и «уходом» значений концентрации в область отрицательных величин (рисунок 211.2а), сначала возрастает, а затем происходит её «размытие». В связи с этим в качестве e_{osc} выбиралось максимальное значение в течение всего расчета. Аналогично ведет себя и ошибка e_{max} , связанная с более быстрым уменьшением высоты пика по сравнению с аналитическим решением (рисунок 211.2б, в). Для сравнения различных расчетных параметров в этом случае также выбиралось максимальное значение ошибки e_{max} . Подобный характер зависимостей, по-видимому, связан с процессом уширения пика, так что по достижении максимальных значений величина ошибок начинает уменьшаться.

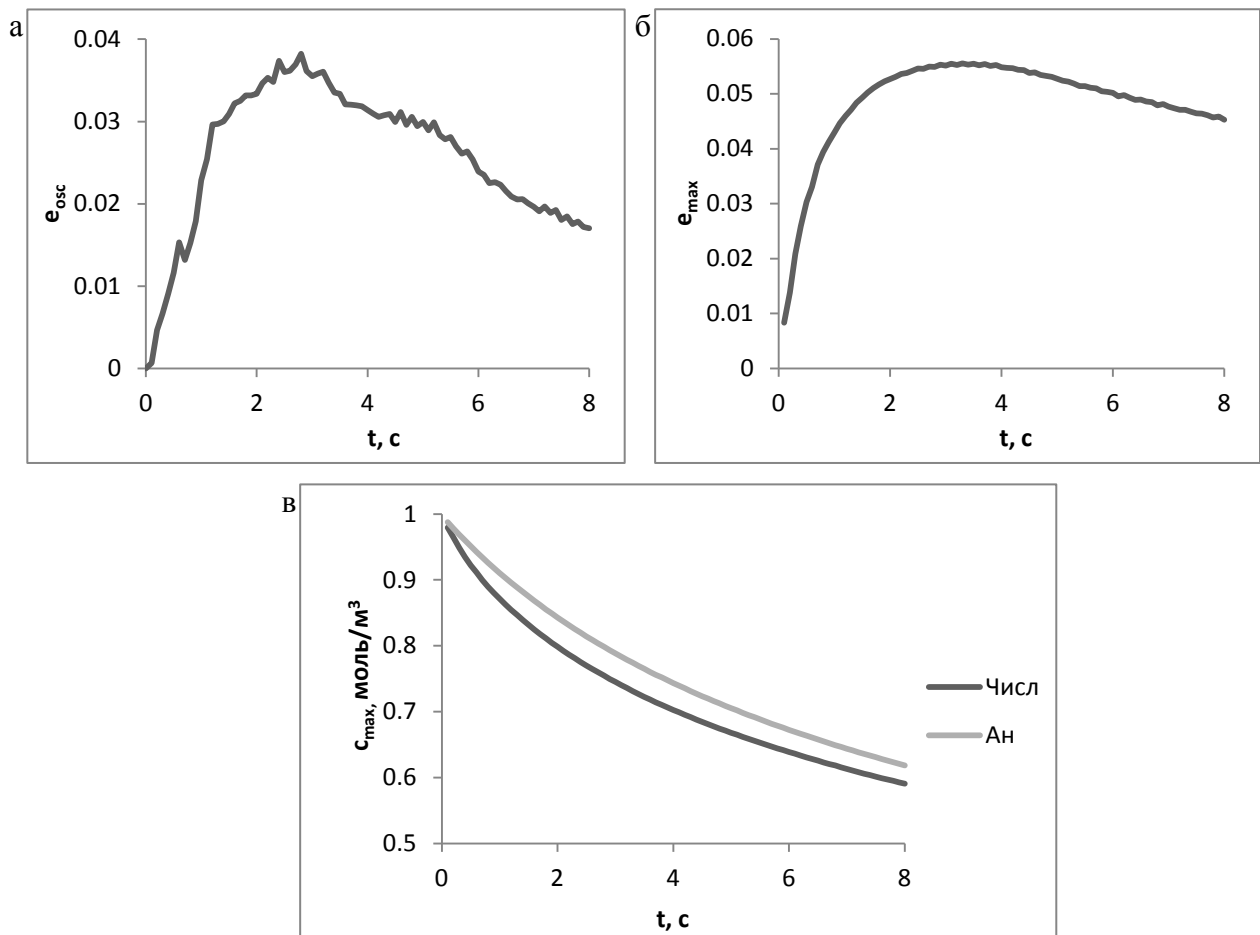


Рисунок 211.2 — Изменение ошибок расчета со временем при использовании стандартного метода Галёркина, размере элемента сетки $\Delta x = 10$ мкм с линейными базисными функциями и шаге времени $\Delta t = 0,005$ с: а) ошибка осцилляции решения e_{osc} ; б) ошибка определения высоты пика e_{max} ; в) высота пика для численного и аналитического решения

На рисунке (211.3) представлены ошибка осцилляции решения e_{osc} и число Куранта C для различных сеточных чисел Пекле Pe_c при максимальном шаге времени 0,04 с. В таблице (211.3) указаны соответствующий размер сетки Δx в долях начального СКО, значения ошибки расчета максимума e_{max} , время расчета t^{comp} и число степеней свободы решаемой системы N_f . Из полученных результатов следует, что уменьшение только размера сетки не приводит к каким-либо значительным изменениям, поскольку одновременно с числом Pe_c увеличивается и C .

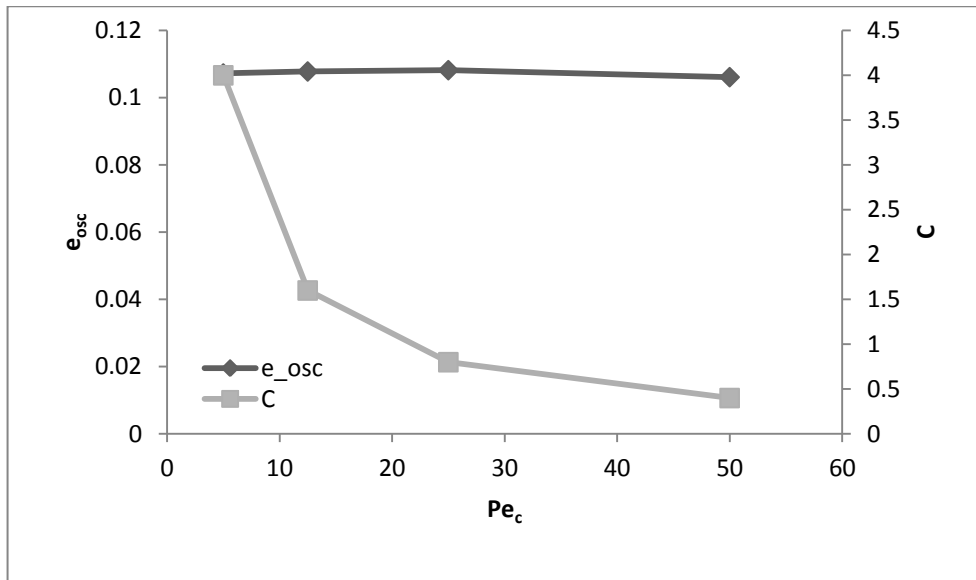


Рисунок 211.3 — Ошибка осцилляции решения e_{osc} и число Куранта C при максимальном шаге времени $\Delta t = 0,04$ с

Таблица 211.3 — Влияние изменения размера сетки Δx при постоянном шаге времени $\Delta t = 0,04$ с на параметры расчета

Δx	Pe_c	e_{max}	t^{comp} , с	N_f
$\sigma_{in} = 10$ МКМ	50	13,85%	10	1416
$\sigma_{in} / 2$	25	15,08%	20	5238
$\sigma_{in} / 4$	12,5	14,86%	56	20461
$\sigma_{in} / 10$	5	14,63%	349	125157

На рисунке 211.4 представлены результаты по изменению шага времени при постоянных сеточных числах Пекле Pe_c . Число степеней свободы для соответствующего Pe_c совпадает с указанным в таблице 211.3. Время расчета примерно обратно пропорционально шагу времени и при уменьшении шага с 0,02 до 0,002 с увеличивается для $Pe_c = 50$ с 11 до 98 с, для $Pe_c = 25$ с 20 до 183 с, для $Pe_c = 12,5$ с 80 до 743 с.

Зависимость величины ошибки e_{osc} от шага времени при использовании стандартного метода Галёркина имеет сигмовидную форму с положением перехода, не зависящим от Pe_c . При этом переход со стороны нижнего предела более резкий (рисунок 211.5). Постоянная остаточная ошибка e_{osc} снижается с уменьшением Pe_c . Ошибка определения высоты пика (рисунок 211.4б) в отличие от осцилляций концентрации продолжает уменьшаться с уменьшением шага времени. При этом также меньшему Pe_c соответствует меньшая ошибка.

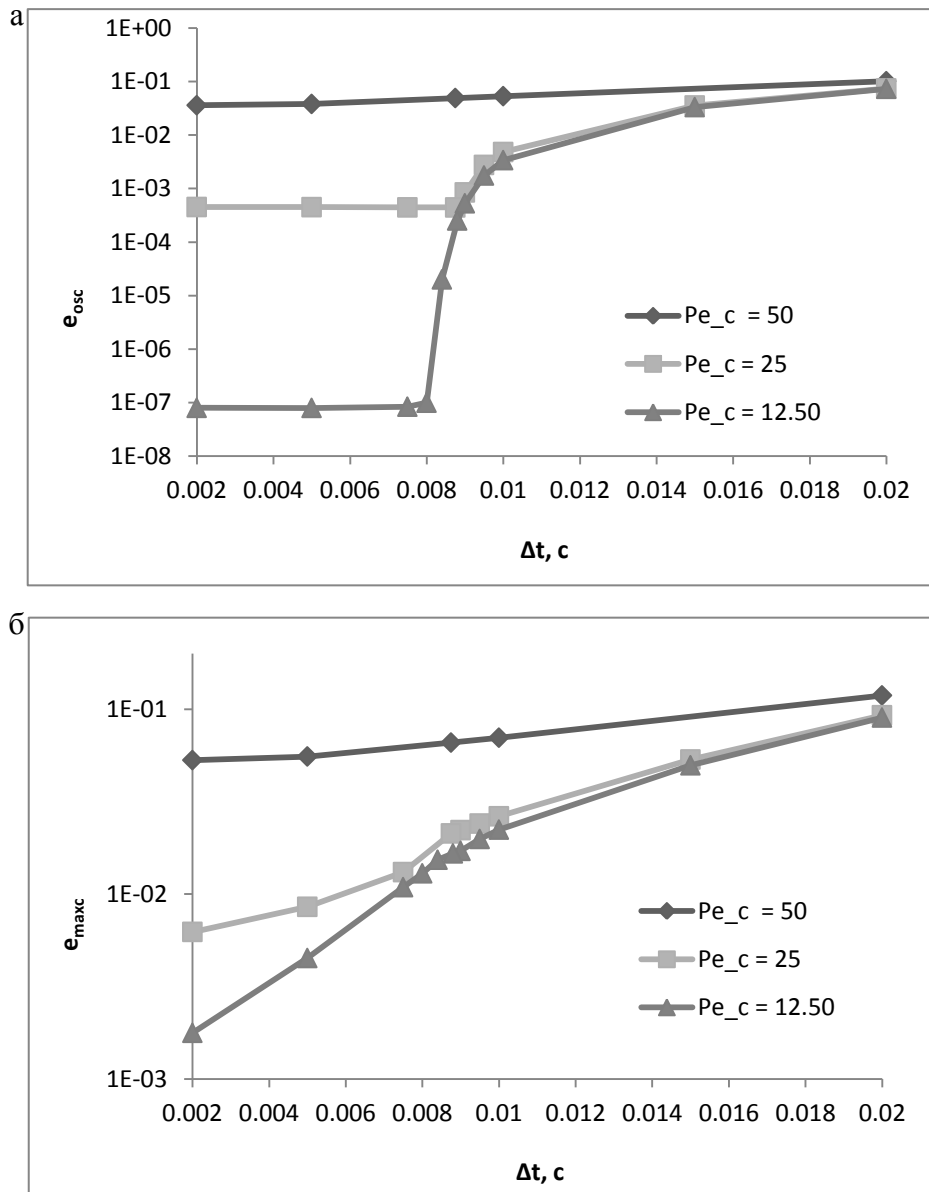


Рисунок 211.4 — Зависимость численных ошибок от шага времени при постоянных сеточных числах Пекле: а) ошибка осцилляции решения e_{osc} ; б) ошибка определения высоты пика e_{max}

На рисунке 211.5 представлена оценка скорости роста e_{osc} при изменении шага времени, взятая в логарифмических координатах по рисунку 211.4а для Pe_c равного 25. До шага времени 0,008 с изменений не происходит.

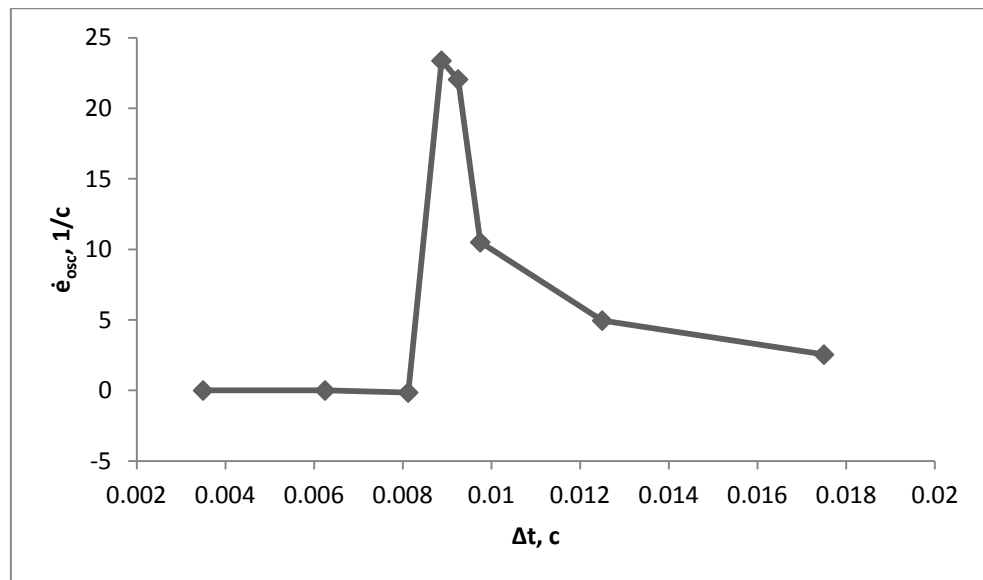


Рисунок 211.5 — Оценка скорости роста e_{osc} ошибки осцилляции решения e_{osc} при $Pe_c = 25$

Таким образом, изменение размера сетки без контроля шага времени не приводит к улучшению точности решения. Изменение же шага времени при постоянном размере сетки позволяет уменьшить величину полученной ошибки, однако не всегда устраняет её полностью. Следовательно, для достижения приемлемой точности решения необходимо контролировать как размер сетки, так и шаг времени.

Рекомендуемыми параметрами представляются: максимальный шаг времени до начала роста ошибки e_{osc} и максимальный размер сетки, обеспечивающий нижний предел ошибки, удовлетворяющий критериям точности. В связи с этим необходимо исследовать влияние на их величину физических и расчетных параметров модели. Исследование будет проводиться на примере e_{osc} , так как преодоление порогового качества e_{max} сочетается с преодолением порогового качества по ошибке e_{osc} (рисунок 211.4).

На рисунке 211.6а представлены результаты, полученные для конвективной составляющей скорости жидкости $u_x = 200$ мкм/с, что при тех же остальных параметрах приводит к увеличению Pe_c в 2 раза. При этом по сравнению с 2 раза меньшими Pe_c из рисунка 211.4а минимальная ошибка e_{osc} увеличилась в два раза, что, учитывая логарифмический масштаб процесса, является незначительным. Начало роста ошибки сместилось в сторону в два раза меньшего временного шага Δt . Аналогичные результаты, только с прежним масштабом времени получаются при уменьшении в 2 раза коэффициента диффузии (рисунок 211.6б).

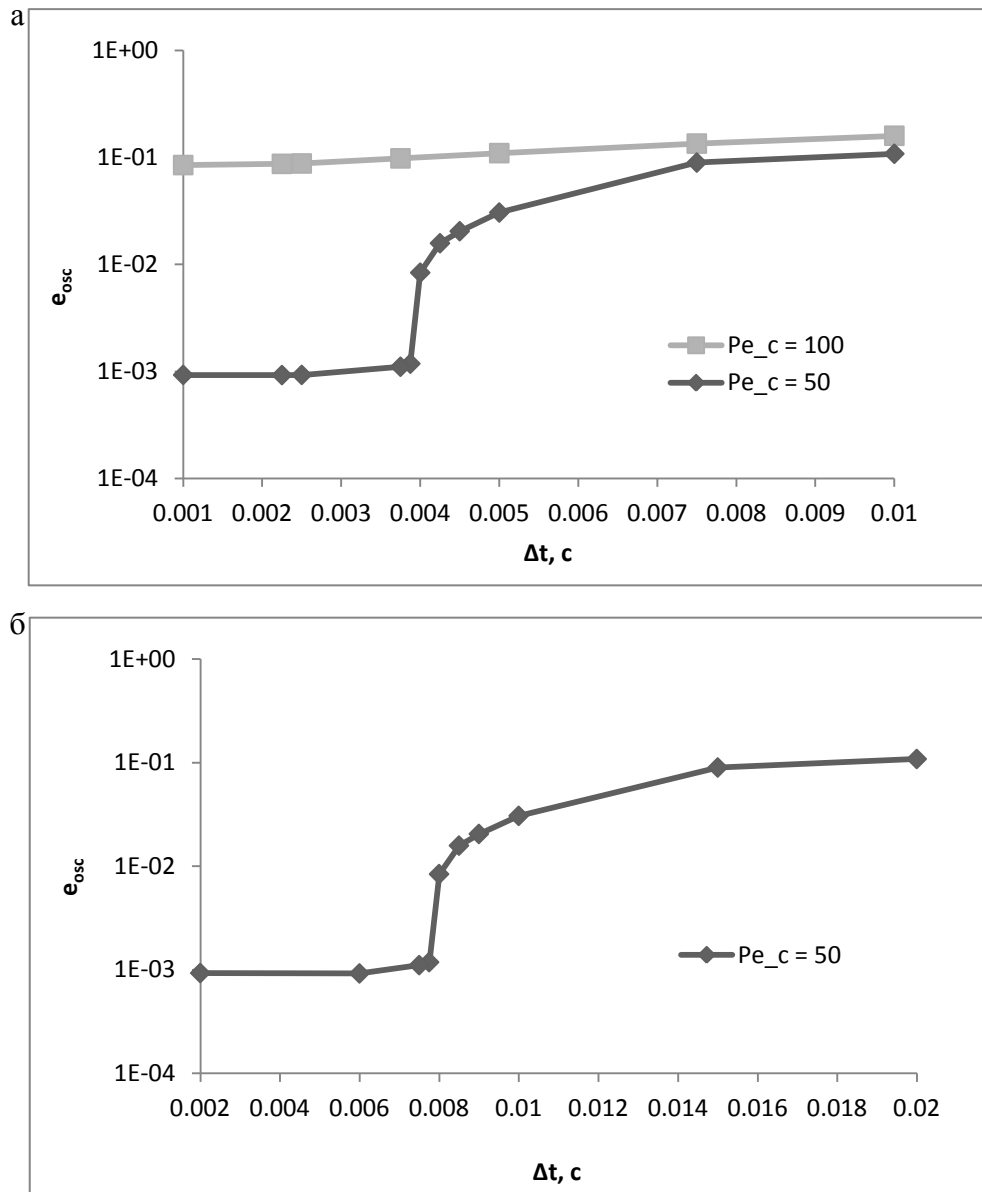


Рисунок 211.6 — Ошибки осцилляции решения e_{osc} в зависимости от шага времени Δt при увеличенном в 2 раза по сравнению с базовыми параметрами числе Pe_c : а) увеличением скорости u_x до 200 мкм/с; б) уменьшением коэффициента диффузии D до $5 \cdot 10^{-12} \text{ м}^2/\text{с}$

На рисунке 211.7 представлены результаты расчетов с уменьшенным в 2 раза до 5 мкм σ_{in} , что при тех же остальных параметрах приводит к увеличению отношения $\Delta x/\sigma_{in}$. Таким образом, теперь сеточному числу Пекле $Pe_c = 25$ соответствует размер сетки равный σ_{in} , а $Pe_c = 12,5$ — $\sigma_{in}/2$. Несмотря на то, что все остальные физические параметры остались прежними, предел точности при конкретном Pe_c ухудшился значительно сильнее, чем при изменении самого числа: в 20 раз для $Pe_c = 25$ и в 40 раз для $Pe_c = 12,5$. При этом изменилось положение начала роста ошибки, которое сдвинулось влево примерно наполовину до шага $\Delta t = 0,005$ с.

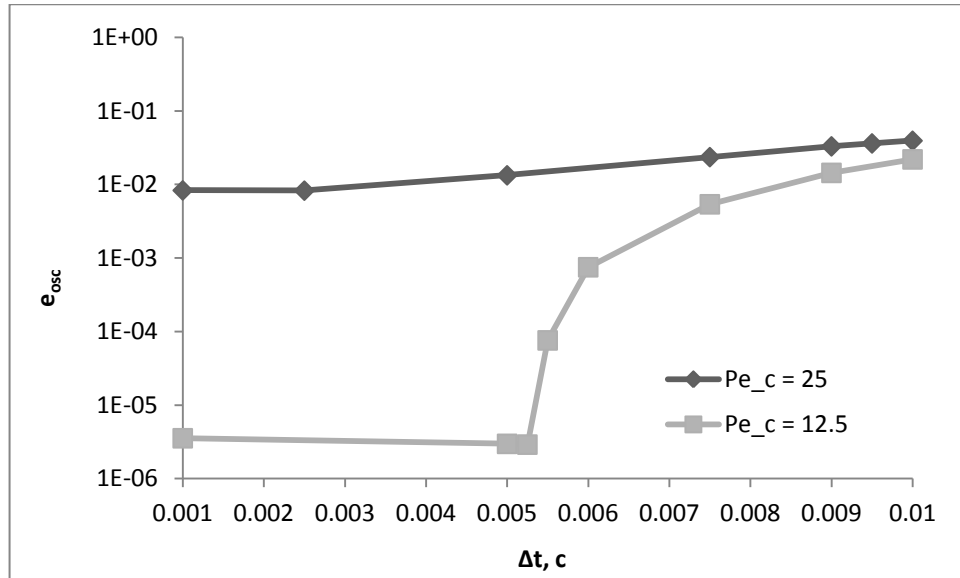


Рисунок 211.7 — Ошибки осцилляции решения e_{osc} в зависимости от шага времени Δt при уменьшенном в 2 раза σ_{in} для различных чисел Pe_c

Из полученных результатов следует, что основной вклад в положение переходной зоны зависимости величины ошибки от шага времени вносит конвективная скорость переноса и размер зоны изменяющейся концентрации. Таким образом, охарактеризовать подобные зависимости помогают видоизмененные сеточное число Пекле и Куранта:

$$C_\sigma = \frac{U\Delta t}{\sigma}, \quad (211.4)$$

$$Pe_\sigma = \frac{U\sigma}{2D}, \quad (211.5)$$

где вместо параметра размера сетки выступает параметр ширины переходной зоны, в данном случае выраженный с помощью СКО.

Так графики, представленные на рисунках 211.6а и б, соответствующие $Pe_c = 50$ в координатах C_σ полностью совпадают (рисунок 211.8). На рисунке 211.8 также изображена зависимость при $Pe_c = 50$ и базовых параметрах с рисунка 211.4а вместе с зависимостью с увеличенной до 200 мкм/с скоростью, но с уменьшенными до 5 мкм σ_{in} и Δx . Таким образом, присутствует полное совпадение в координатах C_σ при одинаковом $\Delta x/\sigma_{in}$ и Pe_c или, что тоже самое, при одинаковых Pe_c и Pe_σ , так как $\Delta x/\sigma_{in} = Pe_c/Pe_\sigma$.

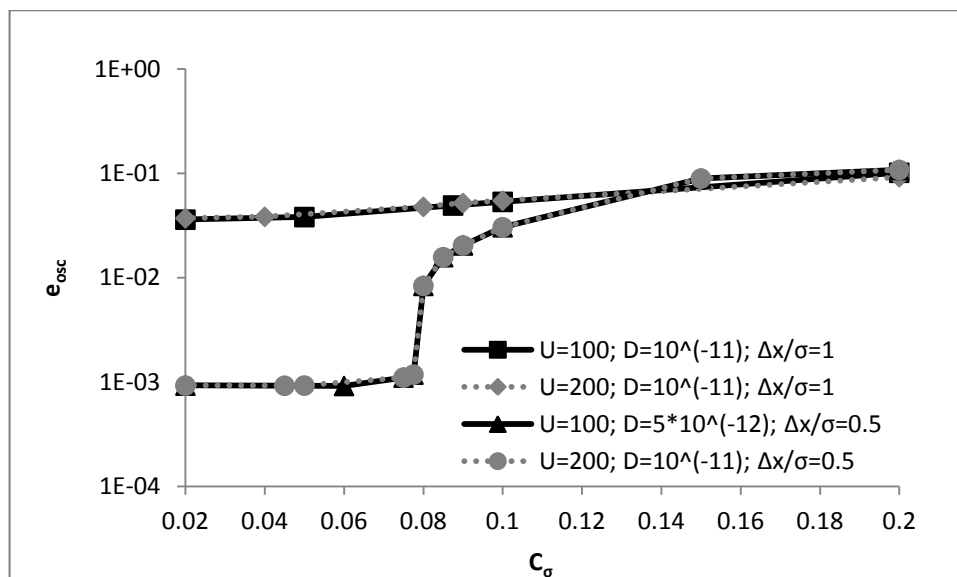


Рисунок 211.8 — Ошибки осцилляции решения e_{osc} в координатах C_σ при $Pe_c = 50$

При сохранении Pe_σ , например только при изменении размера сетки как на рисунке 211.4, положение перехода ни в координатах Δt , ни C_σ не изменяется. Но при изменении Pe_σ происходит сдвиг, хотя и небольшой, в координатах C_σ (рисунок 211.9). Так для $Pe_\sigma = 100$ переход к минимальному значению ошибки заканчивается при $C_\sigma = 0,07$. Для $Pe_\sigma = 50$ — при $C_\sigma = 0,08$, для $Pe_\sigma = 25$ — при $C_\sigma = 0,1$. Не смотря на то, что оптимальное значение числа C_σ несколько смещается, величина 0,08 является хорошей точкой для начала поиска в условиях Pe_σ , равного десяткам единиц.

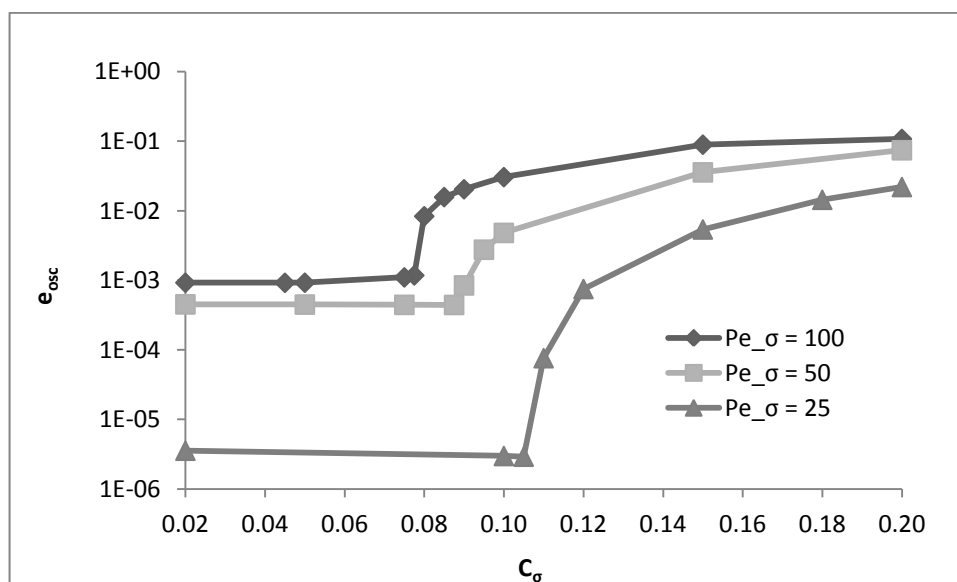


Рисунок 211.9 — Ошибки осцилляции решения e_{osc} в координатах C_σ при различном Pe_σ

Для величины достигаемого минимума ошибки важно как отношение элемента сетки к ширине переходной зоны концентрации, в данном случае выражаемой через σ_{in} , $\Delta x/\sigma_{in}$, так и

сеточное число Пекле Pe_c . На рисунке 211.10 представлено изменение минимальной ошибки e_{osc} с уменьшением отношения $\Delta x/\sigma_{in}$ при постоянных Pe_c . Видно, что эти зависимости носят экспоненциальный характер.

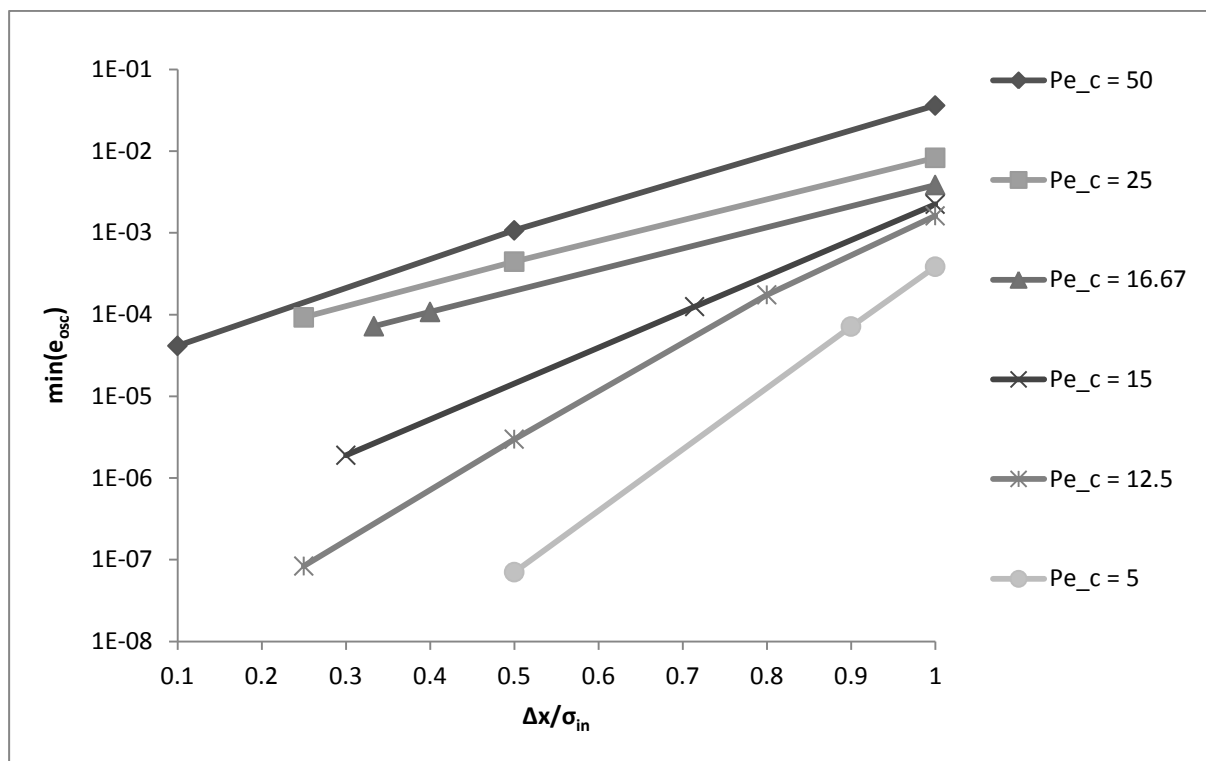


Рисунок 211.10 — Наименьшая ошибка осцилляции решения e_{osc} в зависимости от $\Delta x/\sigma_{in}$ при постоянном числе Pe_c для линейных базисных функций

На рисунке 211.11 представлена кривая в координатах Pe_c и $\Delta x/\sigma_{in}$, значения на которой обеспечивают минимальную ошибку порядка 10^{-4} . Выше зависимости величина ошибки больше, ниже — меньше. Для определения параметров решения в своих расчетах можно пользоваться следующей схемой. При проведении эксперимента в качестве данного выступает начальное распределение концентрации и физические параметры, такие как скорость жидкости и коэффициент диффузии растворенного вещества. Поэтому на качество решения возможно влиять изменением шага времени Δt и сетки Δx . Предварительно нужно оценить σ , которая связана с шириной либо пика концентрации, либо перехода между уровнями постоянной концентрации. В общем случае с течением времени под действием диффузии данный переход будет только уширяться, поэтому в дальнейшем можно использовать оценку σ_{in} , полученную из начального распределения концентрации, как наиболее жесткую. Поскольку Pe_c и $\Delta x/\sigma_{in}$ линейно зависят от Δx , то построенная для конкретного эксперимента кривая $Pe_c(\Delta x/\sigma_{in})$ будет являться прямой, проходящей через начало координат. Оптимальный размер сетки можно оценить по пересечению этой линии с кривой на рисунке 211.11. Так для базового случая $\Delta x/\sigma_{in}$, равное 1, соответствует Pe_c , равное 50, и рекомендуемым является размер сетки $\Delta x = 3,33$ мкм,

обеспечивающий $Pe_c = 16,67$ и $\Delta x/\sigma_{in} = 1/3$. При этом задача решается за 91 с и требует 11465 степеней свободы.

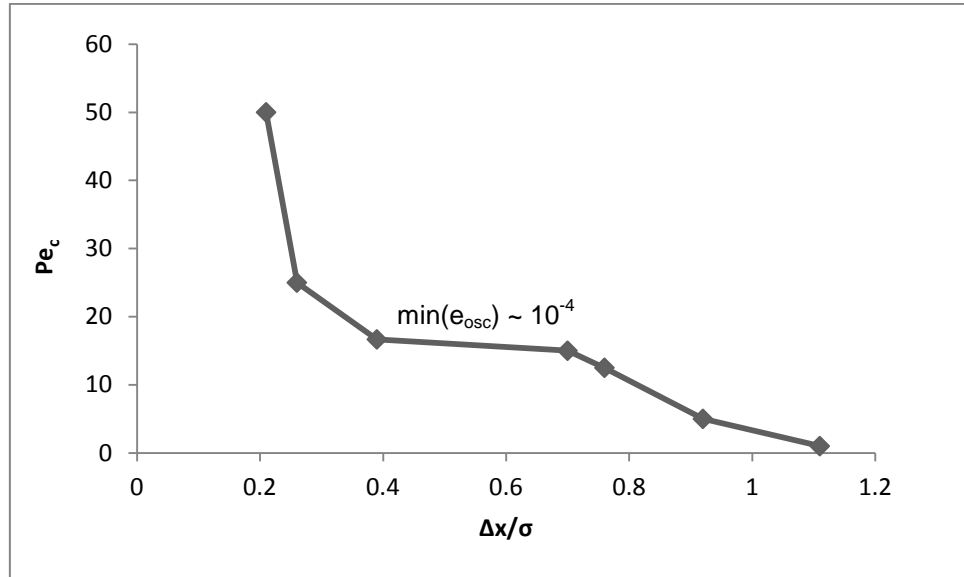


Рисунок 211.11 — Кривая значений минимальной ошибки осцилляции e_{osc} , равной 10^{-4} , для линейных базисных функций

Квадратичные базисные функции с использованием стандартного метода Галёркина

При использовании квадратичных базисных функций ошибка e_{osc} (рисунок 211.12а) соответствует линейным с тем же числом степеней свободы N_f , но при этом сеточное число Пекле Pe_c больше в 2 раза. Таким образом, при большем размере сетки Δx можно получить результаты того же качества с прежним временем расчета t^{comp} и количеством требуемой памяти. Однако квадратичные базисные функции уменьшают ошибку определения высоты пика (рисунок 211.12б) за счет лучшей аппроксимации профиля концентрации. Таким образом, при том же числе решаемых степеней свободы, квадратичные базисные функции позволяют получить аналогичную линейным ошибку e_{osc} и уменьшить ошибку e_{max} .

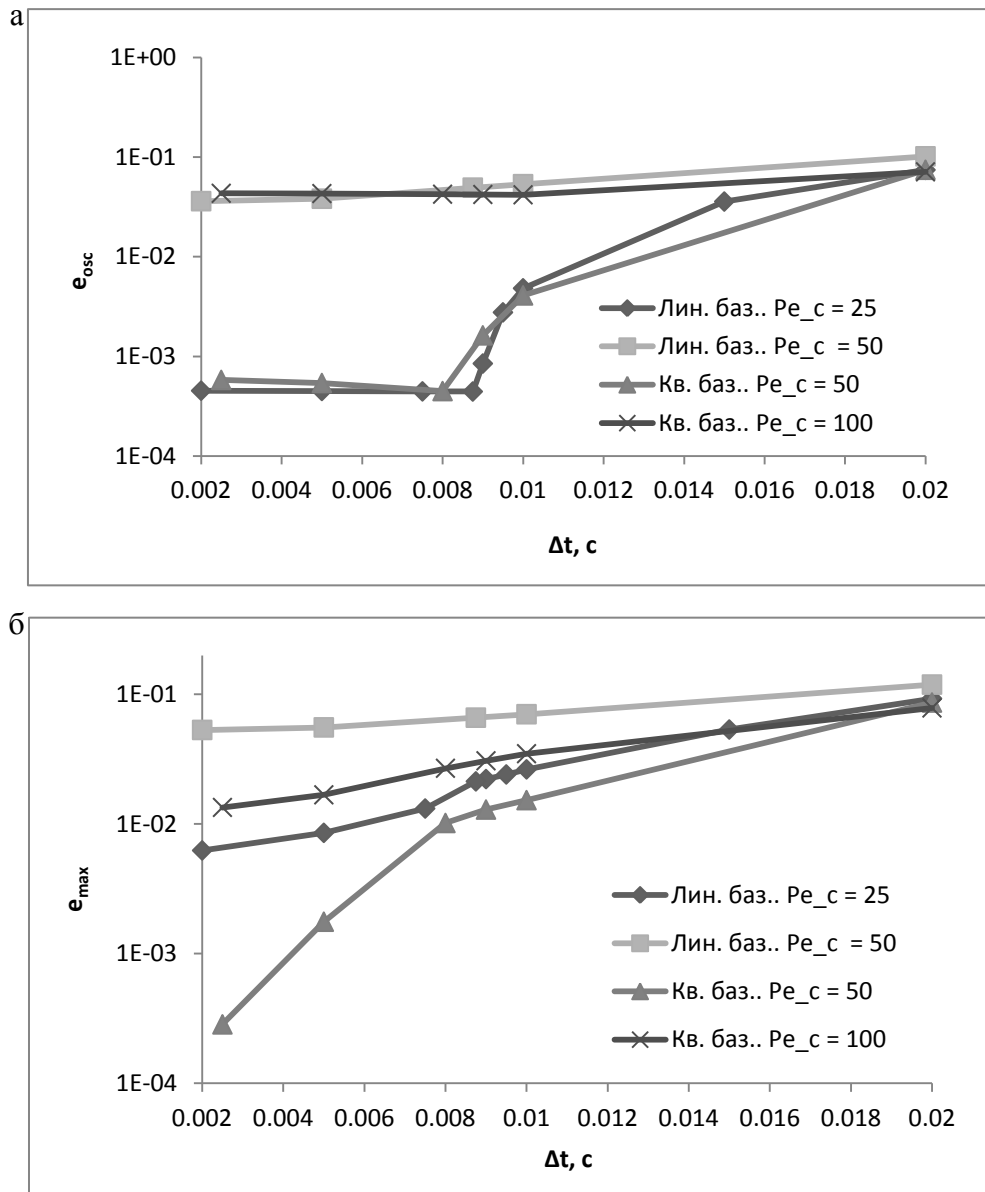


Рисунок 211.12 — Сравнение линейных и квадратичных базисных функций при использовании стандартного метода Галеркина: а) ошибка осцилляции решения e_{osc} ; б) ошибка определения высоты пика e_{max}

Метод GLS

Использование стабилизированных схем дискретизации по пространственной сетке позволяет устранить ложные осцилляции концентрации (рисунок 211.13а) при больших размерах сеток Δx и числах Pe_c . Однако данные схемы (см. пункт 1.2.3) привносят дополнительную численную диффузию, о чём свидетельствует уменьшение высоты пика по сравнению с аналитическим решением (рисунок 211.13б), и достаточная точность достигается только при квадратичных базисных функциях, размере сетки $\Delta x = 2,5$ мкм и шаге времени $\Delta t =$

0,002 с, что обеспечивает получение результата с использованием 20461 степеней свободы за 3272 с.

Кроме того, данная ошибка более опасна, так как её невозможно определить без сравнения с референтными данными или данными исследования сходимости решения от размера сетки Δx , а с применением стандартного метода Галёркина точность определения высоты пика коррелирует с осцилляциями, которые легче заметить.

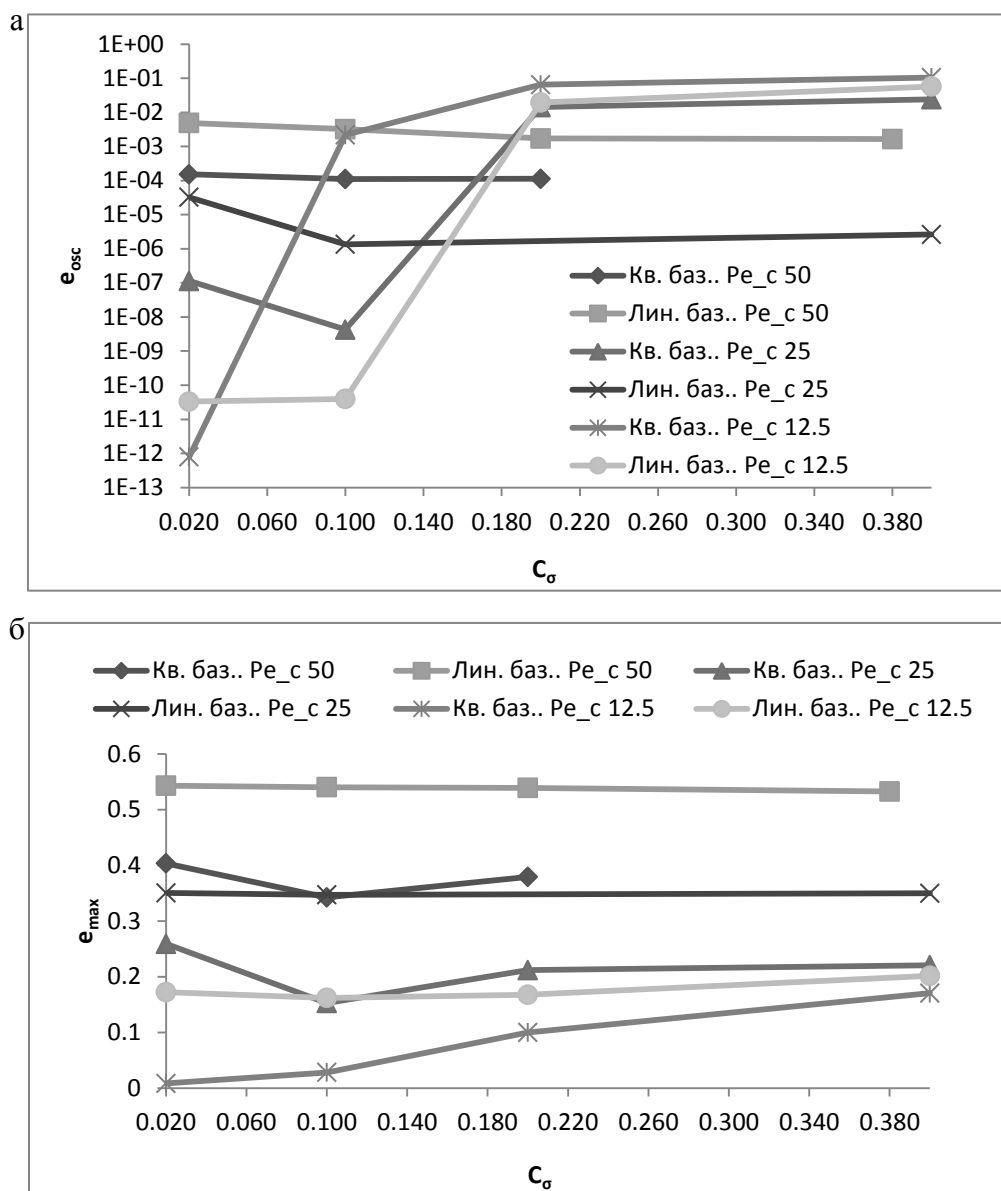


Рисунок 211.13 — Сравнение линейных и квадратичных базисных функций при использовании стабилизированного метода GLS: а) ошибка осцилляции решения e_{osc} ; б) ошибка определения высоты пика e_{max}

2.1.2 Исследование поперечной диффузии

Постановка задачи

Исследование процесса диффузионного перемешивания параллельных движущихся в однородном потоке жидкости чередующихся областей различной концентрации (рисунок 212.1а). Рассматривались четыре области для повышения влияния диффузионных процессов. Интерес представлял установившийся профиль концентрации.

Расчетная область

Расчетная область соответствовала используемой в предыдущем пункте: прямоугольный канал шириной 100 мкм и длиной от 500 до 2000 мкм, вытянутый вдоль оси X (рисунок 212.1а).

Решаемые уравнения

Поскольку рассматривалось стационарное распределение концентрации, то член с производной по времени из уравнения (115.5) был исключен.

Граничные условия

На выходе из канала граничное условие, как и в предыдущем пункте, соответствовало (115.7), т.е. условию доминирования механизма конвекции. Вход был разделён на четыре равных подобласти, на которых, чередуясь сверху вниз, были заданы условия постоянной концентрации 0 и 1 моль/м³, начиная с 1 моль/м³ (рисунок 212.1а). На остальных стенках канала было задано равенство потока концентрации нулю (115.6).

Начальные условия

В качестве начального условия по концентрации использовалось её равенство нулю.

Физические параметры

Скорость жидкости задавалась равномерной и постоянной вдоль канала и равной 50 – 200 мкм/с. Коэффициент диффузии был выбран равным 10^{-11} м²/с, соответствующим значениям для ДНК длиной в сотни пар оснований.

Параметры численного решения

Аналогично предыдущему пункту использовался прямой решатель СЛАУ для разреженных матриц PARDISO и схема класса BDF второго порядка для дискретизации по времени. В качестве схем дискретизации по пространству сравнивались стандартный метод Галёркина и стабилизированный метод GLS с дополнительным оператором, вводящим диффузию поперек потока.

Параметры сетки, шага времени и порядок базисных функций варьировались для получения оптимальных значений.

Параметры оптимизации

Точность решения оценивалась путём исследования сходимости решения при уменьшении размера элемента сетки. Чередование величин концентрации на входе в область моделирования приводит к появлению минимума и максимума в центрах областей с её нулевым и единичным значением (рисунок 212.1б), разница Δ между которыми говорит о степени смешивания. По этой разнице Δ на выходе из канала определялась точность решения. В качестве эталонного брался наиболее точный результат Δ_{max} из полученных в процессе исследования. При этом достигалась максимальная разница между экстремумами. Таким образом, использовалась доля e_{Δ} разницы между текущим Δ и наиболее точным результатом Δ_{max} , которая не должна превышать 1%:

$$e_{\Delta} = \frac{\Delta_{max} - \Delta}{\Delta_{max}} < 0,01 \quad (212.1)$$

Рекомендуемый метод должен обеспечивать достижения указанной точности с минимальным числом решаемых степеней свободы N_f .

Параметры моделирования представлены в таблице 212.1.

Таблица 212.1 — Параметры моделирования исследования точности решения конвективно-диффузионной задачи в условиях поперечной диффузии

Область моделирования	
Координатная система	Двумерная Декартова
Прямоугольный канал	Рисунок 212.1а
Длина канала	$l = 500 - 2000$ мкм
Ширина канала	$h = 100$ мкм
Решаемые уравнения	
Закон сохранения массы	$\mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c$

Граничные условия	
Отсутствие диффузии на выходе	$-\mathbf{n} \cdot D\nabla c = 0$
На входе $y \in [h/2; h/4]$ $(0; -h/4)$	$c = 1$
На входе $y \in (h/4; 0)$ $(-h/4; -h/2]$	$c = 0$
Равенство потока концентрации нулю на остальных стенках	$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{u}c - D\nabla c) = 0$
Начальные условия	
Нулевые	$c = 0$
Физические параметры	
Коэффициент диффузии, D	$10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$
Скорость несущей жидкости, \mathbf{u}	$u_x = 50 - 200 \text{ мкм/с}$ $u_y = 0$
Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стандартный Галеркина, стабилизированный GLS
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDISO
Сетка	
Варьировалась	0,5 – 50 мкм
Порядок базисных функций	
Линейные или квадратичные	
Параметры оптимизации	
Уменьшение разницы текущего Δ и его наиболее точного значения Δ_{max}	$e_\Delta = (\Delta_{max} - \Delta)/\Delta_{max} < 0,01$
Минимизация требуемой памяти	$\min(N_p)$

Результаты

Исходными параметрами были ширина канала 100 мкм и скорость жидкости 100 мкм/с. На рисунке 212.1 представлен результат расчета при размере сетки $\Delta x = 1$ мкм с квадратичными базисными функциями.

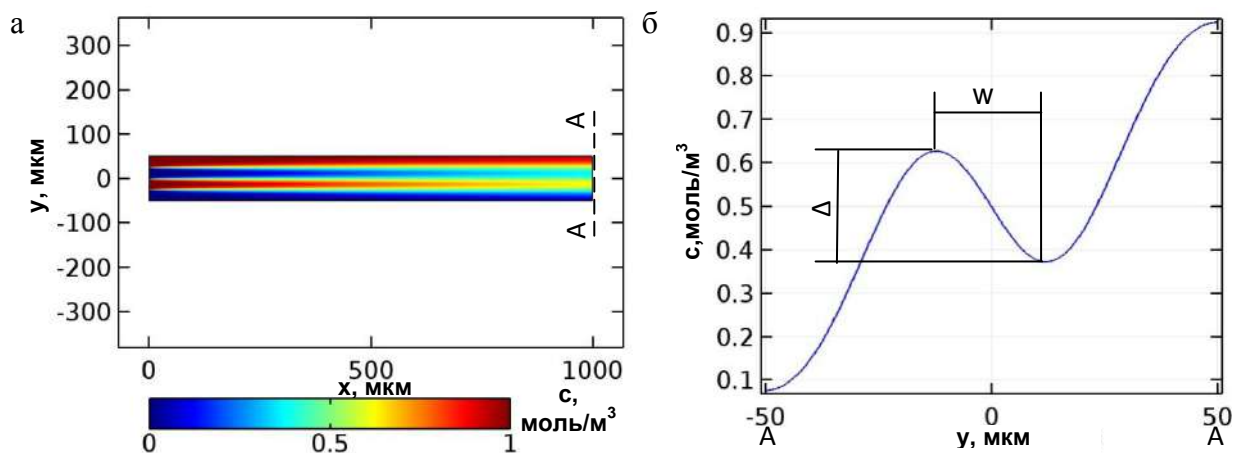


Рисунок 212.1 — а) Распределение концентрации c при размере элемента сетки $\Delta x = 1$ мкм с квадратичными базисными функциями; б) Профиль концентрации c на выходе из канала

На рисунке 212.2 представлены зависимости ошибки от количества решаемых степеней свободы. Как можно видеть, наилучшие результаты получаются стандартным методом. А при сравнении квадратичных и линейных базисных функций лучшие — квадратичные. В качестве значения Δ_{max} использовался результат, полученный при размере элементов $\Delta x = 0,5$ мкм и квадратичных базисных функциях. При 3460653 степенях свободы N_f он отличается от Δ , полученного при размере сетки $\Delta x = 1$ мкм, всего на 0,0079%.

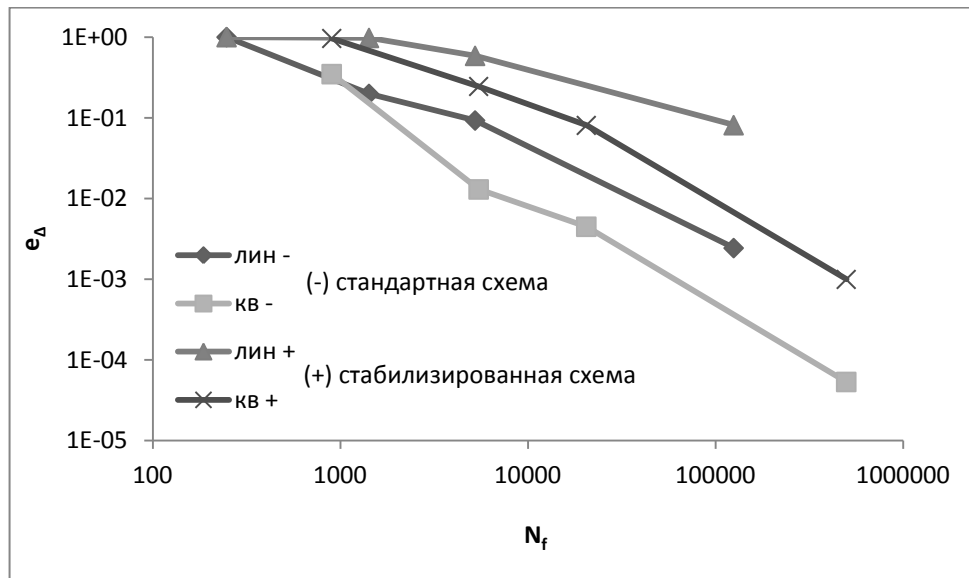


Рисунок 212.2 — Величина ошибки e_Δ в зависимости от количества решаемых степеней свободы N_f для различных базисных функций с использованием стандартного метода Галёркина (–) и стабилизированного метода (+)

На рисунке 212.3 представлено более подробное исследование для квадратичных базисных функций и стандартного метода Галёркина. Тут величина ошибки представлена в зависимости от количества элементов на ширину переходной зоны w . Стоит отметить локальное увеличение ошибки при $w/\Delta x$, равном 3 и 5. Это связано с тем, что положение экстремумов выпадает на середину элемента, что уменьшает точность. Поскольку, несмотря на это, 5 элементов на ширину переходной зоны w обеспечивают ошибку ниже порога в 1%, равную 0,4%, то именно это представляется рекомендуемым числом.

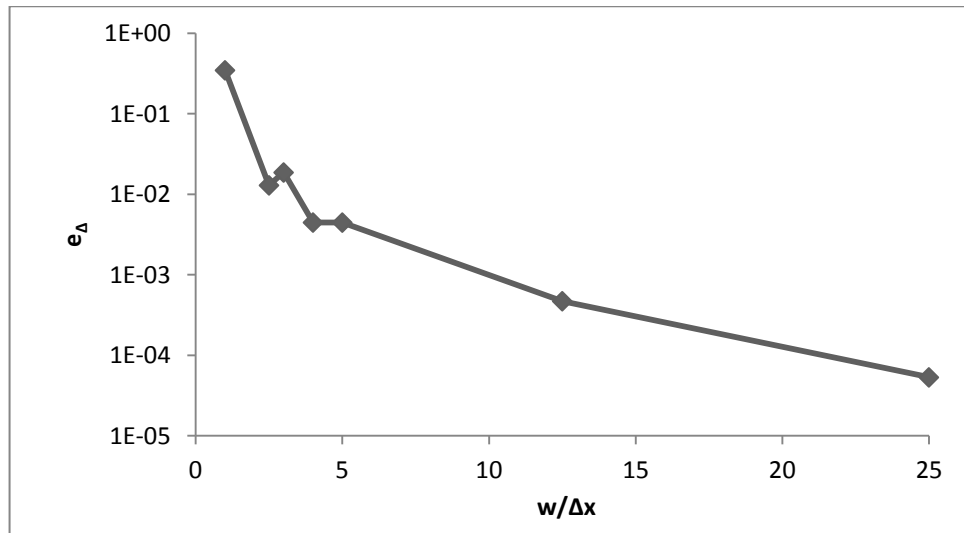


Рисунок 212.3 — Величина ошибки e_Δ для квадратичных базисных функций и стандартного метода Галёркина в зависимости от количества элементов на одну переходную зону $w/\Delta x$

Для исследования влияния сеточного числа Пекле Pe_c на точность решения были получены зависимости разницы величин концентраций между экстремумами Δ от количества элементов на переходную зону $w/\Delta x$ для в два раза больших и в два раза меньших значений Pe_c по сравнению с базовыми (рисунок 212.4). Для этого в первом случае скорость потока и длина канала была увеличена в 2 раза до 200 мкм/с и 2000 мкм. Во втором случае скорость равнялась 50 мкм/с, а длина канала — 500 мкм. Из зависимостей следует, что число Pe_c не оказывает значительного влияния на результаты. Так при изменении Pe_c в 4 раза результаты для $w/\Delta x = 25$ изменились только на 0,15%.

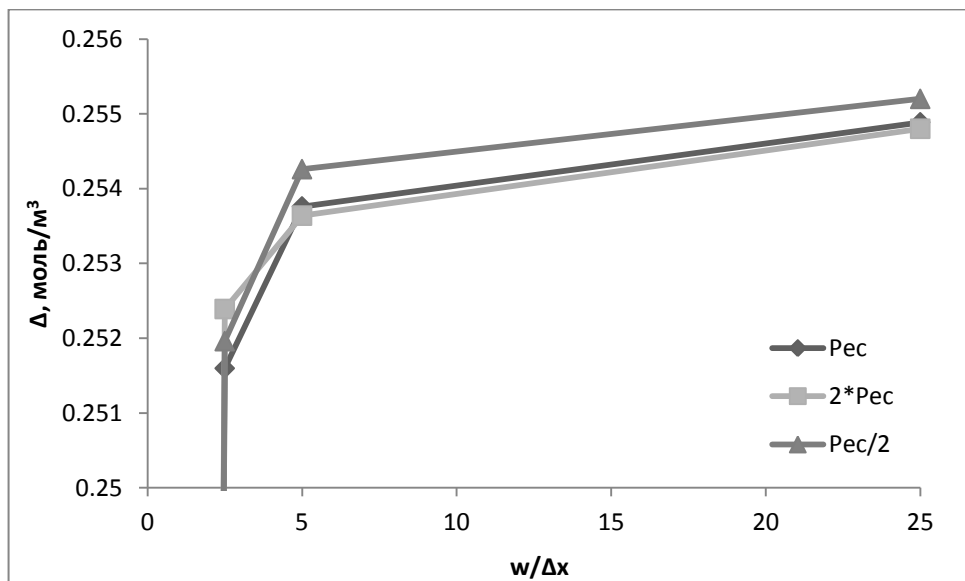


Рисунок 212.4 — Разница между величинами минимума и максимума концентрации Δ для квадратичных базисных функций и стандартного метода Галёркина в зависимости от количества элементов на одну переходную зону $w/\Delta x$

Выводы

Изучение влияния на точность решения конвективно-диффузионных задач с сонаправленным направлением диффузионного и конвективного массопереноса линейных и квадратичных базисных функций, стандартного и стабилизированного метода Галёркина при значениях сеточного числа Пекле порядка десятков единиц показало, что стабилизированный метод GLS позволяет устранить ошибку, связанную с возникновением нефизических осцилляций, при больших размерах сетки и шагах времени по сравнению со стандартным методом Галеркина. Однако возрастает ошибка определения высоты пика, вызванная усилением диффузии, устранение которой требует большего количества ресурсов. При использовании стандартного метода Галёркина оба типа ошибок связаны между собой, и при достижении приемлемого значения по одной, также достигается приемлемое значение по другой. Определено, что линейные и квадратичные базисные функции сопоставимы по величине вызываемой ошибки осцилляции решения при одинаковом количестве степеней свободы, но квадратичные лучше устраняют ошибки определения высоты пика.

При изучении влияния размера сетки и шага времени на качество получаемых результатов установлено, что зависимость численной ошибки осцилляции решения от шага времени при постоянном размере сетки и использовании стандартного метода Галёркина имеет сигмовидную форму, минимальное значение которой определяется сеточным числом Пекле и отношением размера сетки к ширине переходной области концентрации. Положение зоны перехода определяется видоизмененными числом Куранта C_σ (211.4) и сеточным числом Пекле Pe_σ (211.5), где вместо размера сетки используется среднее квадратичное отклонение, характеризующее ширину области изменения концентрации. Максимальный шаг времени, при котором сохраняется минимальное значение ошибки, должен обеспечивать число C_σ в окрестностях значения 0,08.

Рекомендуемый размер сетки зависит от применяемых физических параметров и может быть найден из рисунка 211.11 для линейных базисных функций с учетом того, что для квадратичных достаточен в 2 раза больший размер элементов.

Исследование точности решения задач с поперечным направлением диффузионного потока относительно конвективного подтвердило основные выводы, сделанные в условиях сонаправленного потока: наиболее точные результаты с наименьшими затратами расчетных ресурсов позволяет получить использование стандартного метода Галёркина с квадратичными базисными функциями. При этом для обеспечения величины ошибки менее 1% на переходную зону должно приходиться 5 и более элементов сетки.

Следует отметить, что если ошибки решения затрагивают не интересующую нас область или к требуемому времени они сглаживаются, достигая приемлемых значений, то можно снизить требования к точности.

2.2 Исследование электрофоретического ввода пробы

2.2.1 Моделирование электрофоретического ввода пробы

Постановка задачи

Для определения условий уменьшения значения дисперсии вводящейся пробки пробы, рассмотрена электрокинетическая загрузка пробы в область инжектора микрофлюидного чипа и её дальнейший ввод в сепарационный канал при различных геометриях инжектора и потенциалах, что позволит улучшить разрешение анализа. Моделирование стадии загрузки проводилось в стационарном режиме, т. е. рассматривалось установившееся распределение концентрации. Затем для каждого варианта загрузки моделировалось изменение концентрационного профиля во времени при вводе пробы в сепарационный канал.

Расчетная область

Рассматривалась двумерная модель, так как предполагалось, что зависимые переменные не имеют значительных градиентов по вертикальному направлению (пункт 1.3.1). Исследовалась универсальная геометрия микрофлюидного чипа, представленная в пункте 1.3.1, с использованием которой возможно проводить загрузку пробы по схемам простой крест, Z-ввода и П-ввода. Поэтому при моделировании использовались 2 типа областей, представленные на рисунке 221.1а и б. При загрузке пробы в инжектор интерес представляет только часть геометрии у пересечения каналов. При исследовании ввода пробы для получения информации об изменении формы зоны анализа с течением времени область сепарационного канала была удлинена. На рисунке 221.1 пронумерованы также границы каналов, к которым прикладывались потенциалы. Для схемы простой крест (рисунок 221.а) ширина каналов варьировалась от 12,5 до 50 мкм. При моделировании по схемам Z- и П-ввода (рисунок 221.б) рассматривались ширины каналов равные 50 и 20 мкм. Углы, образованные пересечениями каналов, были сглажены для устранения сингулярности решения (пункт 1.2.3).

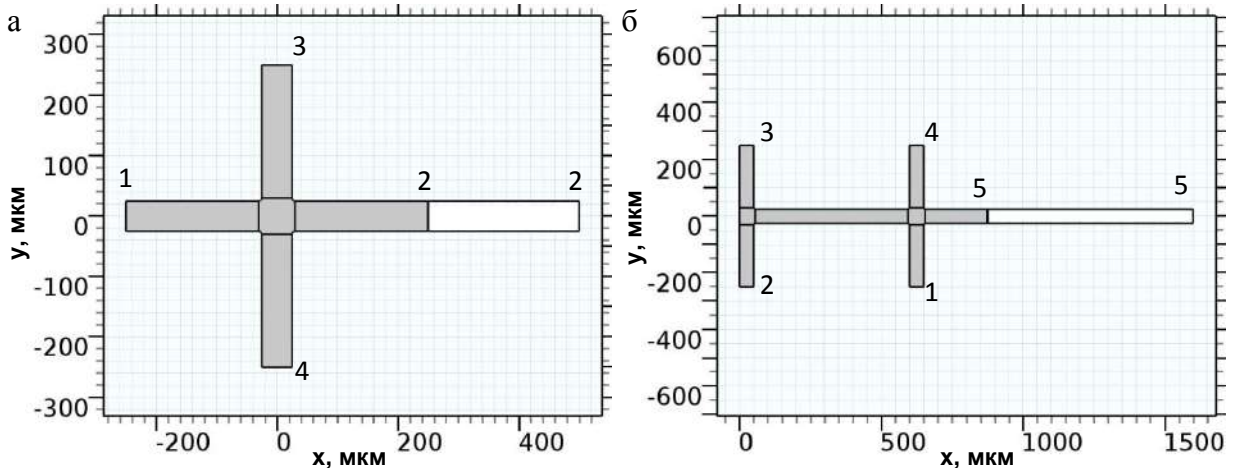


Рисунок 221.1 — Области моделирования: а) простой крест; б) Z- и II-ввод. Серым выделена область, рассматриваемая при загрузке пробы. Белая часть добавляется при исследовании ввода пробы в сепарационный канал

Решаемые уравнения

Учитывая представленную в пунктах 1.1.6 и 1.3.1 информацию, при описании движения пробы раздельное рассмотрение электрофоретического и электроосмотического потока было заменено единой электрокинетической подвижностью.

Таким образом, использовался следующий набор уравнений, описывающих рассматриваемую систему:

- электрическое поле рассчитывалось исходя из закона Гаусса (116.1);
- движение ананта описывалось с помощью уравнения сохранения массы, учитывающего диффузионный и электрокинетический перенос (116.8).

Граничные условия

На границе 3 для схемы простой крест (рисунок 221.1а) и 1 для схем Z- и II-ввода (рисунок 221.1б) устанавливалось условие постоянной концентрации, равной 1 моль/м^3 , что соответствует границе с резервуаром, содержащим пробу. Применение такого подхода (постоянной концентрации) возможно, так как объём резервуара много больше объёма микроканалов, и загрузка не влияет на концентрацию ананта в самом резервуаре. На остальных выходах задавалось отсутствие диффузии (115.7), а на стенках каналов ставилось условие равенства 0 потока концентрации (115.6).

Управление пробой при моделировании осуществлялось заданием на границах каналов, пронумерованных на рисунке 221.1, соответствующих значений потенциалов, представленных в таблицах 221.1 и 221.2.

В процессе моделирования различались основные загрузочные потенциалы и потенциалы ввода и запирающие потенциалы, регулирующие проникновение пробы в каналы, перпендикулярные главному направлению движения аналита. Разность основных потенциалов подбирались таким образом, чтобы напряженность электрического поля для ввода и загрузки соответствовала 150 В/см — рекомендуемому значению, определенному в [195]. Один из пары потенциалов равнялся 0, второй имел отрицательное значение. Таким образом, проба ДНК, обладающая отрицательной электрокинетической подвижностью, движется от минуса к нулю.

Таблица 221.1 — Диапазоны значений потенциалов при загрузке пробы в инжекторе микрофлюидного чипа

Схема ввода		Простой крест	Z-ввод	П-ввод
Потенциалы (рисунок 221.1)	φ_{L1}	$0,525\varphi_L - \varphi_L$	$\varphi_L = -16,5 \text{ В}$	$\varphi_L = -16,5 \text{ В}$
	φ_{L2}	$0,525\varphi_L - \varphi_L$	$0,25\varphi_L - 0,5\varphi_L$	0
	φ_{L3}	$\varphi_L = -7,5 \text{ В}$	0	$0,25\varphi_L - 0,5\varphi_L$
	φ_{L4}	0	$0,8\varphi_L - \varphi_L$	$0,8\varphi_L - \varphi_L$
	φ_{L5}	—	$0,8\varphi_L - \varphi_L$	$0,8\varphi_L - \varphi_L$

Таблица 221.2 — Диапазоны значений потенциалов при вводе пробы в сепарационный канал микрофлюидного чипа

Схема ввода		Простой крест	Z-ввод	П-ввод
Потенциалы (рисунок 221.1)	φ_{I1}	$\varphi_I = -11,25 \text{ В}$	$0,275\varphi_I - 0,55\varphi_I$	$0,275\varphi_I - 0,55\varphi_I$
	φ_{I2}	0	$\varphi_I = -27,5 \text{ В}$	$0,425\varphi_I - 0,85\varphi_I$
	φ_{I3}	$0,33\varphi_I - 0,66\varphi_I$	$0,425\varphi_I - 0,85\varphi_I$	$\varphi_I = -27,5 \text{ В}$
	φ_{I4}	$0,33\varphi_I - 0,66\varphi_I$	$0,275\varphi_I - 0,55\varphi_I$	$0,275\varphi_I - 0,55\varphi_I$
	φ_{I5}	—	0	0

Для схемы простой крест основные потенциалы загрузки прикладывались к границам №3 и №4. С учетом расстояний требуемая напряженность поля обеспечивалась разность потенциалов составляла 7,5 В. Таким образом, потенциал φ_{L4} равнялся 0, а φ_{L3} $-7,5 \text{ В}$. Для Z- и П-ввода применялась разность потенциалов 16,5 В, при этом потенциал, равный $-16,5 \text{ В}$, прикладывался к границе №1, нулевой для Z-ввода задавался на границе №3, а для П-ввода — на границе №2.

Основные потенциалы ввода для схемы простой крест прикладывались к границам №1 и №2 и были из-за большего по сравнению с загрузкой расстояния соответственно равны $-11,25 \text{ В}$ и 0. Для Z- и П-ввода нулевой потенциал при вводе был на границе №5, а значение потенциала равное $-27,5 \text{ В}$ для Z-ввода присваивалось границе №2, для П-ввода — границе №3.

Относительно основных потенциалов загрузки и ввода задавались значения запирающих потенциалов, принимающих значения от нейтральных, равных потенциалу в перекрестии, до превышающих их поджимающих потенциалов загрузки и пониженных потенциалов ввода.

На стенках каналов ставилось условие отсутствия заряда, т. е. равенство 0 нормальной составляющей напряженности электрического поля (116.4).

Начальные условия

При моделировании загрузки использовались нулевые начальные условия. Для дальнейшего ввода пробы в качестве начальных условий использовалось распределение концентрации c_L , полученное на предыдущем этапе загрузки.

Физические параметры

В качестве компонента пробы рассматривался фрагмент ДНК длиной 100 пар оснований (30-35 нм) с коэффициентом диффузии, равным $1,53 \cdot 10^{-11}$ м²/с, и электрокинетической подвижностью $-1,01 \cdot 10^{-8}$ м²/В·с [195].

Параметры численного решения

Использовался прямой решатель СЛАУ для разреженных матриц PARDISO. В качестве схемы дискретизации временного шага использовался неявный метод класса BDF второго порядка. Параметры сетки, шага времени и порядок базисных функций выбирались с учетом исследования путей достижения точности решения, представленного в пункте 2.1. Так применялись квадратичные базисные функции и стандартный метод Галёркина для дискретизации по пространству. Для определения шага времени и размера элемента сетки необходимо предварительно оценить скорость движения пробы и размер переходных зон концентрации, чтобы вычислить значения сеточного числа Пекле Pe_c (123.1), отношения размера элемента к среднему квадратичному отклонению переходной зоны $\Delta x/\sigma_{tr}$, числа Куранта относительно этого среднего квадратичного отклонения C_σ (211.4).

При загрузке пробы в месте пересечения каналов формируется область единичной концентрации, которая постепенно спадает до 0 в сепарационном канале. Величина этого перехода заранее неизвестна. При этом в силу свойств конечных методов ширина перехода не может быть меньше размера сетки. Минимизируя возможное влияние неточности расчета границ, размер сетки в области пересечения каналов на стадии загрузки был выбран равным одной сотой ширины канала с постепенным её увеличением до одной пятой в самих каналах.

При вводе пробы в сепарационный канал выбор расчетных параметров основывался на результатах, полученных при загрузке пробы в область инжектора микрофлюидного чипа. Величина σ_{tr} определялась как одна шестая ширины перехода концентрации между уровнями

концентрации 0,9986 и 0,0014 моль/м³. Характерная величина скорости с учетом напряженности 150 В/см и электрокинетической подвижности $-1,01 \cdot 10^{-8}$ м²/В·с составляет 151,5 мкм/с. Опираясь на эти данные, по зависимости, представленной на рисунке 211.11, можно найти рекомендуемый размер сетки в сепарационном канале. При этом сверху он был ограничен одной пятой ширины канала для обеспечения минимально допустимого количества элементов на ширину зоны концентрации в условиях поперечной диффузии (пункт 2.1.2). Учитывая значение Pe_σ (211.5) и используя рисунок 211.9, по выражению для C_σ можно подобрать значение шага времени.

Параметры оптимизации

Основное влияние на разрешающую способность электрофоретического анализа оказывает дисперсия пробы σ^2 . Поэтому в качестве основного оптимизируемого параметра выступала дисперсия введенной пробки пробы. Величина дисперсия вычислялась через 2 секунды после начала ввода в сепарационный канал в условиях загрузки по схеме простой крест и через 6 секунд для Z- и П-ввода. Эти времена достаточно малы, чтобы охарактеризовать начальное состояние пробки пробы, и в тоже время достаточно большие, чтобы учесть влияние условий ввода.

Дисперсия σ^2 рассчитывалась методом моментов [196] по аналогии с теорией вероятности. Сначала находились интегрированием следующие начальные моменты: общее количество вещества (221.1), центр тяжести (221.2), начальный момент второго порядка (221.3):

$$v_0 = c_0 = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} c(x) dx \quad (221.1)$$

$$v_1 = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} xc(x) dx \quad (221.2)$$

$$v_2 = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} x^2 c(x) dx \quad (221.3)$$

где x — маршевая координата, взятая по центру сепарационного канала, м.

Используя связь центральных моментов с начальными, находили дисперсию:

$$\sigma^2 = \frac{v_2}{v_0} - \left(\frac{v_1}{v_0} \right)^2 \quad (221.4)$$

Кроме того на качество анализа влияет количество введенного образца. Для оценки количества введенной пробки Q_c брался интеграл концентрации по всему сепарационному каналу:

$$Q_c = \iint c dx dy. \quad (221.5)$$

Параметры моделирования представлены в таблице 221.3.

Таблица 221.3 — Параметры моделирования электрофоретического ввода пробы

Область моделирования	
Координатная система	Двумерная Декартова
Схема простой крест	Рисунок 221.1а
Схемы П- и Z-ввода	Рисунок 221.1б
Ширина канала, h	12,5 – 50 мкм
Решаемые уравнения	
Для нахождения потенциала	
Определение потенциала	$\mathbf{E} = -\nabla V$
Закон Гаусса	$\nabla \mathbf{E} = \frac{\rho_{el}}{\epsilon \epsilon_0}$
Для нахождения концентрации	
Закон сохранения массы	$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c + \mu_{ek} \nabla (c \nabla V)$
Граничные условия	
По потенциалу	
На окончаниях каналов	Таблица 221.1–2
На стенках	$\mathbf{n} \cdot \mathbf{E} = 0$
По концентрации	
На входе	$c = 1$
На выходах	$-\mathbf{n} \cdot D \nabla c = 0$
На стенках	$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{u}c - D \nabla c) = 0$
Начальные условия	
Загрузка	
Нулевые	$c = 0, V = 0$
Ввод	
По концентрации	
Данные полученные при загрузке	$c = c_L$
По потенциалу	
Нулевые	$V = 0$
Физические параметры	
Коэффициент диффузии, D	$1,53 \cdot 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$
Электрокинетическая подвижность, μ_{ek}	$-1,01 \cdot 10^{-8} \text{ м}^2/\text{В} \cdot \text{с}$
Параметры решения	
Сетка	
Загрузка	
Пересечение каналов	$h/100$
Каналы	$h/5$
Ввод	
В области ввода	В соответствии с рекомендациями пункта 2.1
В остальных областях	$h/5$
Шаг времени	
из рекомендаций пункта 2.1	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDISO
Параметры оптимизации	
Минимизация дисперсии пробы	$\min(\sigma^2)$

Исследование схемы простой «крест»

При исследовании схемы простой крест вычисления проводились для ширин каналов h : 12,5, 25 и 50 мкм. Запирающие потенциалы при загрузке пробы в инжектор были равны $0,525\varphi_L$, $0,75\varphi_L$ и φ_L , а при вводе пробы в сепарационный канал: $0,66\varphi_L$, $0,5\varphi_L$, $0,33\varphi_L$.

По результатам загрузки установлены ширины зоны спада концентрации и связанные с ними средние квадратичные отклонения σ_{tr} , которые представлены в таблице 221.4. При этом размер сетки Δx в перекрестии каналов меньше минимального σ_{tr} по крайней мере в 5 раз, а значит не может внести ошибки в расчёты, исходя из выводов пункта 2.1.2, по которым рекомендуемый размер сетки при поперечном характере диффузии должен быть порядка σ_{tr} .

В той же таблице указаны вычисленные относительно σ_{tr} с учетом скорости ввода пробы в сепарационный канал, равной 151,5 мкм/с, модифицированные числа Куранта C_σ и сеточные числа Пекле Pe_σ , а также выбранные шаги времени Δt . Для Pe_σ менее 25 можно выбрать шаг времени, обеспечивающий C_σ порядка 0,1 и больше. Для $Pe_\sigma \sim 50$ значения C_σ уже ограничиваются сверху значением 0,09 (рисунок 211.9).

Таблица 221.4 — Определение размера сетки и шага времени для схемы простой крест

h , мкм	φ_{L1} и φ_{L2} , В	σ_{tr} , мкм	Pe_σ	Δt , с	C_σ	Δx , мкм
50	φ_L (поджигающие)	2,4	12,3	0,002	0,125	4
	$0,75\varphi_L$ (средние)	2,9	14,7	0,002	0,104	4,5
	$0,525\varphi_L$ (нейтральные)	8,9	44,8	0,005	0,085	7
25	φ_L (поджигающие)	1,8	9	0,0015	0,127	3
	$0,75\varphi_L$ (средние)	2,1	10,7	0,0015	0,107	3,5
	$0,525\varphi_L$ (нейтральные)	6,6	33,6	0,004	0,09	5 (6,4)
12,5	φ_L (поджигающие)	1,3	6,5	0,001	0,118	2,4
	$0,75\varphi_L$ (средние)	1,5	7,8	0,0012	0,118	2,5 (2,7)
	$0,525\varphi_L$ (нейтральные)	5,4	27,4	0,0035	0,098	2,5 (6,1)

Также в таблице 221.4 указаны выбранные размеры сетки Δx с учетом рисунка 211.11. Однако её размер для точного описания поперечного массопереноса ограничен сверху одной пятой ширины канала. В скобках указаны значения, полученные путем оценки на основе пункта 2.1.

Правильность выбранных параметров решения подтвердилась на примере схемы простой крест, ширины каналов $h = 50$ мкм и пониженных запирающих потенциалов ввода. Так

максимальное значение концентрации при расчете составило $1,0001 \text{ моль/м}^3$, а минимальное $-4,1 \cdot 10^{-4} \text{ моль/м}^3$, которое к 2 с увеличивается до $-3,7 \cdot 10^{-7}$. Кроме того, наблюдается отсутствие искусственных осцилляций концентрации на её профилях (рисунки 221.2–5).

Расчитанные значения величины дисперсии и количества вещества в сепарационном канале к 2 с с момента начала ввода по схеме простой крест для ширины каналов $h = 50 \text{ мкм}$ представлены в таблице 221.5, а профили концентрации на рисунках 221.2 и 3. Данные моделирования показали, что количество инжектируемого при загрузке вещества и форма пробки очень чувствительны к изменению запирающих потенциалов. Так увеличение по модулю запирающих потенциалов загрузки в полтора раза с $0,525\varphi_L$ до $0,75\varphi_L$ приводит к уменьшению количества вещества в перекрестии каналов в 2 раза, а увеличение до φ_L — в 3 раза. Во время последующего ввода пробы в сепарационный канал варьирование запирающих потенциалов от нейтрального значения, соответствующего потенциалу в перекрестии каналов, до пониженного потенциала $0,33\varphi_I$ уменьшает количество введенной пробы от 1,7 до 2,2 раз в зависимости от режима загрузки, что связано, с одной стороны, с проникновением излишков

Таблица 221.5 — Параметры пробки пробы для различных режимов ввода по схеме простой крест при ширине каналов $h = 50 \text{ мкм}$

φ_{L1} и φ_{L2} , В	φ_{I3} и φ_{I4} , В	$\sigma^2 \cdot 10^{10}$, м ²	$Q_c \cdot 10^9$, моль/м	Примечание
0,525 φ_L (нейтральные)	0,66 φ_I (нейтральные)	22,4	9,25	Рисунок 221.2б, г
	0,5 φ_I (средние)	15,3	6,82	
	0,33 φ_I (пониженные)	10,8	5,41	Рисунок 221.2в, д
0,75 φ_L (средние)	0,66 φ_I (нейтральные)	6,74	5,46	
	0,5 φ_I (средние)	4,51	3,69	
	0,33 φ_I (пониженные)	3,10	2,77	
φ_L (поджимающие)	0,66 φ_I (нейтральные)	3,52	3,88	Рисунок 221.3б, г
	0,5 φ_I (средние)	2,30	2,48	
	0,33 φ_I (пониженные)	1,60	1,78	Рисунок 221.3в, д

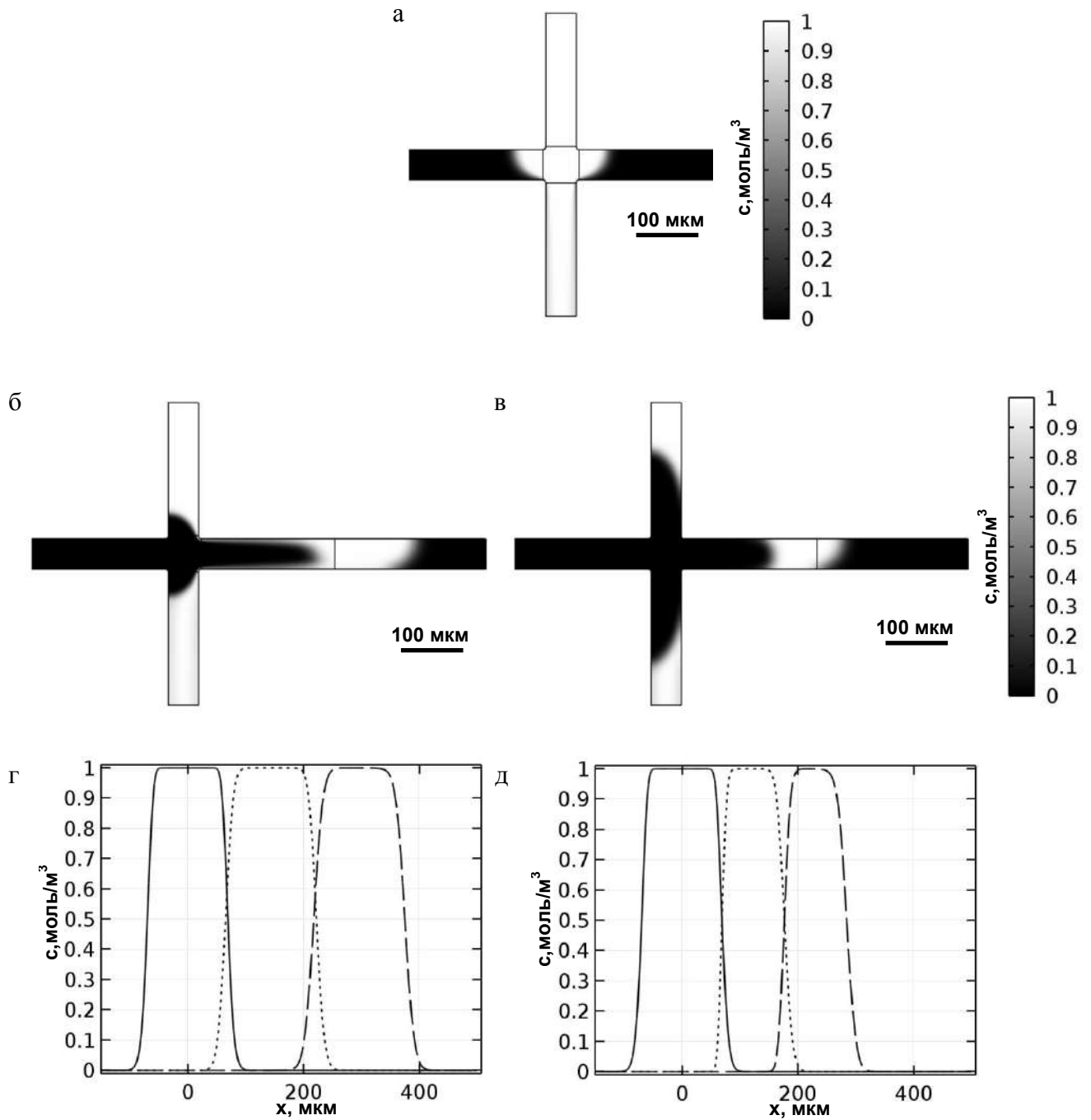


Рисунок 221.2 — Распределение концентрационных профилей при загрузке и вводе пробы по схеме простой крест при ширине каналов $h = 50$ мкм: а) после загрузки с нейтральными запирающими потенциалами, равными $0,525\varphi_L$; б) через 2 секунды при вводе пробы в сепарационный канал при нейтральных запирающих потенциалах ввода, в) при пониженных; г) концентрационные профили по оси сепарационного канала в моменты времени 0 (—), 1 (···), 2 (---) секунды при нейтральных запирающих потенциалах ввода, д) при пониженных

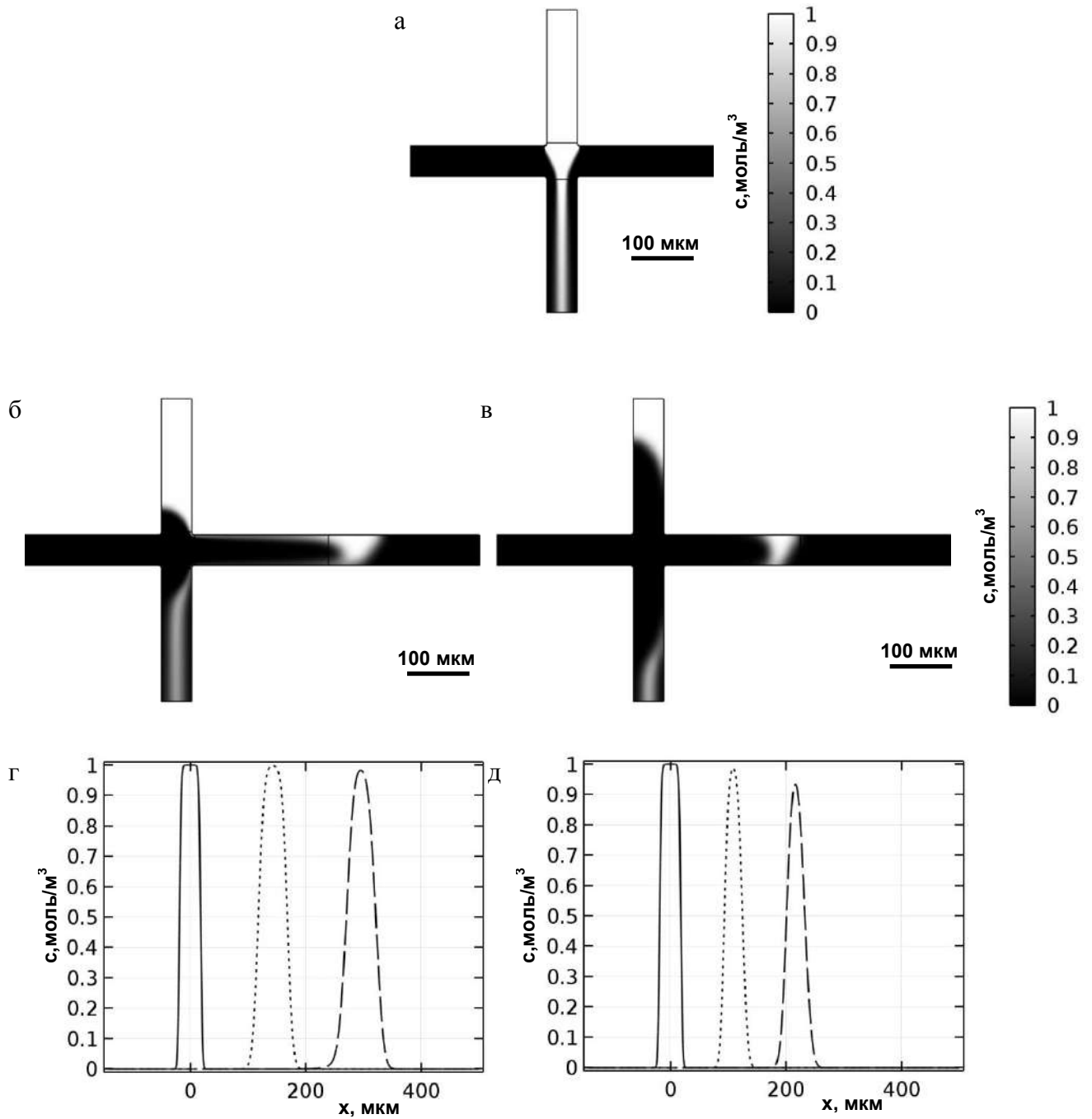


Рисунок 221.3 — Распределение концентрационных профилей при загрузке и вводе пробы по схеме простой крест при ширине каналов $h = 50$ мкм: а) после загрузки с повышенными запирающими потенциалами, равными φ_L ; б) через 2 секунды при вводе пробы в сепарационный канал при нейтральных запирающих потенциалах ввода, в) при пониженных; г) концентрационные профили по оси сепарационного канала в моменты времени 0 (—), 1 (···), 2 (---) секунды при нейтральных запирающих потенциалах ввода, д) при пониженных

пробы из боковых каналов при использовании нейтральных запирающих потенциалов ввода и всасыванием её при пониженных потенциалах. Таким образом, варьированием потенциалов была получена разница в 5,2 раза между самым большим и самым малым количеством введенной пробы. Величина дисперсии изменяется схожим образом, однако она более чувствительна к изменению потенциалов и максимальная разница между результатами достигает 14 раз.

Более узкие каналы (таблицы 221.6, 7) приводят к вводу меньшего количества пробы и при использовании пониженных запирающих потенциалов ввода позволяют минимизировать дисперсию пробки пробы (рисунки 221.4в, д и 221.5в, д). Однако проникновение вещества из боковых каналов при приложении нейтральных запирающих потенциалов ввода (рисунки 221.4б, г и 221.5б, г) оказывает большее влияние величину дисперсии. Так она превышает аналогичные значения для $h = 50$ мкм в условиях использования повышенных запирающих потенциалов загрузки и $h = 25$ мкм, а также в условиях всех вариантов загрузки при $h = 12,5$ мкм, возрастая до 40 раз по сравнению с пониженными потенциалами ввода. При этом количество вещества в сепарационном канале изменяется не столь значительно и возрастает в 2 – 3 раза по сравнению с пониженными потенциалами ввода. Таким образом, наименьшая величина дисперсии при вводе пробы по схеме простой крест была достигнута при использовании каналов шириной $h = 12,5$ мкм и повышенных потенциалов загрузки, равных φ_L , и пониженных потенциалов ввода $0,33\varphi_I$, обеспечивающих в 2 раза меньшую дисперсию, чем при ширине $h = 50$ мкм и тех же потенциалах.

Таблица 221.6 — Параметры пробки пробы для различных режимов ввода по схеме простой крест при ширине каналов $h = 12,5$ мкм

φ_{L1} и φ_{L2} , В	φ_{I3} и φ_{I4} , В	$\sigma^2 \cdot 10^{10}$, м ²	$Q_c \cdot 10^9$, моль/м	Примечание
0,525 φ_L (нейтральные)	0,66 φ_I (нейтральные)	27,4	0,73	Рисунок 221.4б, г
	0,5 φ_I (средние)	2,51	0,46	
	0,33 φ_I (пониженные)	1,56	0,37	Рисунок 221.4в, д
0,75 φ_L (средние)	0,66 φ_I (нейтральные)	31,4	0,44	
	0,5 φ_I (средние)	1,66	0,24	
	0,33 φ_I (пониженные)	0,87	0,18	
φ_L (поджимающие)	0,66 φ_I (нейтральные)	33,6	0,33	Рисунок 221.5б, г
	0,5 φ_I (средние)	1,59	0,16	
	0,33 φ_I (пониженные)	0,78	0,12	Рисунок 221.5в, д

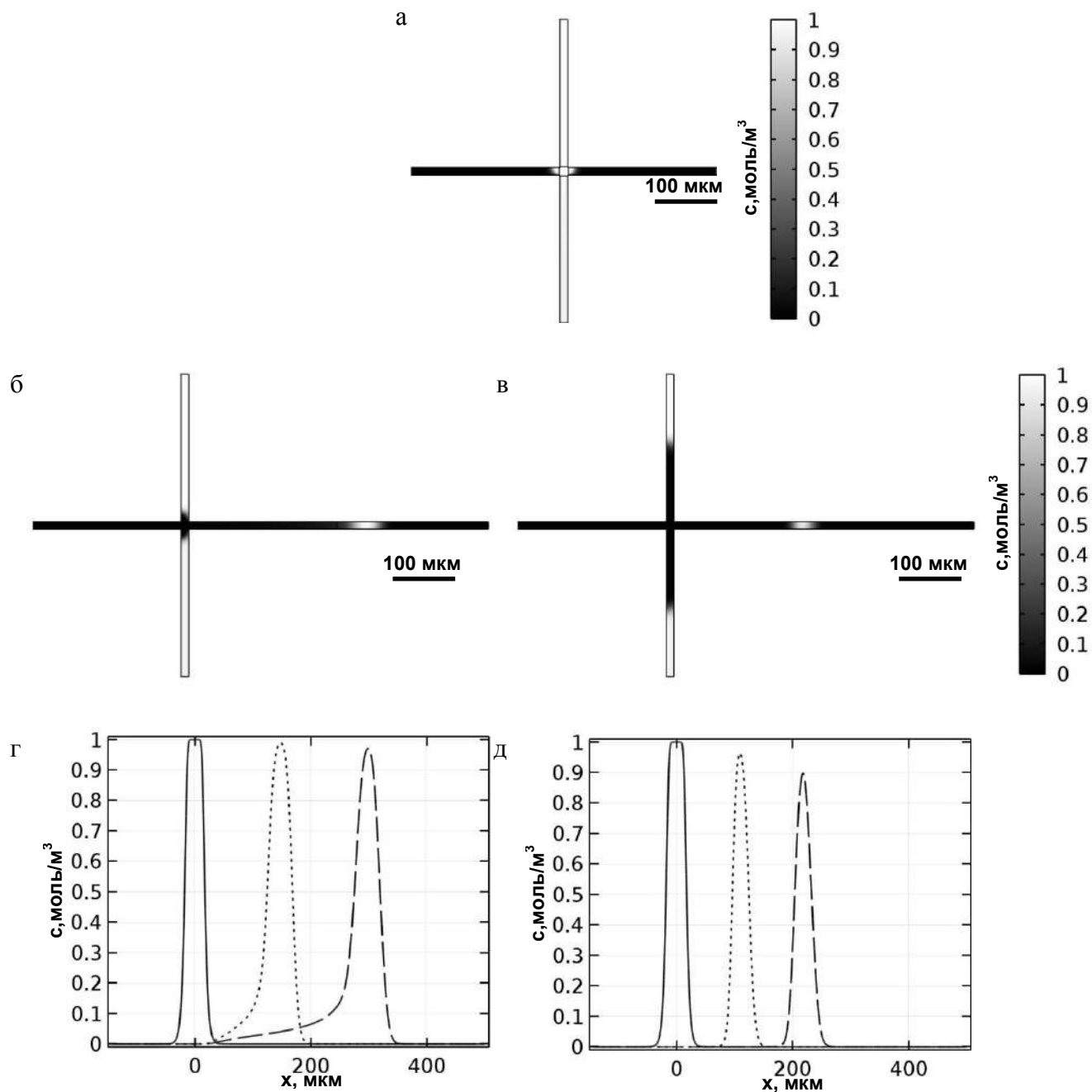


Рисунок 221.4 — Распределение концентрационных профилей при загрузке и вводе пробы по схеме простой крест при ширине каналов $h = 12,5$ мкм: а) после загрузке с нейтральными запирающими потенциалами равными $0,525\varphi_L$; б) через 2 секунды при вводе пробы в сепарационный канал при нейтральных запирающих потенциалах ввода, в) при пониженных; г) концентрационные профили по оси сепарационного канала в моменты времени 0 (—), 1 (···), 2 (---) секунды при нейтральных запирающих потенциалах ввода, д) при пониженных

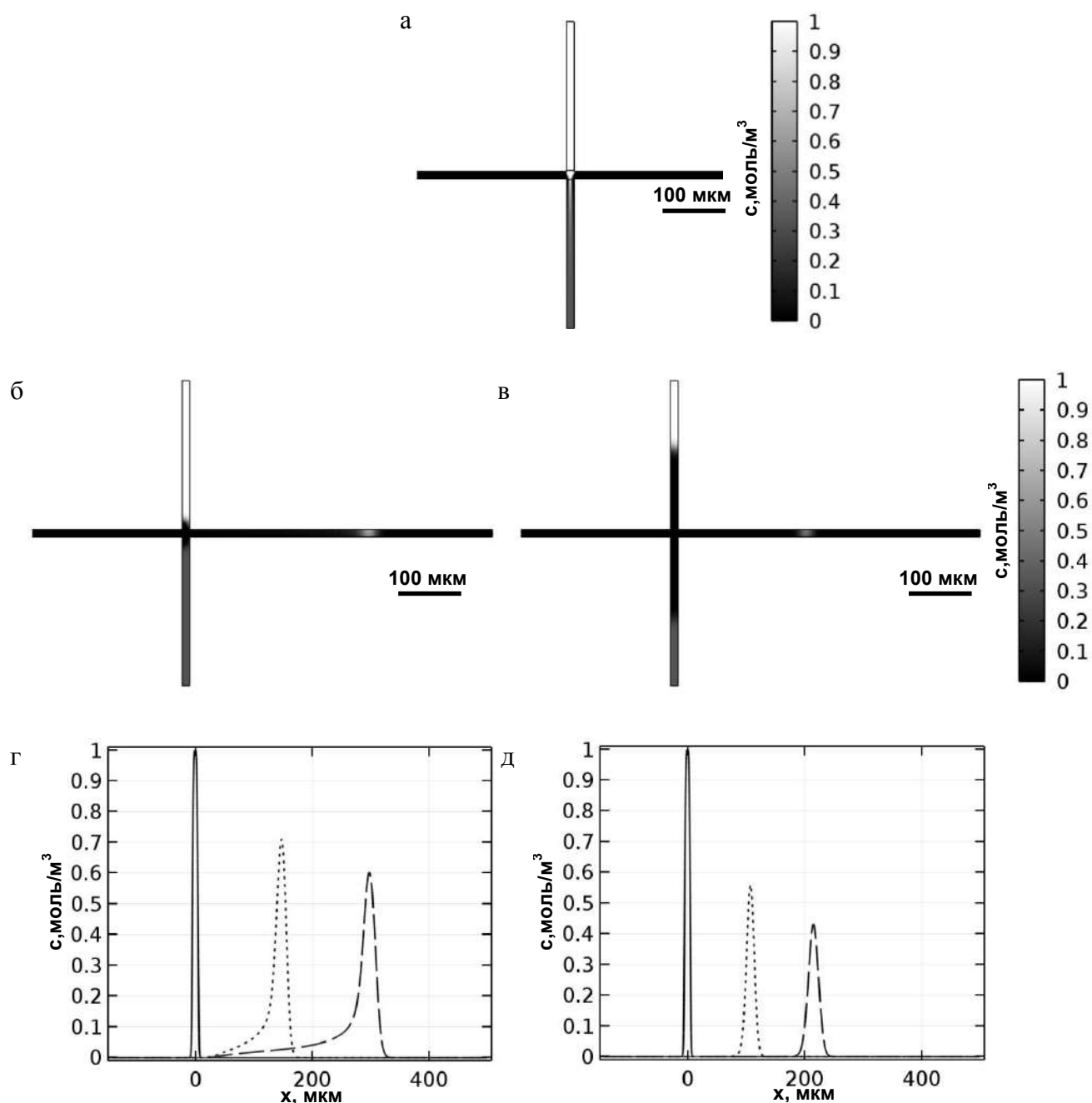


Рисунок 221.5 — Распределение концентрационных профилей при загрузке и вводе пробы по схеме простой крест при ширине каналов $h = 12,5$ мкм: а) после загрузки с повышенными запирающими потенциалами равными φ_L ; б) через 2 секунды при вводе пробы в сепарационный канал при нейтральных запирающих потенциалах ввода, в) при пониженных; г) концентрационные профили по оси сепарационного канала в моменты времени 0 (—), 1 (···), 2 (---) секунды при нейтральных запирающих потенциалах ввода, д) при пониженных

Таблица 221.7 — Параметры пробки пробы для различных режимов ввода по схеме простой крест при ширине каналов $h = 25$ мкм

φ_{L1} и φ_{L2} , В	φ_{I3} и φ_{I4} , В	$\sigma^2 \cdot 10^{10}$, м ²	$Q_c \cdot 10^9$, моль/м
0,525 φ_L (нейтральные)	0,66 φ_I (нейтральные)	13,4	2,59
	0,5 φ_I (средние)	5,69	1,76
	0,33 φ_I (пониженные)	3,64	1,40
0,75 φ_L (средние)	0,66 φ_I (нейтральные)	11,5	1,56
	0,5 φ_I (средние)	2,89	0,95
	0,33 φ_I (пониженные)	1,48	0,71
φ_L (поджимающие)	0,66 φ_I (нейтральные)	12,0	1,13
	0,5 φ_I (средние)	2,49	0,64
	0,33 φ_I (пониженные)	1,11	0,46

Исследование схем Z- и П-ввода

Размер сетки и шаг времени для моделирования загрузки и ввода пробы по схеме Z-ввода выбирались образом, аналогичным рассмотренному в пункте, посвященном схеме простой крест. Результаты представлены в таблице 221.8.

Таблица 221.8 — Определение размера сетки и шага времени для схемы Z-ввода

h , мкм	$\varphi_{L2}, \varphi_{L4} = \varphi_{L5}$ В	σ_{II} , мкм	Pe_σ	Δt , с	C_σ	Δx , мкм
50	0,5 φ_L, φ_L	2,2	10,9	0,0018	0,127	3,6
	0,375 $\varphi_L, 0,9\varphi_L$	2,8	14,2	0,002	0,108	4,5
	0,25 $\varphi_L, 0,8\varphi_L$	7,2	36,1	0,0045	0,095	6,6
20	0,5 φ_L, φ_L	1,2	5,9	0,001	0,129	2,2
	0,375 $\varphi_L, 0,9\varphi_L$	1,7	8,7	0,0012	0,106	3
	0,25 $\varphi_L, 0,8\varphi_L$	3,7	18,5	0,0025	0,103	5 (5,3)

Данные расчета дисперсии и количества введенной пробы к 6 секунде и изображения распределения концентрации для схемы Z-ввода представлены соответственно в таблице 221.9 и на рисунке 221.6. При загрузке пробы с повышенными запирающими потенциалами (рисунок 221.6б) количество вводимой пробы уменьшается в 3–4 раза. При этом дисперсия изменяется не столь значительно: в 1,25–1,4 раз. Применение пониженных запирающих потенциалов ввода (рисунок 221.6ж, з) уменьшает дисперсию пробки пробы в 4 раза, но

Таблица 221.9 — Параметры пробки пробы для различных режимов ввода по схеме Z-ввода при ширине каналов $h = 50$ мкм

$\varphi_{L2}, \varphi_{L4} = \varphi_{L5}, \text{ В}$	$\varphi_{I3}, \varphi_{I1} = \varphi_{I4}, \text{ В}$	$\sigma^2 \cdot 10^{10}, \text{ м}^2$	$Q_c \cdot 10^9, \text{ моль/м}$	Примечание
0,25 φ_L , 0,8 φ_L (нейтральные)	0,85 φ_I , 0,55 φ_I (нейтральные)	466	35,6	Рисунок 221.6в
	0,64 φ_I , 0,41 φ_I (средние)	236	26,1	Рисунок 221.6д
	0,425 φ_I , 0,275 φ_I (пониженные)	119	18,6	Рисунок 221.6ж
0,375 φ_L , 0,9 φ_L (средние)	0,85 φ_I , 0,55 φ_I (нейтральные)	395	22,4	
	0,64 φ_I , 0,41 φ_I (средние)	201	16,5	
	0,425 φ_I , 0,275 φ_I (пониженные)	97,9	11,9	
0,5 φ_L , φ_L (поджимающие)	0,85 φ_I , 0,55 φ_I (нейтральные)	378	12,9	Рисунок 221.6г
	0,64 φ_I , 0,41 φ_I (средние)	191	8,13	Рисунок 221.6е
	0,425 φ_I , 0,275 φ_I (пониженные)	86,8	4,78	Рисунок 221.6з

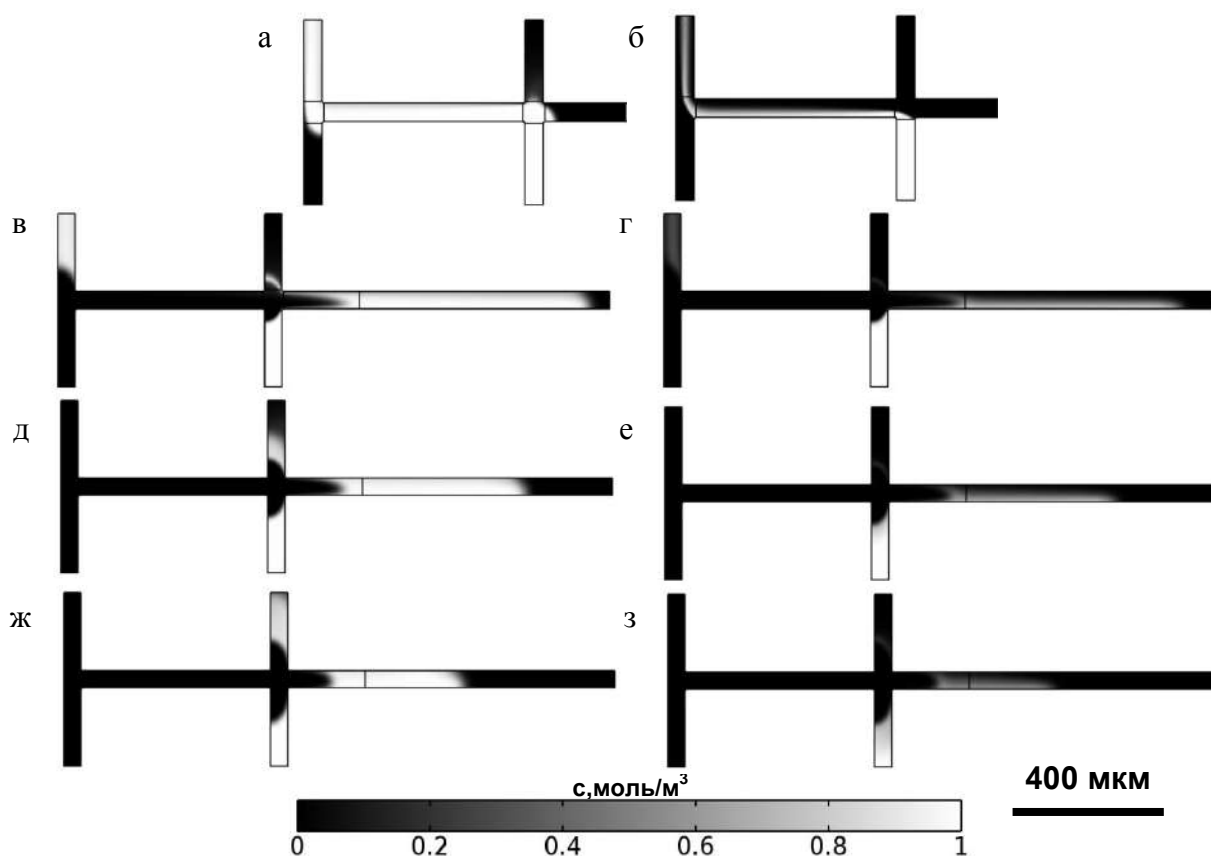


Рисунок 221.6 — Распределение концентрационных профилей при загрузке и вводе пробы по схеме Z-ввода при ширине каналов $h = 50$ мкм, использовании нейтральных запирающих потенциалов загрузки (левый столбец) и поджимающих (правый столбец): а), б) после загрузки; в), г) при вводе пробы в сепарационный канал в течение 6 секунд и нейтральных запирающих потенциалов ввода; д), е) средних; ж) з) пониженных

сохраняет её величину большей той, которую обеспечивает схема простой крест. При этом происходит потеря загруженной пробы, и в боковые каналы уходит больше её половины.

Использование более узких каналов (таблица 221.10, рисунок 221.7) уменьшает дисперсию и количество вводящейся пробы по сравнению с аналогичными режимами и $h = 50$ мкм. Но, в то время как количество инжектируемой пробы уменьшается в 2,5–3 раза пропорционально уменьшению ширины каналов, дисперсия уменьшается всего на четверть.

Таблица 221.10 — Параметры пробки пробы для различных режимов ввода по схеме Z-ввода при ширине каналов $h = 20$ мкм

$\varphi_{L2}, \varphi_{L4} = \varphi_{L5}, \text{ В}$	$\varphi_{I3}, \varphi_{I1} = \varphi_{I4}, \text{ В}$	Дисперсия $\sigma^2 \cdot 10^{10}, \text{ м}^2$	$Q_c \cdot 10^9,$ моль/м	Примечание
0,25 φ_L , 0,8 φ_L (нейтральные)	0,85 φ_I , 0,55 φ_I (нейтральные)	343,8	11,6	Рисунок 221.7в
	0,64 φ_I , 0,41 φ_I (средние)	171,5	8,35	Рисунок 221.7д
	0,425 φ_I , 0,275 φ_I (пониженные)	84,78	5,88	Рисунок 221.7ж
0,375 φ_L , 0,9 φ_L (средние)	0,85 φ_I , 0,55 φ_I (нейтральные)	317,2	7,43	
	0,64 φ_I , 0,41 φ_I (средние)	161,1	5,37	
	0,425 φ_I , 0,275 φ_I (пониженные)	79,06	3,78	
0,5 φ_L , φ_L (поджимающие)	0,85 φ_I , 0,55 φ_I (нейтральные)	308,0	4,18	Рисунок 221.7г
	0,64 φ_I , 0,41 φ_I (средние)	153,3	2,86	Рисунок 221.7е
	0,425 φ_I , 0,275 φ_I (пониженные)	71,42	1,92	Рисунок 221.7з

Дисперсия из-за достаточно большой длины пробки пробы при Z-вводе достигает максимальных значений. К тому же данная схема ввода менее технологична в исполнении и требует большего времени загрузки, чем схема простой крест. Однако она обеспечивает ввод наибольшего количества пробы, а применение стэкинга, процедуры сжатия пробы сразу после ее ввода в сепарационный канал, уменьшает дисперсию пробки пробы. Такой ввод пробы позволяет повысить интенсивность сигнала за счет более высокой концентрации и количества вещества.

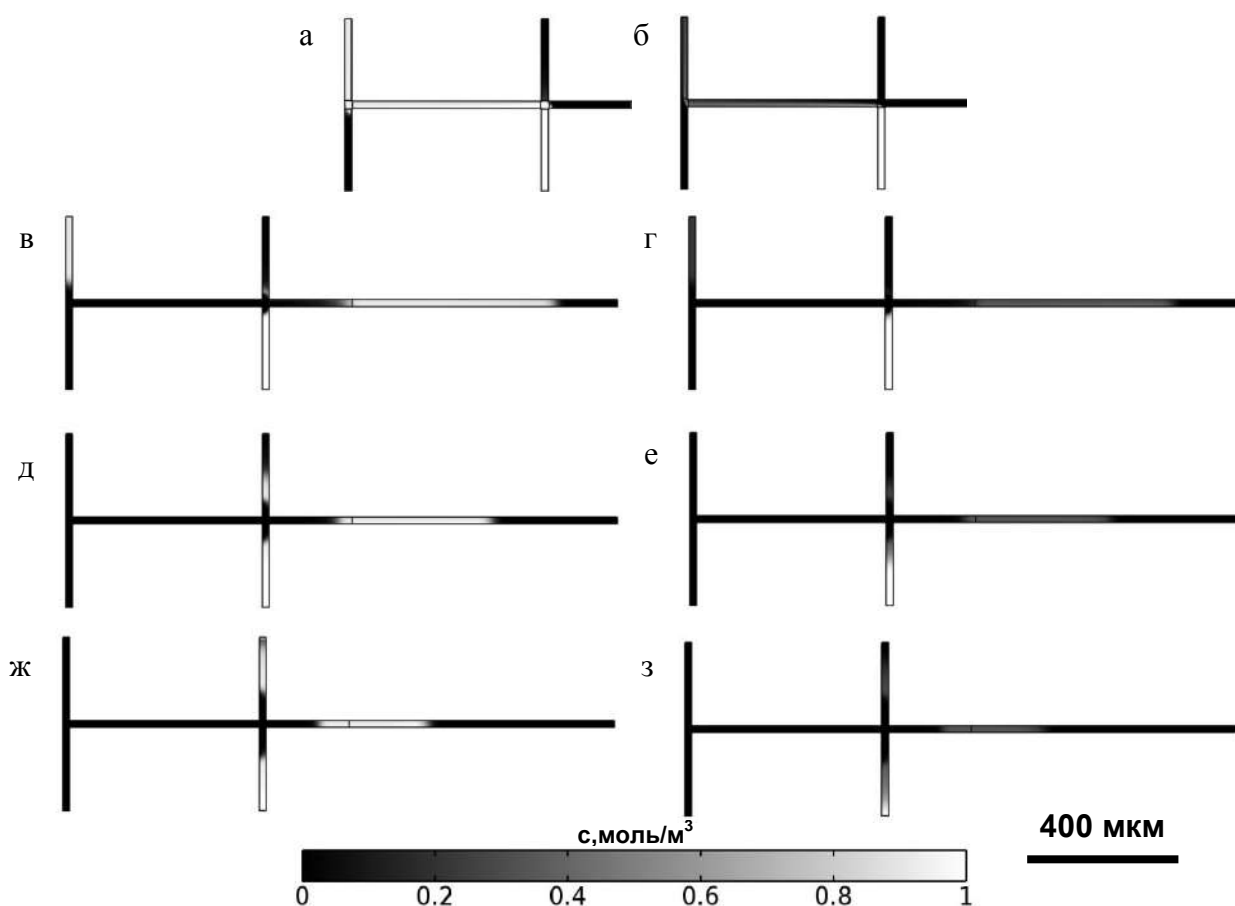


Рисунок 221.7 — Распределение концентрационных профилей при загрузке и вводе пробы по схеме Z-ввода при ширине каналов $h = 12,5$ мкм, использовании нейтральных запирающих потенциалов загрузки (левый столбец) и поджимающих (правый столбец): а), б) после загрузки; в), г) при вводе пробы в сепарационный канал в течение 6 секунд и нейтральных запирающих потенциалах ввода; д), е) средних; ж) з) пониженных

Результаты моделирования по схеме П-ввода не показали значительных отличий от схемы Z-ввода (рисунок 221.8).

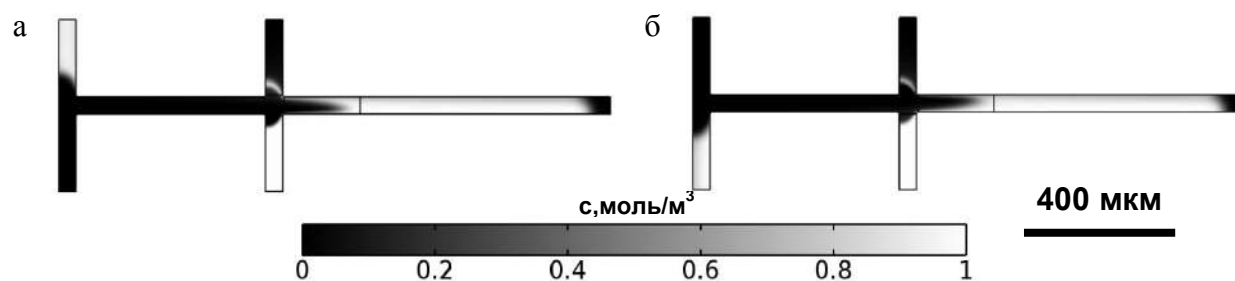


Рисунок 221.8 — Распределение концентрационных профилей при нейтральных запирающих потенциалах загрузки и ввода пробы по схеме: а) Z-ввода; б) П-ввода

2.2.2 Проверка адекватности результатов моделирования

Для проверки адекватности метода моделирования был произведен расчет распределения флуоресцеина в каналах микрофлюидного чипа при загрузке и вводе пробы и сравнение его с экспериментальными данными. Для получения экспериментальных данных использовался конфокальный лазерный сканирующий микроскоп Leica TCS-SL. Управление пробой осуществлялось при помощи высоковольтного источника. Коэффициент диффузии флуоресцеина составлял $9,3 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$, его электрокинетическая подвижность $1,45 \cdot 10^{-8} \text{ м}^2/(\text{В} \cdot \text{с})$. Напряженность электрического поля вдоль основного движения пробы равнялась 50 В/см , а в качестве запирающих выступали нейтральные потенциалы.

Результаты эксперимента представляли собой монохромные изображения размерностью 512×512 пикселей, яркость которых лежала в диапазоне от 0 до 255 и была пропорциональна концентрации аналита в точке. Результаты моделирования были представлены в виде аналогичных по форме изображений. Несмотря на различные варианты нормировки яркости изображений относительно используемых концентраций, применение выборочного коэффициента корреляции позволяет провести их сравнение:

$$R = \frac{\sum (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum (X - \bar{X})^2 \sum (Y - \bar{Y})^2}}, \quad (222.1)$$

где X и Y — элементы матриц яркости экспериментального изображения и изображения, соответствующего расчетным концентрациям. При этом объем выборки составил 266752 элемента. Результаты анализа для загрузки и ввода представлены в таблице 222.1, а сами изображения на рисунках 222.1–2.

Таблица 222.1 — Значения коэффициента корреляции R между экспериментальными и модельными изображениями

	R	Примечание
Загрузка	0,90	Рисунок 222.1
Ввод	0,85	Рисунок 222.1а
	0,84	Рисунок 222.1б
	0,83	Рисунок 222.1в

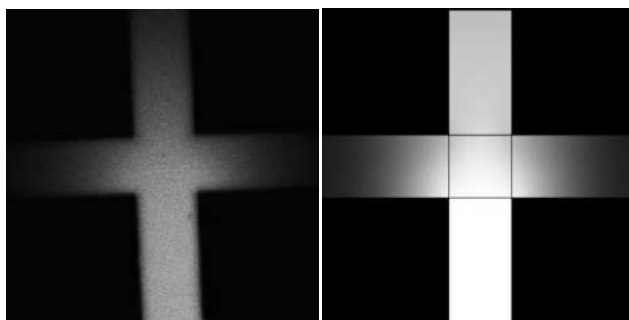


Рисунок 222.1 — Распределения флуоресцеина при загрузке пробы, полученные экспериментально (слева) и в ходе моделирования (справа)

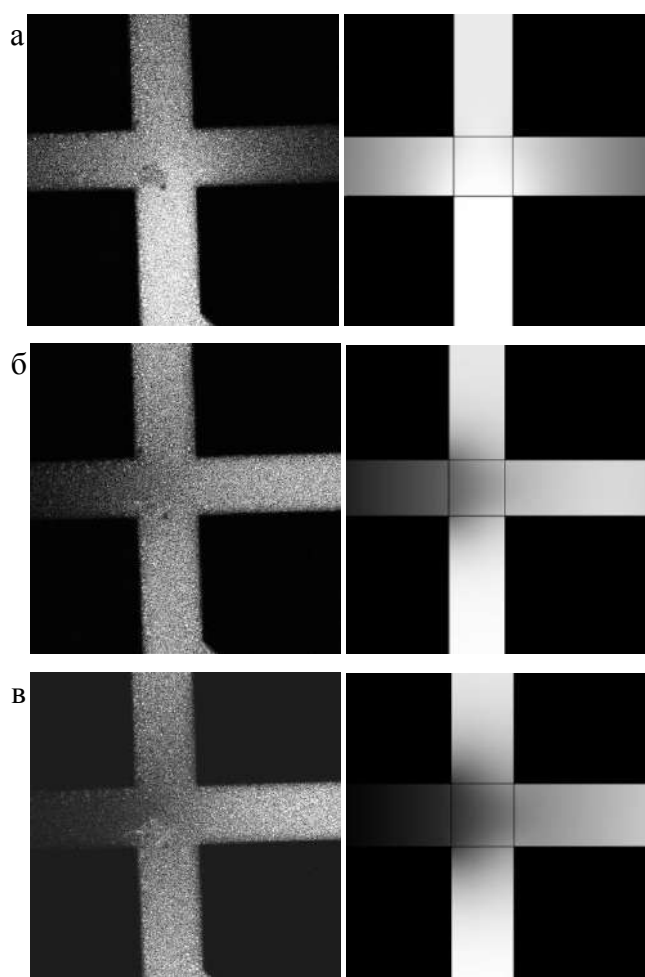


Рисунок 222.2 — Распределения флуоресцеина при загрузке и вводе пробы в сепарационный канал, полученные экспериментально (слева) и при моделировании (справа) в различные моменты времени

Полученные значения выборочного коэффициента корреляции, превышающие 0,8, говорят о высокой степени совпадения. Таким образом, результаты моделирования вполне соответствуют экспериментальным, что указывает на адекватность проведенного моделирования. Среди причин уменьшающих корреляцию можно назвать шумы на

экспериментальных данных, не точное совпадение позиции каналов на сравниваемых изображениях.

Чтобы оценить влияние неинформативного темного фона на значение коэффициента корреляции, из данных, представленных на рисунке 222.1, была произведена выборка строк и столбцов, лежащих в областях каналов микрофлюидного чипа. Результаты расчетов представлены в таблице 222.2. Объем выборки при расчете коэффициента корреляции соответствовал длине рассматриваемых линий и составлял 512 элементов.

Таблица 222.2 — Значение коэффициента корреляции R между сечениями экспериментального и модельного изображения

	R
256-ая строка	0,97
256-ой столбец	0,95
231-ый столбец	0,90
281-ый столбец	0,94

Коэффициент корреляции при вычислении его по сечениям оказался больше чем при сравнении целых изображений. При этом сечения, располагающиеся ближе к краям каналов, дают значения меньше, чем у центральных. Таким образом, различие позиций каналов, влияние которых меньше сказывается в центре, дает наибольшую долю в общем уменьшении значения коэффициента корреляции, а неинформативная часть изображения не приводит к необоснованному его росту.

Выводы

Моделирование электрокинетической загрузки пробы в инжектор микрофлюидного чипа и её дальнейший ввод в сепарационный канал позволило установить, что схемы Z- и П-ввода без использования дополнительных процедур концентрирования обеспечивают большую дисперсию пробы по сравнению со схемой простой крест. Минимальная дисперсия пробки пробы была достигнута при использовании схемы простой крест с малой шириной каналов (12,5 мкм), повышенными относительно перекрестия каналов запирающими потенциалами загрузки и пониженными при вводе пробы в сепарационный канал.

Сравнение экспериментальных и расчетных данных показало высокую корреляцию между ними, что свидетельствует об адекватности моделирования и о корректности вычислений.

Выводы к главе 2

Результаты исследования влияния на точность решения конвективно-диффузионных задач линейных и квадратичных базисных функций, стандартного и стабилизированного метода Галёркина, шага времени и сетки в условиях сонаправленного и поперечного направлений конвективного и диффузионного потоков показали, что для значений сеточного числа Пекле порядка десятков единиц результаты с приемлемой точностью с наименьшими затратами расчетных ресурсов позволяет получить использование стандартного метода Галёркина с квадратичными базисными функциями. В условиях продольной диффузии шаг времени должен обеспечивать C_σ (211.4) около 0,08, а размер сетки соответствовать рисунку 211.11. В условиях поперечной диффузии количество элементов сетки должно быть не менее 5 на ширину переходной зоны концентрации.

При осуществлении моделирование электрокинетической загрузки пробы в инжектор микрофлюидного чипа и её дальнейшего ввода в сепарационный канал по схемам простой крест, Z- и П-ввода определено, что уменьшение дисперсии пробки пробы достигается при использовании схемы простой крест с малой шириной каналов (12,5 мкм), повышенными относительно перекрестия каналов запирающими потенциалами загрузки и пониженными при вводе пробы в сепарационный канал.

Сравнение экспериментальных и расчетных данных показало высокую корреляцию между ними, что свидетельствует об адекватности моделирования и о корректности вычислений.

Глава 3. Моделирование перемешивания и высвобождения реагентов, иммобилизованных на микрофлюидном чипе

3.1 Оценка эффективности пассивного перемешивания при растворении вещества с поверхности микрофлюидного чипа

Постановка задачи

Изучение возможности достижения однородности распределения концентрации в условиях растворения высушенного реагента с поверхности микрофлюидного чипа и его дальнейшего пассивного перемешивания. Были рассмотрены процессы растворения и перемешивания при иммобилизации флавинмононуклеотида (FMN) в отдельной камере и в серпантинном канале микрофлюидного чипа.

В процессе исследования использовались две модели растворения: 1) для стационарной задачи — условие постоянной концентрации на поверхности и 2) для динамической — уравнение, заданное на поверхности растворения.

Расчетная область

Исследование проводилось с использованием геометрий микрофлюидных чипов для ферментативного анализа, представленных на рисунке 31.1.

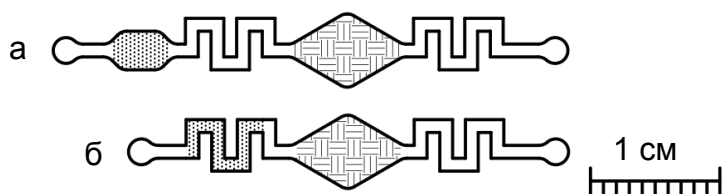


Рисунок 31.1 — Геометрии микрофлюидных чипов для пассивного перемешивания с иммобилизацией FMN: а) в отдельной камере; б) в серпантинном канале. Точками обозначено место иммобилизации FMN, полосами — остальных компонент билюминесцентной реакции

Проводилось трехмерное моделирование. Рассматривалась только часть геометрии, в которой был нанесен FMN (рисунок 31.2). При помещении FMN в канале часть с камерой не рассматривалась. Глубина каналов d варьировалась от 0,2 до 0,5 мм.

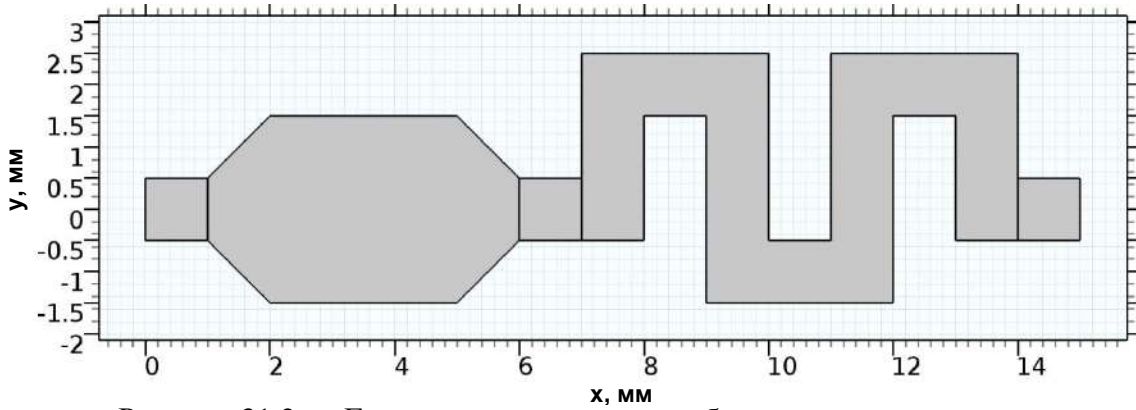


Рисунок 31.2 — Горизонтальное сечение области моделирования

Решаемые уравнения

Неизвестными, относительно которых решались уравнения, были: поле скоростей жидкости \mathbf{u} и давление p , концентрация в объеме c , и в случае решения уравнения реакции на плоскости — поверхностная концентрация c_s и количество растворившегося реагента q_{dis} .

Для расчета профиля скоростей жидкости решалось уравнение Навье-Стокса (111.2). Моделирование распределения концентрации в объеме жидкости основывалось на законе сохранения массы (115.5).

При задании постоянной концентрации на поверхности растворения и решении стационарной задачи достаточно вышеприведенных уравнений без производных по времени. Для исследования кинетики растворения при решении динамической задачи необходимо задание уравнений поверхностной реакции, соответствующей общему уравнению растворения (117.1). При этом уравнения записываются на единицу площади, а коэффициент скорости растворения из (117.1), связанный с коэффициентом диффузии и толщиной диффузионного слоя, автоматически учитывается решением уравнения (115.5), определяющим концентрацию в объеме. Таким образом, уравнение (117.1) принимает вид:

$$\frac{dq_{dis}}{dt} = k(c_s - c), \quad (31.1)$$

где q_{dis} — количество растворенного вещества с единицы площади, моль/м²; c_s — поверхностная концентрация, моль/м³; c — объемная концентрация на поверхности, на которой определено уравнение, моль/м³; k — константа, масштабирующая величину разности между поверхностной и объемной концентрациями, м/с.

Заданные на одной плоскости c_s и c имитируют соответственно значение концентрации на поверхности растворения и на малом расстоянии от неё. Связь между c_s и c осуществлялась заданием величины потока концентрации c , эквивалентного изменению q_{dis} , на границе растворения. При этом в процессе расчета устанавливается такая разница между c_s и c , что

вызванный её поток уравнивается дальнейшим диффузионным и конвективным отводом вещества. Так если вещество отводится от поверхности медленнее, то происходит увеличение c и соответственное уменьшение потока с поверхности. Уменьшение же c вызовет рост разницы c_s и c и выравнивание двух потоков до установления стабильного значения c на границе растворения.

В процессе растворения c_s остается постоянным и равным изначально заданному значению. По исчерпанию высушенного реагента нужно прекратить растворение, ступенчатым образом приравняв c_s к нулю, чтобы дальнейшее распространение вещества с поверхности проходило посредством диффузионного переноса концентрации c , а для предотвращения обратного осаждения — прекратить действие уравнений поверхностной реакции.

Учитывая вышесказанное, была создана следующая система уравнений, применяемая к поверхности растворения:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_{dis}}{dt} = k(c_s - c), c_s > c \\ \frac{dq_{dis}}{dt} = 0, c_s \leq c \\ N_0 = k(c_s - c), c_s > c \\ N_0 = 0, c_s \leq c \\ \frac{dc_s}{dt} = 0, q_{dis} < q_s \\ \frac{dc_s}{dt} = -k_d c_s, q_{dis} \geq q_s \end{array} \right. \quad (31.2)$$

где N_0 — поток концентрации c с поверхности растворения, моль/(м²·с); q_s — количество изначально высушенного вещества на единице площади, моль/м²; k_d — константа скорости спада поверхностной концентрации c_s , которая должна быть достаточной большой для резкой остановки процесса растворения при исчерпании изначально высушенного реагента, 1/с.

Граничные условия

Для решения уравнения Навье-Стокса на входе задавалось значение средней скорости жидкости. На выходе — нулевое референтное давление. На остальных границах — условие прилипания жидкости к стенкам (113.7). Для концентрации c на выходе задавалось отсутствие диффузии (115.7). На стенках каналов ставилось условие равенства 0 потока концентрации (115.6).

Для стационарной задачи на поверхности, где находился высушенный реагент, задавалось условие постоянной концентрации равной концентрации насыщения раствора. При

решении задачи, зависящей от времени, по периметру области, с которой проходило растворение, ставилось условие отсутствия потока поверхностной концентрации c_s в плоскости.

Начальные условия

Начальное значение поверхностной концентрации c_s равнялось концентрации насыщения c_{sat} . По остальным переменным использовались нулевые начальные условия.

Физические параметры

Концентрация насыщенного раствора FMN c_{sat} составляет 200 моль/м³ [197], а коэффициент диффузии $D = 4,8 \cdot 10^{-10}$ м²/с [198]. Учитывая общее количество наносимого FMN, равное 65 нмоль, и площадь его нанесения S , равную 13 мм², начальное количество FMN на единице площади $q_s = 0,005$ моль/м².

Жидкость считалась водоподобной с динамической вязкостью $\eta = 0,001$ Па·с и плотностью $\rho = 1000$ кг/м³. Средняя скорость жидкости на входе в канал U варьировалась от 0,04 до 0,08 м/с.

Параметры численного решения

Поскольку у поверхности растворения формируется значительный градиент концентрации c , то в условиях трехмерного моделирования, требующего большого количества ресурсов, обеспечение приемлемой точности решения, не используя методов стабилизации, не представляется возможным. Выбор размера сетки проводился путем исследования сходимости решения при её уменьшении. Результаты исследования представлены в соответствующем пункте.

При построении сетки использовались так называемые граничные элементы с нижней стороны канала и камеры, с которой проходит растворение. Размер подобных элементов уменьшен в направлении нормали к границе при сохранении прежними других параметров, что улучшает разрешение градиентов и уменьшает вычислительные затраты. Толщина первого элемента у поверхности равнялась 0,01 мм с её последующим увеличением. Использовался квадратичный порядок базисных функций.

Шаг времени определялся автоматически. В качестве схемы дискретизации временного шага использовался метод класса BDF второго порядка. Для решения ансамблированной матрицы применялся прямой решатель СЛАУ для разреженных матриц PARDISO.

Параметры оценки

Для того, чтобы сделать выводы о возможности использования пассивного перемешивания в условиях растворения вещества с поверхности, была произведена оценка времени растворения и эффективности перемешивания. При этом исследовалось влияние глубины каналов, скорости жидкости и места иммобилизации.

Время растворения определялось по выходу 95% вещества от общего количества высушенного FMN (65 нмоль). Количество растворенного вещества Q_{dis} , рассчитывалось как интеграл по площади от q_{dis} . Приемлемым является значение времени растворения меньшее времени, характерного для ферментативной реакции (5 с). В условиях стационарной задачи влияние различных параметров на интенсивность растворения сравнивалось по величине потока концентрации N_0 через поверхность растворения.

Эффективность перемешивания исследовалась при решении стационарной задачи. Для этого вычислялось значение коэффициента вариации концентрации по поперечному сечению канала на выходе из зоны моделирования:

$$V = \frac{\sigma}{\bar{c}} \quad (31.3)$$

где V — коэффициент вариации; σ — среднее квадратичное отклонение концентрации в сечении канала, моль/м³; \bar{c} — средняя концентрация реагента по сечению, моль/м³. Коэффициент вариации характеризует среднюю долю отклонения величины от среднего. Оценка степени интенсивности вариации зависит от природы исследуемого процесса, однако в общем случае можно говорить о том, что при $V < 0,1$ неоднородность величины слабая, при $0,1 < V < 0,25$ — умеренная, и сильная при $V > 0,25$ [199].

Если в процессе оценки будут получены результаты близкие к однородному распределению концентрации и быстрому растворению, то в дальнейшем возможно улучшение и оптимизация геометрии. В противном случае необходимо применять другие подходы.

Параметры моделирования представлены в таблице 31.1.

Таблица 31.1 — Параметры моделирования растворения и пассивного перемешивания FMN

Область моделирования	
Координатная система	Трёхмерная Декартова
Реакционная камера	Рисунок 31.1а
Серпантинный канал	Рисунок 31.1б
Глубина, d	0,2 – 0,5 мм
Решаемые уравнения	
Для нахождения скорости потока жидкости	

Уравнение Навье-Стокса и неразрывности		$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u}$ $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$
Для нахождения концентрации в объеме		
Закон сохранения массы		$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c$
Для нахождения концентрации на поверхности		
Если $c_s > c$		$\frac{dq_{dis}}{dt} = k(c_s - c)$
Если $c_s \leq c$		$\frac{dq_{dis}}{dt} = 0$
Если $q_{dis} < q_s$		$\frac{dc_s}{dt} = 0$
Если $q_{dis} \geq q_s$		$\frac{dc_s}{dt} = -k_d c_s$
Граничные условия		
По скорости жидкости и давлению		
Значение средней скорости на входе		$\mathbf{u} = U$
Нулевое давление на выходе		$p = 0$
Условие прилипания жидкости на остальных стенках		$\mathbf{u} = 0$
По концентрации в объеме		
Отсутствие диффузии на выходе		$-\mathbf{n} \cdot D \nabla c = 0$
Для стационарной задачи	Постоянная концентрация на поверхности растворения	$c = c_{sat}$
Для динамической задачи	Если $c_s > c$, поток с поверхности растворения	$N_0 = k(c_s - c)$
	Если $c_s \leq c$, отсутствие потока	$N_0 = 0$
Равенство потока концентрации нулю на остальных стенках		$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{u}c - D \nabla c) = 0$
По концентрации на поверхности		
Отсутствия потока концентрации в плоскости по периметру области растворения		$-\mathbf{n} \cdot (-D \nabla_t c_s) = 0$
Начальные условия		
Равенство поверхностной концентрации и концентрации насыщения		$c_s = c_{sat}$
Нулевые условия по остальным переменным		$c = 0, \mathbf{u} = 0, p = 0, q_{dis} = 0$
Физические параметры		
Коэффициент диффузии, D		$4,8 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$
Концентрация насыщения, c_{sat}		$200 \text{ моль}/\text{м}^3$
Средняя скорость жидкости, U		$0,04 - 0,08 \text{ м}/\text{с}$
Начальное количество FMN на единице площади, q_s		$0,005 \text{ моль}/\text{м}^2$
Площадь нанесения FMN, S		13 мм^2
Параметры решения		
Схема дискретизации		
По времени		$\text{BDF второго порядка}$
По пространству		$\text{Стабилизированный Галеркина (GLS)}$
Решатель СЛАУ		
Прямой		PARDISO
Сетка		
Определялась из исследования сходимости результатов решения в соответствующем пункте		

Шаг времени	
Определялся автоматически	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Параметры оценки	
Время растворения	$t_{dis} < 5$ с
Коэффициент вариации	$V = \sigma / \bar{c} < 0,1$

Исследование сходимости решения при изменении размера расчетной сетки

Для того, чтобы выбрать размер сетки для исследования времени растворения, с помощью стационарной модели проведено исследование сходимости величины потока реагента N_0 через поверхность растворения (таблица 31.2 и рисунок 31.3).

Таблица 31.2 — Соответствие максимального размера сетки Δx_{max} и решаемых степеней свободы N_f

Δx_{max} , мм	N_f	
	Камера	Серпантинный канал
0,5	17686	30430
0,4	32889	65471
0,3	50450	111553
0,2	119914	200204
0,15	235145	423722
0,12	469577	731456

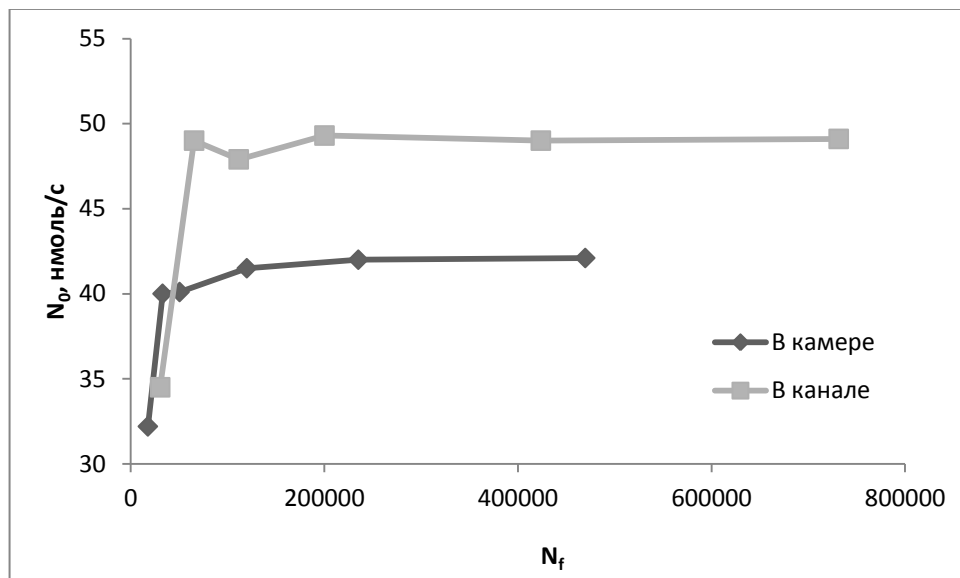


Рисунок 31.3 — Зависимость потока концентрации с поверхности растворения N_0 при различном числе решаемых степеней свободы N_f

Из полученных результатов можно заключить, что при уменьшении размера сетки величина потока концентрации с поверхности для случая растворения в камере N_0 сходится к 42 нмоль/с, а для случая растворения в канале к 49 нмоль/с. При этом уже при $\Delta x_{max} = 0,4$ мм получается результат, не превышающий ошибку в 5%, что позволяет значительно сократить время моделирования без значительного уменьшения точности расчетов. Данное положение подтверждается результатами моделирования в условиях динамической постановки задачи, представленными на рисунке 31.4. Ошибка определения окончания растворения не превышает 6,5%, что вполне допустимо для оценочной задачи.

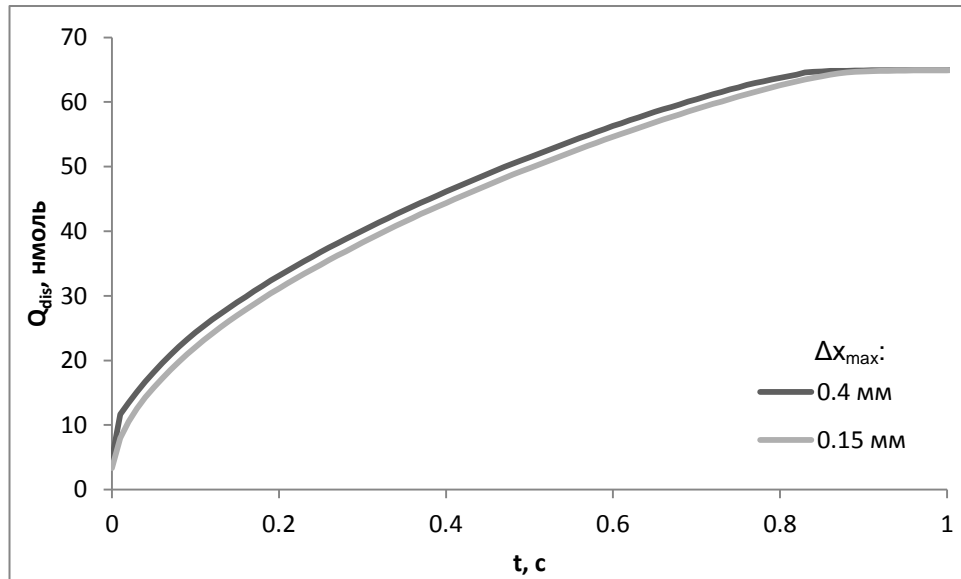


Рисунок 31.4 — Количество растворенного вещества $Q_{dis}(t)$ при помещении его в камеру для средней скорости потока $U = 0,04$ м/с при максимальных размерах сетки Δx_{max} , равных 0,15 и 0,4 мм

Для выбора размера сетки Δx_{max} для исследования качества перемешивания вычислялся коэффициент вариации V при решении стационарной задачи и помещении FMN в серпантинном канале при средней скорости жидкости $U = 0,04$ м/с (рисунок 31.5). Количество решаемых степеней свободы N_f соответствовало представленному в таблице 31.2. С уменьшением размера сетки Δx_{max} расчет массопереноса вещества показывает менее качественное перемешивание, что связано как с более точным учётом градиента концентрации и, как следствие, меньшего его сглаживания, так и с уменьшением величины численной диффузии. Так рост числа степеней свободы N_f в 2,1 раза с уменьшением максимального размера сетки Δx_{max} с 0,2 до 0,15 мм увеличил значение коэффициента вариации V на 3,1%. При дальнейшем уменьшении размера сетки Δx_{max} до 0,12 мм и росте N_f ещё в 1,7 раз коэффициент вариации V увеличился только на 1,8%. Таким образом, для дальнейшего исследования было выбрано ограничение на максимальный размер сетки $\Delta x_{max} = 0,15$ мм.

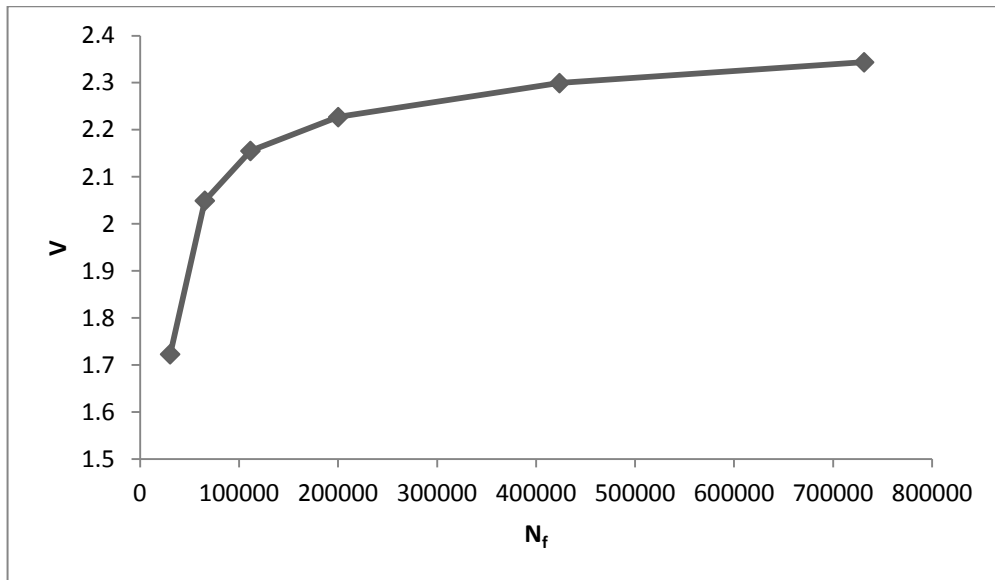


Рисунок 31.5 — Коэффициент вариации V на выходе из области моделирования для серпантинного канала при различном числе решаемых степеней свободы N_f

Время растворения

Для глубины камеры $d = 0,5$ мм при различных скоростях потоков U были получены оценки времени растворения t_{dis} в условиях динамической задачи и потоки с поверхности растворения N_0 в стационарных условиях (таблица 31.3).

Результаты свидетельствуют, что данные, полученные из стационарной модели, не могут напрямую служить для определения t_{dis} . Так, если исходить из N_0 , то время исчерпания t_N общего количества FMN будет явно завышено. Это происходит из-за того, что в динамическом режиме диффузионный слой только устанавливается, поток реагента больше, а время растворения соответственно меньше, чем в стационарном режиме, в котором присутствует уже установившаяся картина распределения концентраций с их меньшим перепадом.

В то же время, полученные данные показали наличие корреляции (222.1) между t_{dis} и N_0 , которая составила 0,982, что говорит о возможности сравнения эффективности растворения по значениям N_0 .

Таблица 31.3 — Характеристики времени растворения t_{dis} для различных условий моделирования

	В камере		В канале	
	$U = 0,04$ м/с	$U = 0,08$ м/с	$U = 0,04$ м/с	$U = 0,08$ м/с
t_{dis} , с	0,73	0,68	0,63	0,52
N_0 , нмоль/с	40	48	49	65
t_N , с	1,63	1,35	1,33	1,00

Таким образом, быстрее всего растворение происходит в канале. С увеличением скорости потока время растворения снижается, причем если при растворении в камере уменьшение времени составило 0,05 с, то в канале 0,11 с. Ускорение растворения в канале главным образом связано с наличием вихрей Дина, обеспечивающих вертикальную конвекцию. Так с увеличением скорости число Дина возрастает с 40 до 80 (по среднему радиусу). В прямом же канале, где вихри отсутствуют, при $U = 0,04$ м/с значение N_0 всего 41,5 нмоль/с. По этой же причине рост скорости сильнее влияет на время растворения в серпантинном канале: он не только уменьшает толщину диффузионного слоя, но и активнее производит вихри.

Для случая растворения в серпантинном канале при $U = 0,04$ м/с было исследовано влияние глубины канала на скорость растворения (рисунок 31.6). При этом, чтобы сохранить среднюю скорость постоянной, изменялся расход жидкости.

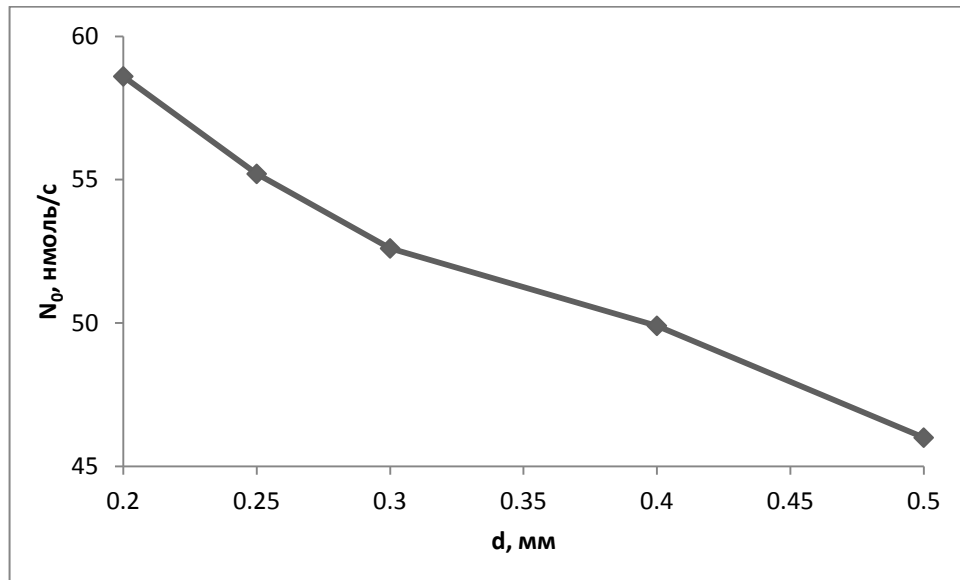


Рисунок 31.6 — Влияние глубины d на поток концентрации N_0 с поверхности растворения FMN в серпантинном канале при $U = 0,04$ м/с

При уменьшении глубины канала до 0,2 мм поток с поверхности растворения увеличился более чем на четверть, что может быть связано с ростом градиента скорости и сдвигающих напряжений у поверхностей канала (рисунок 31.7).

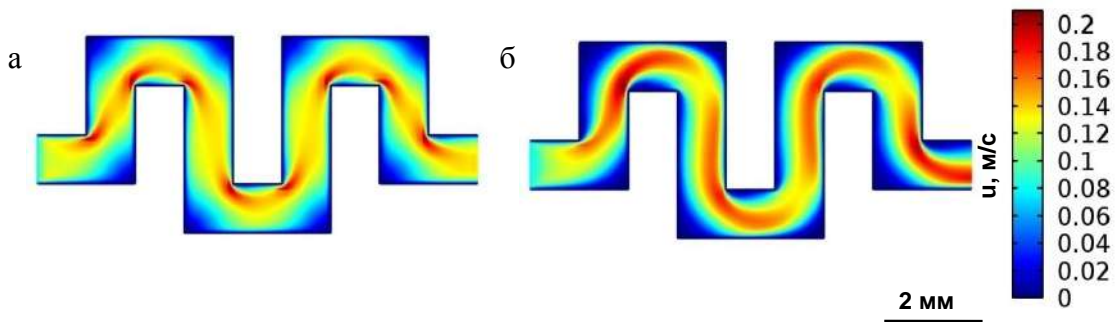


Рисунок 31.7 — Профили скоростей по горизонтальному сечению канала при их различной глубине d : а) 0,2 мм; б) 0,5 мм

Исследование эффективности перемешивания

Результаты исследования эффективности перемешивания представлены на рисунке 31.8. Значения чисел Рейнольдса (112.1) и Дина (112.3), достигающие значений 80, свидетельствуют о том, что в предложенной геометрии серпантинного канала продуцируются значительные вихри.

Иммобилизация реагента в камере, располагающейся перед серпантинным каналом, обеспечивает в среднем на 0,4 меньшее значение коэффициента вариации V , что вызвано большей длиной рассматриваемой системы и соответственно большим временем перемешивания. С увеличением глубины d в 2,5 раза с 0,2 до 0,5 мм величина V возрастает на 0,4 – 0,6 как для начального размещения FMN в канале, так и в камере, что связано с увеличением числа Пекле (112.2) и ростом миграционного расстояния.

Рост скорости при различных глубинах может как улучшать качество перемешивания, так и ухудшать его. Это связано с её разносторонним влиянием: с одной стороны, её рост увеличивает интенсивность вихрей Дина, с другой — уменьшается время перемешивания. Различная степень влияния данных факторов для разных глубин приводит, например, к тому, что при $d = 0,3$ мм наилучшее перемешивание достигается при средней скорости 0,08 м/с, а для $d = 0,5$ мм — при 0,04.

При всём при этом распределение концентрации продолжает быть высоко неоднородным с коэффициентом вариации больше 1 и сконцентрированным в нижней половине канала. Это связано с характером вихрей Дина, из-за которого массопереноса между верхними и нижними частями геометрии не происходит (рисунок 31.9).

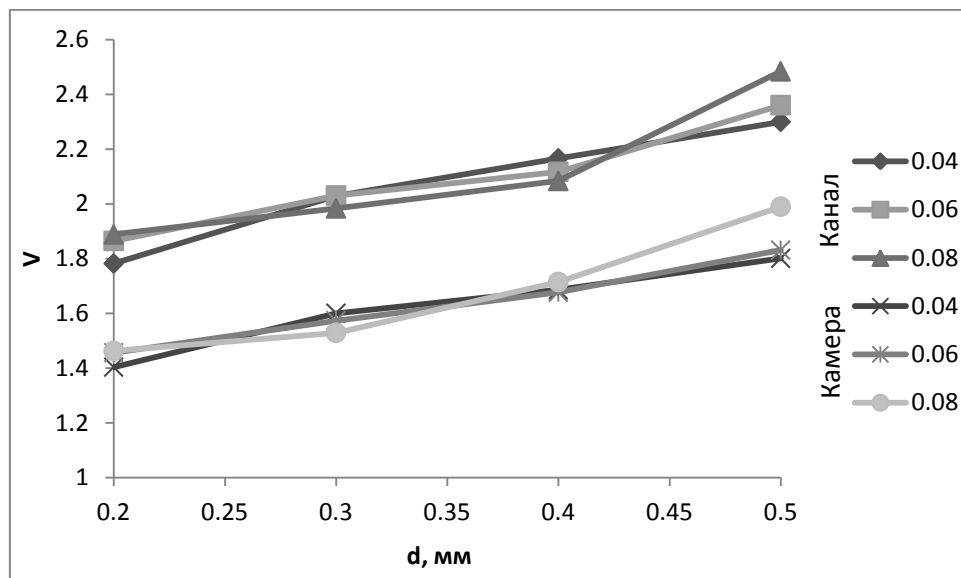


Рисунок 31.8 — Зависимости коэффициента вариации V на выходе из области моделирования от глубины канала d при различных скоростях U

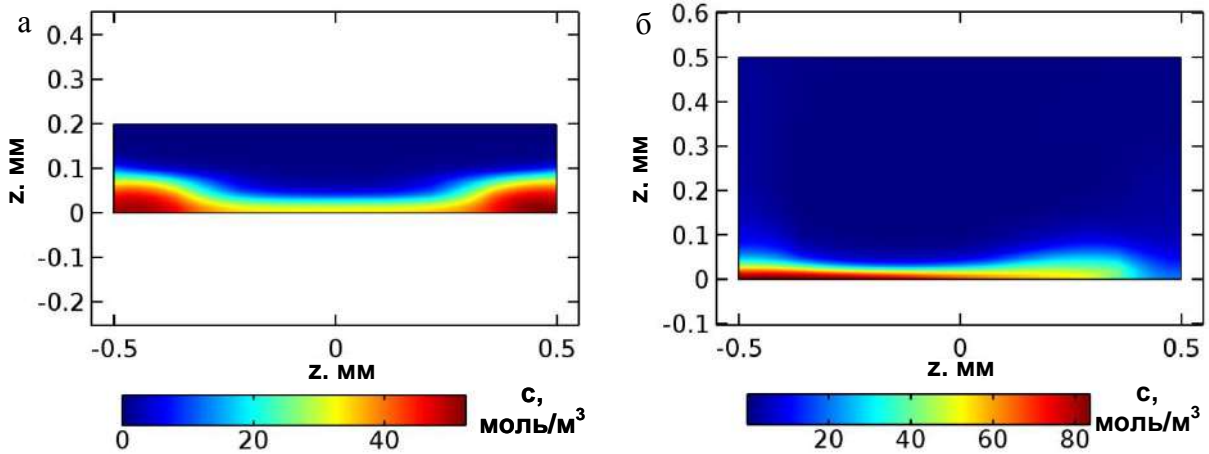


Рисунок 31.9 — Концентрационные профили на выходе из области моделирования: а) для минимального полученного коэффициента вариации $V = 1,4$; б) максимального $V = 2,5$

Выводы

В процессе моделирования установлено, что максимальная скорость растворения достигается при начальном размещении FMN в серпантинном канале, что связано с наличием вихрей Дина и вертикальной конвекцией. При этом с увеличением скорости потока жидкости и уменьшением глубины канала скорость растворения увеличивается. Для средней скорости жидкости 0,08 и при глубине канала 0,5 мм время растворения, определенное по растворению 95% FMN, составило 0,52 с, что значительно меньше характерного времени ферментативной реакции (5 с). Лучшее качество смешивания, однако, достигается при использовании камеры и неглубоких каналов. При этом минимальное значение коэффициента вариации составило 1,4, что свидетельствует о значительной неоднородности в распределении FMN, не смотря на то, что предложенная форма серпантинного канала при используемых скоростях жидкости от 0,04 до 0,08 м/с обеспечивает значение числа Дина от 40 до 80, что говорит о высокой интенсивности формируемых вихрей. Таким образом, необходимо использование других подходов к достижению однородности концентрации в реакционной камере чипа, например изучение возможности активного механического перемешивания с иммобилизацией всех реагентов в одной камере.

3.2 Теоретическое и экспериментальное исследование выхода FMN из геля

Иммобилизация реагентов в геле улучшает их сохранность в высушенном виде и делает более воспроизводимым их выход при растворении [111]. Целью данного исследования был подбор параметров динамики выхода FMN из крахмального геля путём сравнения

экспериментальных и модельных данных, что обеспечит контроль количества используемого реагента и позволит определить время начала активного перемешивания.

3.2.1 Экспериментальные данные

Экспериментальные данные по выходу FMN из геля предоставлены лабораторией биолюминесцентных биотехнологий Сибирского федерального университета.

При получении изображений геля (рисунок 321.1) использовалась система кодирования цвета HSV — тон, насыщенность, значение. Тон задает сам цвет и варьируется от 0 до 360°. Насыщенность изменяется от 0 до 100 и определяет чистоту цвета от белого до соответствующего тону. Последний параметр кодирует яркость и тоже изменяется от 0 до 100. С ростом концентрации FMN в чипе, получаемый цвет меняется от белого, характерного для подложки, до желтого. Таким образом, имеется возможность связать количество вещества с насыщенностью S_y . Для этого была проведена калибровка по стандартным растворам (таблица 321.1).

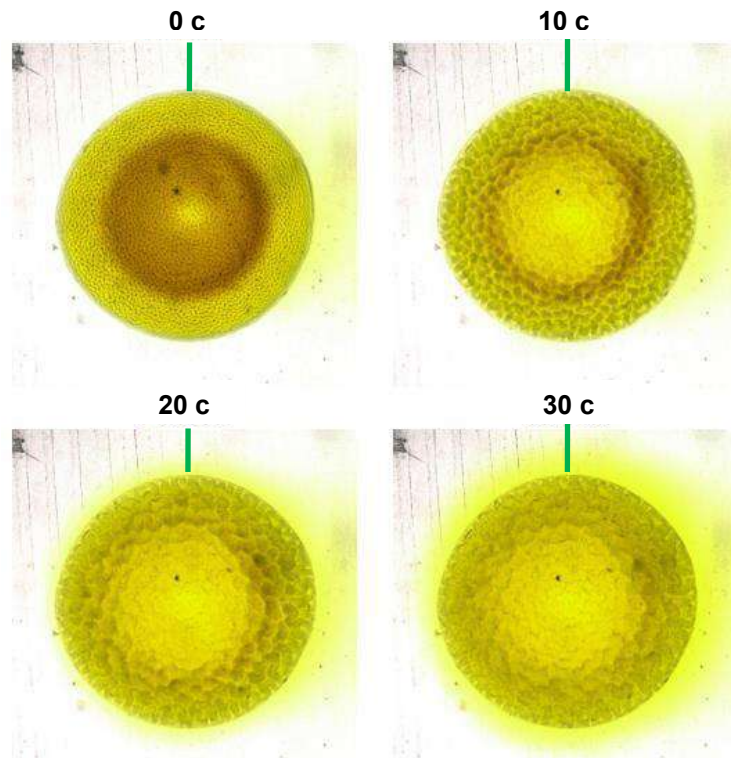


Рисунок 321.1 — Изображение геля в различные моменты времени [201]. Зеленым показано сечение, по которому брался профиль концентрации для сравнения с результатами моделирования

Поскольку величина поглощения света в равной мере зависит от толщины слоя вещества и его концентрации, то насыщенность цвета будет зависеть не только от концентрации

раствора, но и от толщины слоя, в котором эта концентрация измеряется. В связи с этим был осуществлен переход от зависимости $c(S_Y)$ [моль/м³] к двумерной концентрации $c_l(S_Y)$ [моль/м²], которая определяется только латеральными координатами x и y , а также характеризует количество вещества на единице площади изображения:

$$c_l(S_Y) = c(S_Y) \cdot d, \quad (321.1)$$

где $d = 0,5$ мм — глубина чипа.

Поскольку значение насыщенности не может превышать 100, то при приближении к нему концентрация должна стремиться к бесконечности, поэтому для аппроксимации результатов калибровки была выбрана логарифмическая функция в форме:

$$c_l = k_1 \ln(100 - S_Y) + k_2 \quad (321.2)$$

где k_1 и k_2 — коэффициенты подгонки, моль/м². Значения коэффициентов $k_1 = 0,000735$ и $k_2 = 0,00337$ моль/м² привели к величине 0,001 коэффициента ошибки (322.3) между данными калибровки и аппроксимирующей зависимостью.

Таблица 321.1 — Результаты калибровки концентрации c по насыщенности цвета S_Y и перевод её в латеральную концентрацию c_l

S_Y	c , моль/м ³	c_l , мкмоль/м ²
50,7	1	500
30,4	0,5	250
18,9	0,25	125
11,1	0,125	62,5
6,5	0,0625	31,3
4,7	0,0313	15,6
3,8	0,0156	7,81
3,2	0,00781	3,91
2,9	0,00391	1,95
2,8	0,00195	0,977

Из набора изображений полученных с интервалом 0,4 с в течении 60 с была определена скорость изменения концентрации \dot{c}_l на расстоянии 80 мкм от границы геля. Это расстояние достаточно близко к границе геля, чтобы отражать изменение концентрации на начальном этапе эксперимента, но в то же время достаточно удалено, чтобы эффекты, связанные с разбуханием геля и изменением границы между гелем и раствором не оказывали существенного влияния на оценки. Шум на данных сглаживался с применением фильтра Фурье с пороговой частотой 0,04 (рисунок 321.2). При этом параметры распределения FMN по гелю, динамика его набухания и связанные с этим изменения коэффициента диффузии остались окончательно не выясненными. Таким образом, для их определения необходимо проведение моделирования при различных условиях и сравнение с экспериментальными данными.

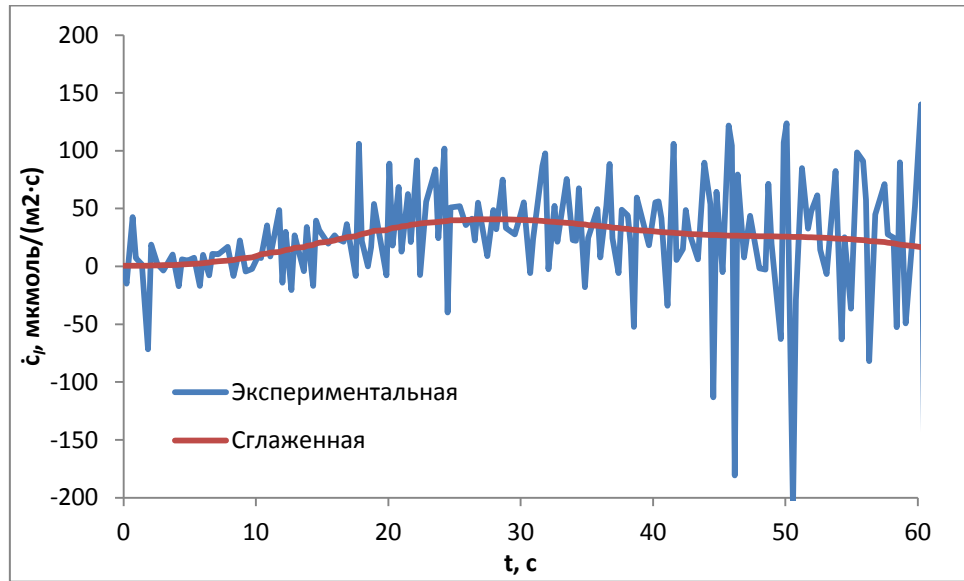


Рисунок 321.2 — Скорость изменения концентрации \dot{c}_i на расстоянии 80 мкм от границы геля

3.2.2 Моделирование выхода FMN из геля

Постановка задачи

В ходе проведённого эксперимента были получены данные по изменению концентрации FMN вблизи границы геля, что, однако, не позволяет сделать вывод об общем количестве вышедшего вещества. Для определения динамики выхода необходимо провести его моделирование, при этом по сравнению с экспериментальными данными определить такие параметры как начальное распределение FMN по гелю и его коэффициент диффузии в геле.

Расчетная область

Рассматривалась осесимметричная модель в цилиндрических координатах, которая позволяет перейти от рассмотрения трехмерной модели к двумерной области моделирования, описывающей радиальное сечение системы (рисунок 322.3). Область геля представляла собой сечение диска радиуса $R_{gel} = 800$ мкм и толщиной $d_{gel} = 50$ мкм. Высота камеры, в которой помещался гелевый диск $d_{ch} = 0,5$ мм. Радиус области моделирования R_{ch} равнялся 2000 мкм, чтобы её дальние границы не оказывали влияние на процесс выхода вещества. Обоснованность выбора данного радиуса подтверждается тем, что в рассматриваемые промежутки времени (до 60 с) концентрация полностью спадает уже к 1500 мкм (рисунки 322.3, 322.6).

Решаемые уравнения

Для описания массопереноса FMN использовался второй закон Фика (115.1). При этом коэффициент диффузии различался для областей внутри геля и в растворе, а также зависел от времени.

Граничные условия

На границах расчетной области ставилось условие отсутствия потока концентрации (115.6).

Начальные условия

Исследовались начальные распределения вещества в геле, представленные на рисунке 322.1, при которых концентрация возрастает от края диска к его центру с различной шириной переходной зоны. Общее количество вещества, заключенное в геле, оставалось постоянным и равным 65 нмоль.

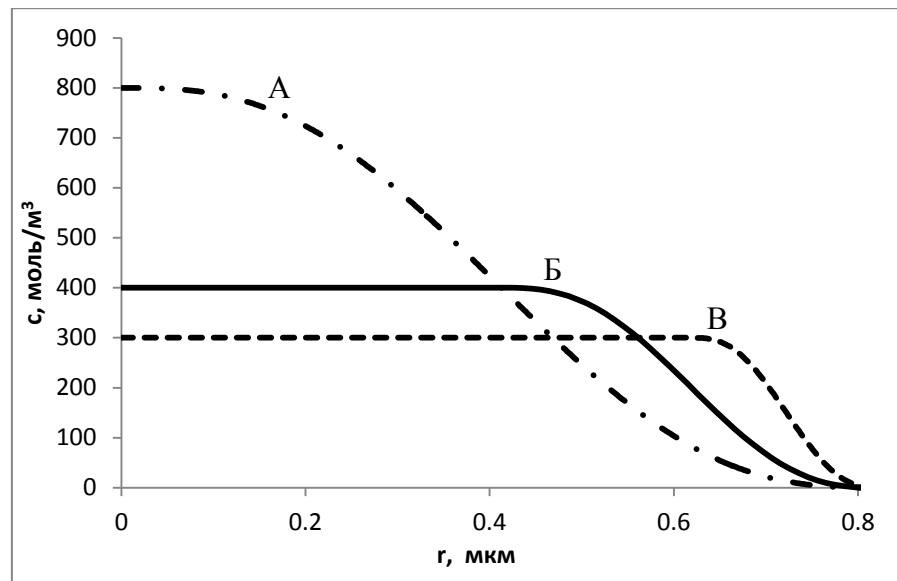


Рисунок 322.1 — Варианты начального распределения концентрации c по гелю вдоль радиальной координаты r : A — спад концентрации начитается с центра диска; B — с середины его радиуса; B — с 3/4 его радиуса

Физические параметры

Коэффициент диффузии FMN в свободном растворе D_{sol} равнялся $4,8 \cdot 10^{-10}$ м²/с [198]. Коэффициент диффузии в геле D_{gel} был ограничен максимальным значением D_{gel}^{max} равным $0,75D_{sol}$, оцененным по формуле (117.3) с учетом объемной концентрации крахмала 7%. При этом рассматривались различные зависимости D_{gel} от времени (рисунок 322.2):

а) постоянное значение равное D_{gel}^{max} ;

б) экспоненциальная зависимость, базирующаяся на выражении для набухания геля (117.4):

$$D_{gel} = D_{gel}^{max} (1 - e^{-t/\tau}), \quad (322.1)$$

где τ — постоянная времени, с;

в) логистическая зависимость, учитывающая двухстадийный характер набухания геля (пункт 1.1.7) с замедленным ростом коэффициента диффузии на первой стадии:

$$D_{gel} = \frac{D_{gel}^{max}}{1 + \exp\left(-\frac{t - \tau_1}{\tau_2}\right)}, \quad (322.2)$$

где τ_1 — положение точки перегиба, с; τ_2 — постоянная времени, с.

Из экспериментальных изображений геля в различные моменты времени (рисунок 321.1) видно, что его набухание прекращается через 20 с после ввода жидкой пробы. Поскольку коэффициент диффузии связан со свободным объемом внутри геля, также считаем, что после 20 секунд прекращается изменение диффузии. В связи с этим было использовано значение 5 с для постоянной времени τ экспоненциального закона (322.1) зависимости коэффициента диффузии от времени, и значения 10 и 2,5 с для положения точки перегиба τ_1 , и постоянной времени τ_2 логистического закона (322.2). Таким образом, к 20 секундам коэффициент диффузии принимает значение в 98% от максимального. Полученные в итоге зависимости $D_{gel}(t)$ представлены на рисунке 322.2.

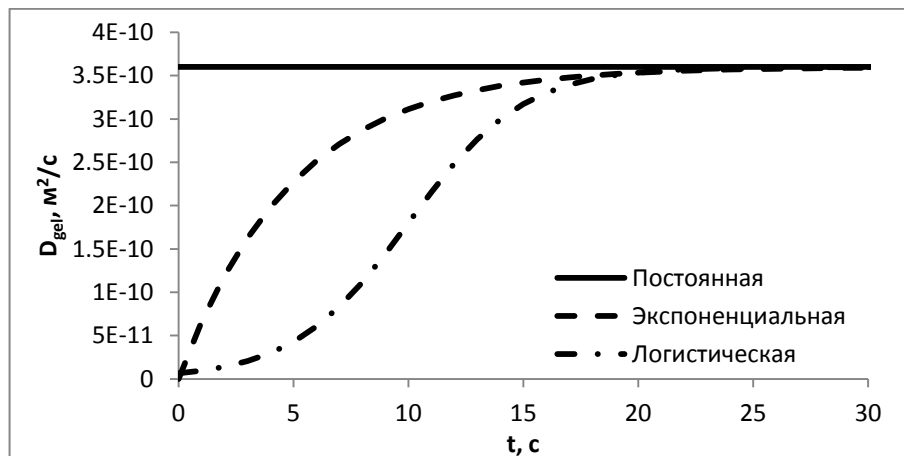


Рисунок 322.2 — Зависимости коэффициента диффузии FMN в геле D_{gel} от времени для разных моделей выхода

Параметры численного решения

В качестве схемы дискретизации временного шага использовался метод класса BDF второго порядка. Пространственная дискретизация проводилась стандартным методом Галёркина, применялись квадратичные базисные функции. Поскольку здесь рассматривается только диффузия, то использование неявного метода BDF делает задачу безусловно стабильной, и основным вопросом при выборе шагов дискретизаций является разрешение вариаций параметров. Поэтому размер сетки в области геля соответствовал одной пятой его толщины, а вне его постепенно увеличивался до одной пятой высоты камеры. Шаг по времени ограничивался сверху 1 с, чтобы достаточно точно учесть изменение коэффициента диффузии со временем. Для решения получаемой в итоге системы линейных алгебраических уравнений использовался решатель для разреженных матриц PARDISO.

Параметры сравнения и оптимизации

Поскольку двумерные изображения, полученные в ходе эксперимента, передают суммарную по глубине камеры оценку концентрации c_l , то для сравнения с ними получаемые расчетные концентрационные зависимости интегрировались по оси Z .

Результаты моделирования и эксперимента сравнивались по скорости изменения концентрации \dot{c}_l на расстоянии 80 мкм от границы геля. Данное расстояние было выбрано, поскольку оно располагается достаточно близко к границе геля, чтобы отражать изменение концентрации на начальном этапе эксперимента, но в то же время достаточно удалено, чтобы эффекты, связанные с разбуханием геля и изменением границы между гелем и раствором не оказывали существенного влияния на оценки. Использование скорости изменения концентрации со временем \dot{c}_l в точке позволяет путем подгонки по одной зависимости добиться совпадения концентраций в течение всего времени эксперимента.

Оценка степени совпадения модельных и экспериментальных данных проходила путем вычисления между ними коэффициента ошибки, равного отношению суммы квадратов разностей между расчетными и экспериментальными данными и вариацией экспериментальной зависимости:

$$E = \frac{\sum (y^{comp} - y^{exp})^2}{\sum (y^{exp} - \bar{y}^{exp})^2} \quad (322.3)$$

где y^{exp} и \bar{y}^{exp} — экспериментальные результаты и их среднее значение; y^{comp} — величины, рассчитанные в процессе численного моделирования. Сначала сравнение проходило по

зависимостям $\dot{c}_l(t)$, а после выбора подходящих параметров выхода FMN произведена проверка по профилям $c_l(r)$.

Коэффициент ошибки равен нулю при полном совпадении, а значения менее 0,2 свидетельствуют о хорошем совпадении данных [200]. При использовании коэффициента ошибки важно, чтобы у сравниваемых точек совпадали их ординаты. Поэтому в случае $\dot{c}_l(t)$ путем интерполяции экспериментальных данных были оценены их значения в моменты времени, которым соответствуют расчетные значения. При сравнении профилей $c_l(r)$ данные моделирования были аппроксимированы гауссовыми кривыми, по которым вычислялись значения в соответствующих эксперименту точках.

Для нахождения общего количества вышедшего из геля реагента Q_{sol} брался интеграл концентрации по области вне геля. Для выбора времени начала перемешивания определялась доля вышедшего реагента q_{sol} от времени путем деления текущего Q_{sol} на начальное количество FMN в геле Q_{gel} . Эта доля должна быть достаточно большая, но не требовать значительного времени для своего достижения.

Параметры моделирования представлены в таблице 322.1.

Таблица 322.1 — Параметры моделирования выхода FMN из геля

Область моделирования	
Координатная система	Двумерная цилиндрическая с условием осевой симметрии
Гелевый диск в камере	Рисунок 322.3
Радиус диска, R_{gel}	800 мкм
Толщина диска, d_{gel}	50 мкм
Радиус камеры, R_{ch}	2000 мкм
Высота камеры, d_{ch}	500 мкм
Решаемые уравнения	
Закон Фика	$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c$
Граничные условия	
Отсутствие потока концентрации	$-\mathbf{n} \cdot D\nabla c = 0$
Начальные условия	
Внутри геля	Рисунок 322.1
Вне геля	$c = 0$
Физические параметры	
Коэффициент диффузии в свободном растворе, D_{sol}	$4,8 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$
Коэффициент диффузии в геле, D_{gel}	D_{gel}^{max}
	$D_{gel}^{max} (1 - e^{-t/\tau})$
	$\frac{D_{gel}^{max}}{1 + \exp(-[t - \tau_1]/\tau_2)}$
Максимальный коэффициент диффузии в геле, D_{gel}^{max}	$0,75D_{sol} = 3,6 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$

Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стандартный Галеркина
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDICO
Сетка	
В области геля	$d_{gel}/5$
Вне области геля	от $d_{gel}/5$ до $d_{ch}/5$
Шаг времени	
$\Delta t \leq 1$ с	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Параметры сравнения и оптимизации	
Сравнение расчетных и экспериментальных скоростей изменения концентрации	$\min(E(\dot{c}_l^{comp}, \dot{c}_l^{exp}))$
Максимизация количества вышедшего реагента с минимизацией времени его достижения	$\max(q_{sol}) \& \min(t)$

Результаты

Пример получаемых в процессе моделирования результатов представлен на рисунке 322.3.

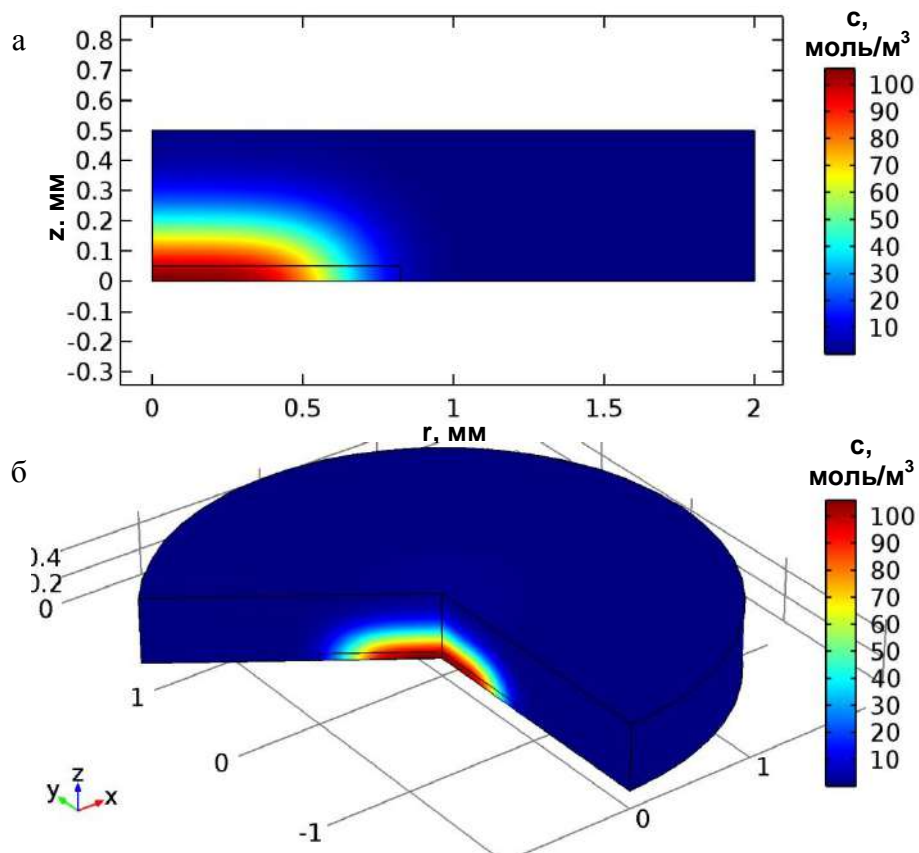


Рисунок 322.3 — Профили концентрации к 30 с, полученные при логистической зависимости коэффициента диффузии в геле от времени (322.2) и начальном распределении концентрации Б (рисунок 322.1): а) на двумерной области моделирования; б) при восстановлении трехмерного решения

Наилучшее совпадение модельных и экспериментальных данных было достигнуто при логистической зависимости D_{gel} от времени (322.2) и начальном распределении FMN, когда его концентрация начинает убывать к краям, начиная с середины радиуса диска (рисунок 322.1 кривая Б). При этом коэффициент ошибки равняется 0,12.

Результаты для логистической зависимости при различных начальных профилях концентрации представлены на рисунке 322.4. Распределение FMN по гелю с резким спадом у края приводит к большей скорости роста концентрации в начале процесса выхода вещества и её более быстрому спаду впоследствии. Это связано с расположением высушенного реагента ближе к краю геля и точке оценки скорости изменения концентрации.

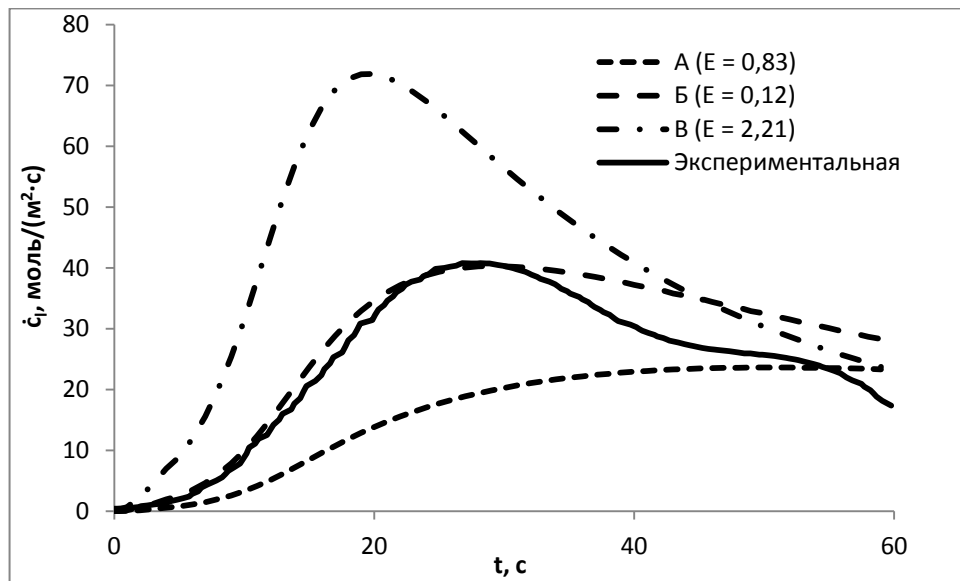


Рисунок 322.4 — Скорости изменения концентрации \dot{c}_i на расстоянии 80 мкм от границы геля при различном начальном распределении концентрации в соответствии рисунку 322.1 для логистической зависимости (322.2)

Результаты для начального распределения концентрации Б и различных зависимостей D_{gel} от времени представлены на рисунке 322.5. Уменьшение коэффициента диффузии на первых этапах выхода вещества приводит к более плавному увеличению скорости \dot{c}_i . Также на графиках представлены соответствующие зависимостям коэффициенты ошибки.

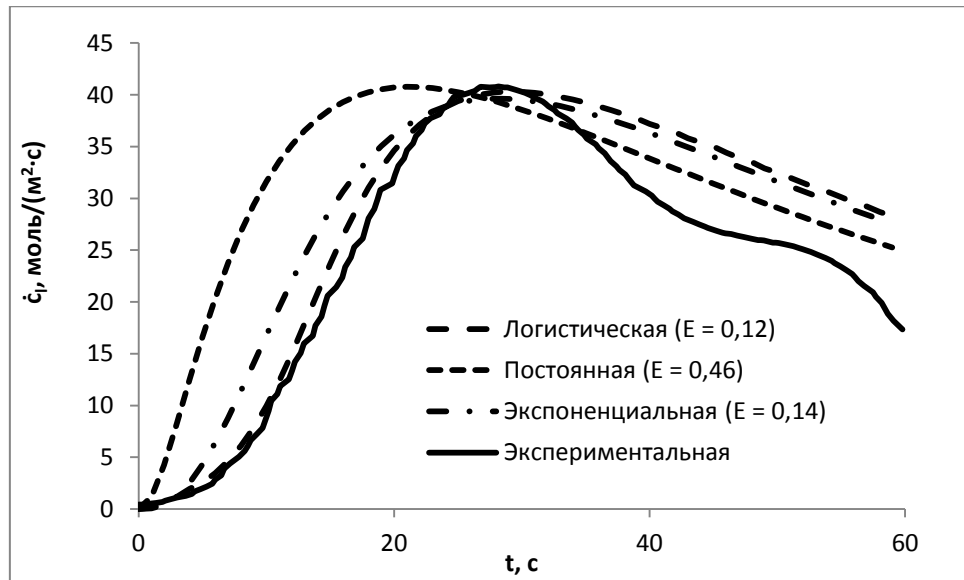


Рисунок 322.5 — Скорость изменения концентрации \dot{c}_l на расстоянии 80 мкм от границы геля при различных зависимостях коэффициента диффузии FMN в геле D_{gel} от времени при начальном распределении концентрации B по рисунку 322.1

Расчетные данные, полученные с установленными параметрами, и экспериментальные профили концентрации (рисунок 322.6) показывают хорошее совпадение между собой с коэффициентами ошибки от 0,15 до 0,04.

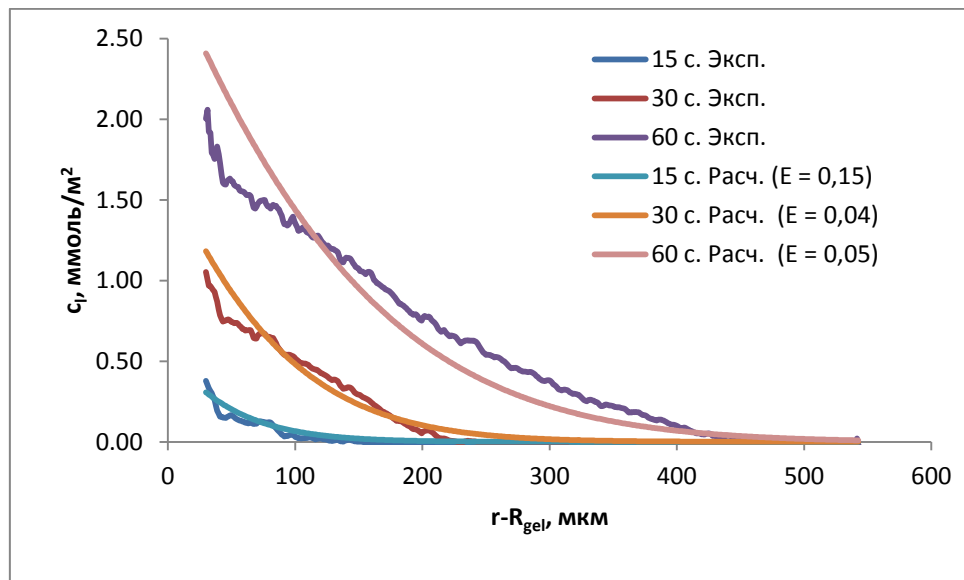


Рисунок 322.6 — Профили концентрации c_l в различные моменты времени. Расчетные данные получены при логистической зависимости коэффициента диффузии FMN в геле D_{gel} от времени (322.2) и начальном распределении концентрации B по рисунку 322.1

Основываясь на выбранной модели, было вычислено количество вышедшего FMN из геля в зависимости от времени (рисунок 322.7). Выработана рекомендация для начала

перемешивания: через 30 секунд после ввода пробы, когда основное количество FMN (~75%) покидает гель, а скорость его выхода замедляется, поскольку даже удвоение времени ожидания приведет к выходу дополнительно только 10% вещества.

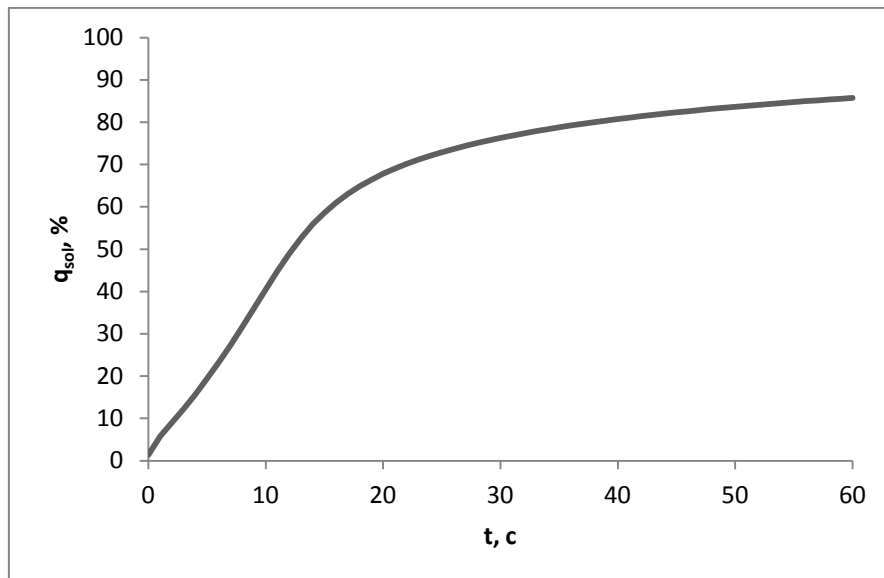


Рисунок 322.7 — Зависимость доли вышедшего FMN из геля q_{sol} от времени

Выводы

Основываясь на насыщенности желтого цвета на изображениях камеры микрофлюидного чипа, полученных после ввода пробы, было установлено изменение концентрации FMN вблизи границы геля, что, однако, не позволило сделать вывод об общем количестве вышедшего реагента. С помощью моделирования выхода FMN из геля по результатам сравнения с экспериментальными данными установлено, что наилучшее их совпадение обеспечивает логистическая зависимость D_{gel} от времени и начальное распределение FMN, когда его концентрация начинает убывать к краям, начиная с середины радиуса диска. Это позволило определить динамику выхода вещества и выработать рекомендацию для начала перемешивания: через 30 секунд после ввода пробы, когда основное количество FMN (~75%) покидает гель, а скорость его выхода замедляется

3.3 Исследование режимов активного механического перемешивания

3.3.1 Моделирование активного механического перемешивания реагента

Постановка задачи

Целью исследования было определение режима механического перемешивания реагентов внутри камеры, обеспечивающего достаточно однородное распределение реагентов. Процесс перемешивания осуществляется за счет колебаний пьезомембраны, подсоединенной к одному из входов в канал микрофлюидного чипа (рисунок 331.1) [202]. Для создания соответствующей численной модели необходимо описать взаимодействие перемешиваемого вещества с пространством на входе и выходе из канала. Здесь для удержания реагента в пределах расчетной области предложен подход на основе произвольного Лагранж-Эйлера метода, учитывающий смещение границ входа и выхода и аналогичный моделированию двухфазной системы методом подвижной сетки, описанному в пункте 1.3.3. Было исследовано влияние различных частот, форм и амплитуд сигналов на качество перемешивания.

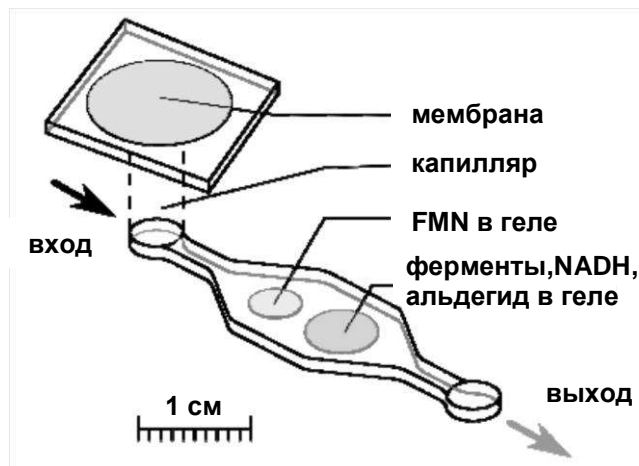


Рисунок 331.1 — Схема механического перемешивания с помощью пьезомембраны [202]

Расчетная область

Рассматривалась двумерная формулировка задачи, т.к. предполагалось, что к началу процесса перемешивания концентрация FMN уже распределена по глубине чипа за счет диффузии. Область моделирования представляла собой восьмиугольную реакционную камеру, шириной 5 мм, длиной 11 мм и углом раствора 60° у входа и выхода и включала подводящие каналы шириной 1 мм и длиной 8 мм, чтобы обеспечить запас для перемещения жидкости при её колебаниях (рисунок 331.4). Вследствие симметрии геометрии рассматривалась только половина области моделирования.

Решаемые уравнения

Неизвестными являются: поле скоростей жидкости \mathbf{u} и давление p , концентрация c , деформация сетки dx и dy .

Для моделирования распределения концентрации использовался закон сохранения массы (115.5). Расчет концентрации проводился между двух границ, добавленных на расстоянии 1 мм от входа и выхода в каналы и имитирующих линии раздела фаз. Для расчета профиля скоростей жидкости в каждой области соответствующей фазы решается отдельный набор уравнений Навье-Стокса (111.2). Для их связи между собой и движением границ раздела фаз на границах задавались условия (133.1–3). Расчет деформации сетки проводился гиперэластичным методом (пункт 1.3.3).

Граничные условия

При определении граничных условий относительно деформации сетки нужно задать на неё соответствующие ограничения. В рамках камеры сетка задавалась неподвижной. На стенках подводящих каналов и оси симметрии происходила фиксация по оси Y , позволяя ей при этом сдвигаться по X . На входе и выходе, а также границах области расчета концентрации, имитирующих линии раздела фаз, ставилось условие равенства скорости движения сетки и жидкости.

Для решения уравнений Навье-Стокса на входе задавалась переменная по времени скорость, на выходе — нулевое давление. На границах подводящих каналов ставилось условие проскальзывания (113.4) для обеспечения движения точек контакта стенок с подвижными входом, выходом и границами области расчета концентрации. На стенках камеры использовалось стандартное условие прилипания жидкости к стенкам (113.7). На оси симметрии использовалось условие равенства нулю нормальной составляющей скорости.

Для предотвращения концентрирования вещества у подвижных поверхностей на них задавался поток N :

$$N = -c \cdot (u_x \cdot n_x + u_y \cdot n_y) \quad (331.1)$$

где u_x и u_y — x и y компонента скорости потока жидкости соответственно, м/с; n_x и n_y — компоненты вектора нормали к поверхности раздела фаз. На остальных границах ставилось условие отсутствия потока концентрации (115.6).

Начальные условия

Над областью иммобилизации FMN задавалась единичная концентрация.

Физические параметры

Коэффициент диффузии D соответствовал значению для FMN в жидкости и равнялся $4,8 \cdot 10^{-10}$ м²/с [198]. Жидкость считалась водоподобной с динамической вязкостью $\eta = 0,001$ Па·с и плотностью $\rho = 1000$ кг/м³. Исследовались синусоидальные зависимости расхода жидкости Q от времени с постоянной частотой f от 5 до 50 Гц, а также импульсные с возрастающей частотой f от 1 до 10 Гц и продолжительностью импульса 0,05 с (рисунок 331.2). Амплитуда расхода жидкости составляла 1,5–2 мкл. Для поддержания стабильности границ, ограничивающих у входа и выхода распространение концентрации, на них задавался коэффициент поверхностного натяжения, равный 0,07 Н/м.

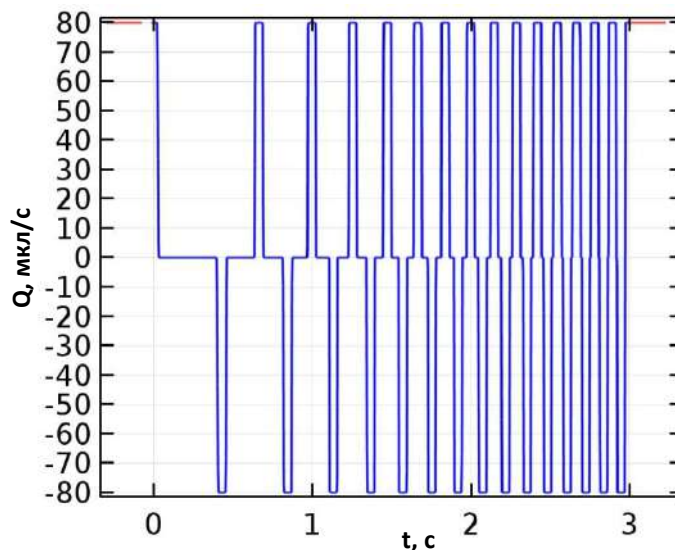


Рисунок 331.2 — Импульсная зависимость расхода жидкости Q на входе от времени с возрастающей частотой f от 1 до 10 Гц и амплитудой расхода $A = 2$ мкл

Параметры численного решения

Высокие скорости приводят к значениям сеточного числа Пекле порядка 1000. Поэтому для обеспечения приемлемой точности решения необходимо применение методов стабилизации. Для выбора размера сетки проведено исследование сходимости результатов при частоте синусоидальных колебаний $f = 10$ Гц. Чтобы разрешить периодическое изменение скорости жидкости шаг времени ограничивался сверху одной двадцатой периода. Использовался квадратичный порядок базисных функций. В качестве схемы дискретизации временного шага использовался метод класса BDF второго порядка. Для решения

ансамблированной матрицы применялся прямой решатель СЛАУ для разреженных матриц PARDISO.

Параметры оптимизации

Однородность концентрации оценивалась по коэффициенту вариации V , рассчитанному в области камеры (31.2). В случае его экспоненциальной зависимости от времени в форме:

$$V = ke^{-t/\tau} \quad (331.2)$$

эффективность перемешивания на один период колебаний может быть выражена через постоянную времени τ деленную на период колебаний или умноженную на их частоту f . В результате будет получено количество периодов необходимых для того, чтобы коэффициент вариации уменьшился в e раз.

Таким образом, нужно добиться значения коэффициента вариации V в камере не более 0,1 за 3 секунды, поскольку характерное время реакции составляет 5 с.

Параметры моделирования представлены в таблице 331.1.

Таблица 331.1 — Параметры моделирования активного перемешивания FMN

Область моделирования	
Координатная система	Двумерные Декартовы
Камера с подводными каналами	Рисунок 331.4
Решаемые уравнения	
Для нахождения скорости потока жидкости	
Уравнение Навье-Стокса и неразрывности	$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u}$ $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$
Для нахождения концентрации	
Закон сохранения массы	$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c$
Для нахождения деформации сетки	
Гиперэластичный метод	
Граничные условия	
По деформации сетки	
На стенках камеры	$dx = 0, dy = 0$
На стенках каналов, оси симметрии	$dy = 0, dx$ — свободна
На входе, выходе, границах расчетных областей	$\mathbf{u}_{mesh} = \mathbf{u}$
По скорости	
На входе	$\mathbf{u} = 2A\pi f \cos(2\pi f)$
	Рисунок 331.2
На выходе	$p = 0$
На стенках каналов	$u_t = b \frac{\partial u_t}{\partial n}$
На стенках камеры	$\mathbf{u} = 0$
На оси симметрии	$\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = 0$

На границах расчетных областей	$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_2 = \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_1 + \mathbf{f}_{st}$ $\mathbf{u}_1 = \mathbf{u}_2$
По концентрации	
Отсутствие потока концентрации на стенках камеры, каналов и оси симметрии	$-\mathbf{n} \cdot D \nabla c = 0$
Поток на границах расчетных областей	$N = -c \cdot (u_x \cdot n_x + u_y \cdot n_y)$
Начальные условия	
Над областью иммобилизации	$c = 1$
Нулевые начальные условия	$c = 0, \mathbf{u} = 0, dx = 0, dy = 0$
Физические параметры	
Коэффициент диффузии, D	$4,8 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$
Частота колебаний, f	1 – 50 Гц
Амплитуда расхода, A	1,5 – 2 мкл
Плотность жидкости, ρ	1000 кг/м ³
Вязкость жидкости, η	0,001 Па·с
Коэффициент поверхностного натяжения, σ	0,07 Н/м
Угол смачивания, θ	90°
Длина проскальзывания, b	$\Delta x/5$
Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стабилизированный GLS
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDISO
Сетка	
Определялась из исследования сходимости результатов решения	
Шаг времени	
$\Delta t \leq 1/(20 \cdot f)c$	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Параметры оптимизации	
Коэффициент вариации	$V < 0,1$

Результаты

На рисунке 331.3 представлено изменение оценки коэффициента вариации V в камере в зависимости от решаемого числа степеней свободы N_f , а в таблице 331.2 — соответствие им размера сетки. Вначале с уменьшением сетки коэффициент вариации V уменьшается, что связано с более качественным расчетом профиля скоростей и процесса перемешивания, который огрубляется при использовании больших элементов. Затем идёт рост из-за более детализированного описания распределения концентрации. Таким образом, разнонаправленные последствия изменения размера сетки формируют минимум коэффициента вариации V при величине элемента $\Delta x_{max} = 0,1$ мм, когда качество расчета скорости перестаёт улучшаться. Однако с уменьшением максимального размера сетки Δx_{max} с 0,1 до 0,05 мм и ростом числа степеней свободы N_f в 3,1 раза значение коэффициента вариации V возрастает всего на 2,3%.

Таким образом, для дальнейшего исследования было выбрано ограничение на максимальный размер сетки Δx_{max} , равное 0,1 мм.

Таблица 331.2 — Соответствие максимального размера сетки Δx_{max} и решаемого числа степеней свободы N_f

Δx_{max} , мм	N_f
0,4	16460
0,2	34279
0,1	93125
0,07	163920
0,05	292752

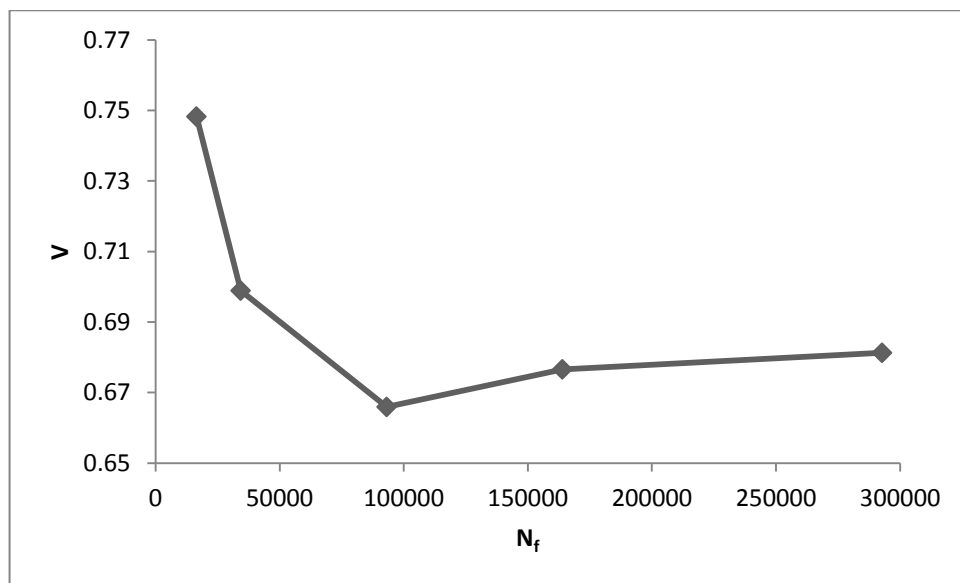


Рисунок 331.3 — Зависимость коэффициента вариации в камере V от числа решаемых степеней свободы N_f при частоте синусоидальных колебаний расхода жидкости $f = 10$ Гц

Распределения концентрации после перемешивания в течение 3-х секунд при различных параметрах представлены на рисунке 331.4. Видно, что FMN главным образом располагается в той половине чипа, в которой был изначально иммобилизован, что говорит о плохом массопереносе между частями камеры, и лишь при использовании импульсных колебаний с переменной частотой он распространяется на всю камеру.

Зависимость коэффициента вариации V от времени для синусоидальных колебаний с постоянной частотой показана на рисунке 331.5. Быстрое уменьшение вариации в течение первой секунды связано с распространением FMN по левой половине чипа. Далее скорость перемешивания уменьшается, и спад принимает экспоненциальный характер (331.2). Минимальное значение коэффициента вариации V к 3 секундам, равное 0,67, достигается при частоте 10 Гц (рисунок 331.5) и говорит о сильной неоднородности распределения.

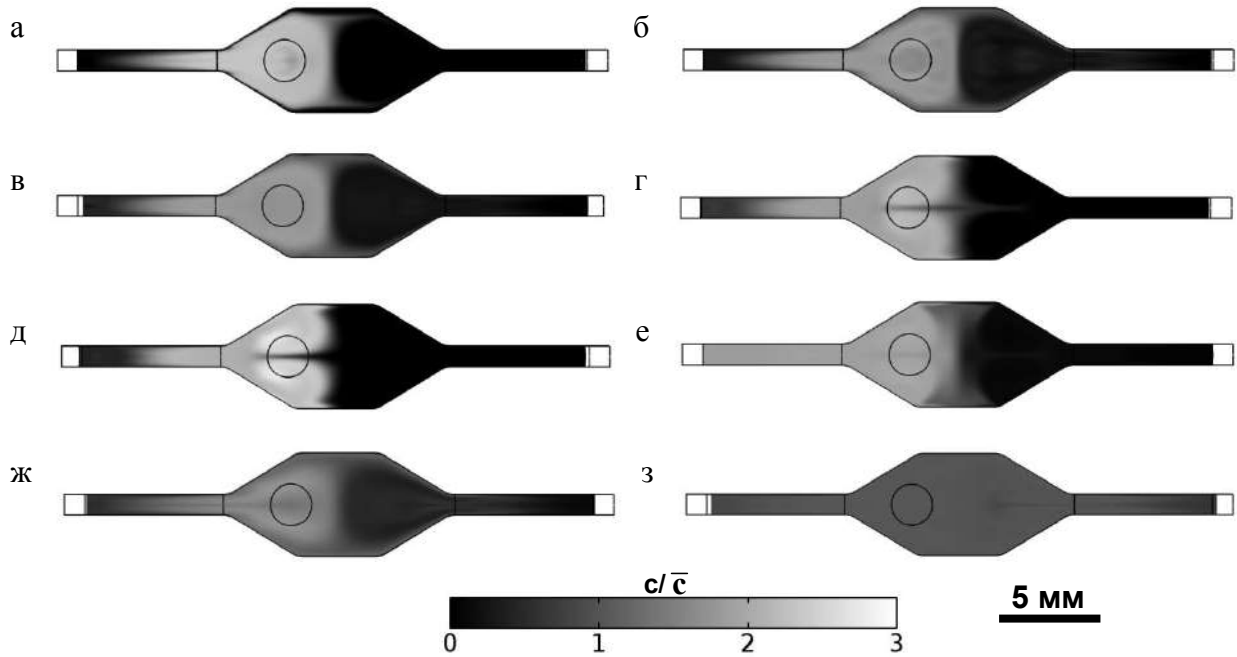


Рисунок 331.4 — Распределение концентрации, нормированной на её среднее значение, c/\bar{c} после воздействия в течение 3-х секунд синусоидальных колебаний жидкости с частотой: а) 5 Гц; б) 10 Гц; в) 15 Гц; г) 20 Гц; д) 25 Гц; е) 50 Гц и импульсных с увеличивающейся частотой от 1 до 10 Гц и амплитудой: ж) 1,5 мкл; з) 2 мкл.

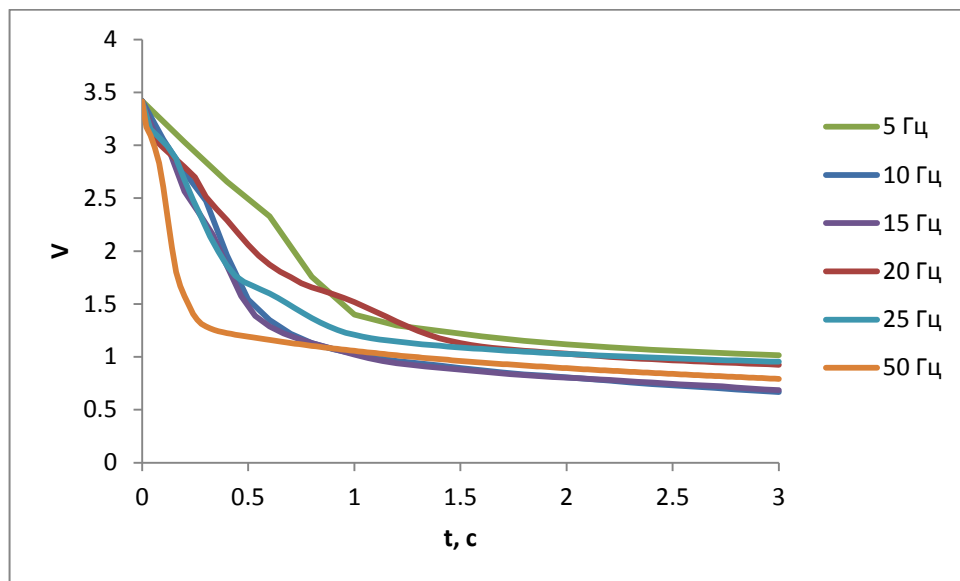


Рисунок 331.5 — Коэффициент вариации V распределения FMN в камере микрофлюидного чипа при синусоидальных колебаниях жидкости с амплитудой $A = 1,5$ мкл

Ухудшение перемешивания при превышении 10 Гц связано с изменением характера потоков при перемешивании, что приводит к уменьшению его эффективности за один цикл (рисунок 331.6). Это связано с превышением порогового числа Вомерсли (пункт 1.1.2), равного 10, при котором вихри начинают занимать меньшую область у входа в камеру.

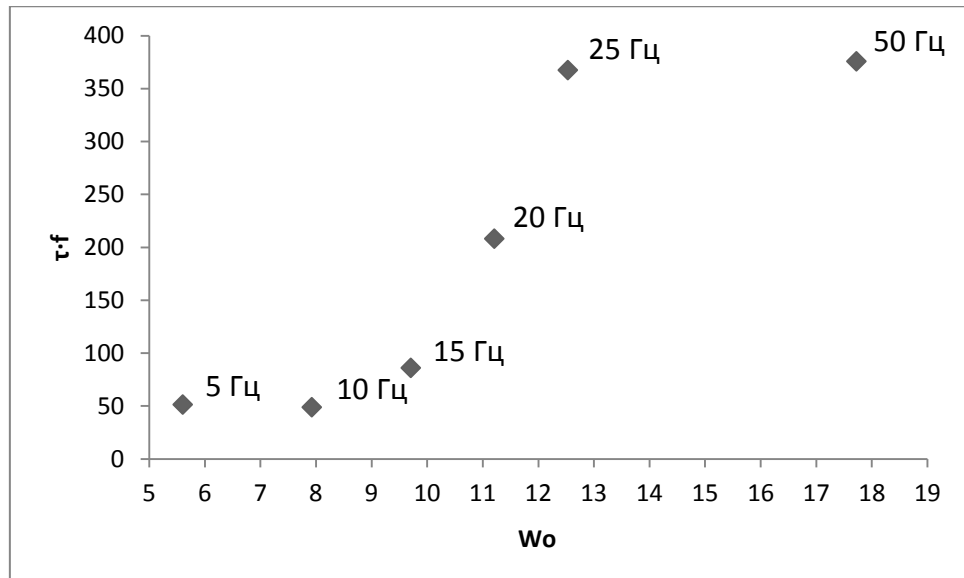


Рисунок 331.6 — Число периодов необходимых для уменьшения коэффициента вариации в e раз ($\tau \cdot f$) в зависимости от числа Вомерсли W_o

Использование импульсного сигнала переменной частоты от 1 до 10 Гц обеспечивает лучшее перемешивание (рисунок 331.7). Это связано с тем, что при первом колебании FMN проталкивается в противоположную часть камеры, и при увеличении частоты происходит его эффективное перемешивание. Повышение амплитуды колебаний A до 2 мкл при использовании данного режима позволяет достичь к 3 секундам значения коэффициента вариации концентрации V в реакционной камере, равного 0,033.

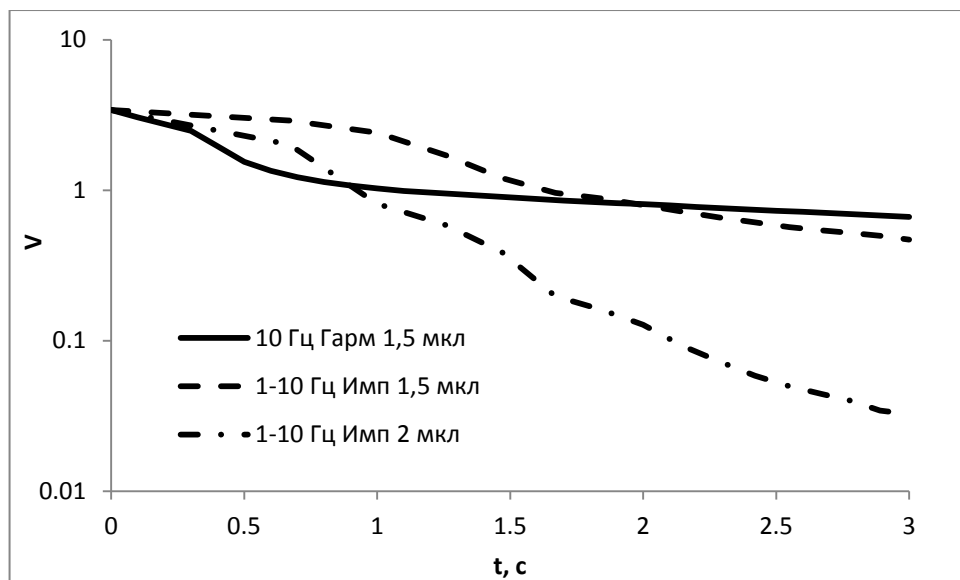


Рисунок 331.7 — Коэффициент вариации V распределения FMN в камере микрофлюидного чипа при различных формах сигнала и амплитуде расхода жидкости

3.3.2 Экспериментальная проверка

Проверка результатов моделирования и эффективности выбранного режима перемешивания проводилась лабораторией биолуминесцентных биотехнологий Сибирского федерального университета.

Было исследовано перемешивание красителя при различных частотах колебаний жидкости. Эксперимент подтвердил эффективность применения переменной частоты колебаний, возрастающей с 1 до 10 Гц (рисунок 332.1а), а также отсутствие перемешивания при частотах выше 20 Гц, в частности при 50 Гц (рисунок 332.1б).

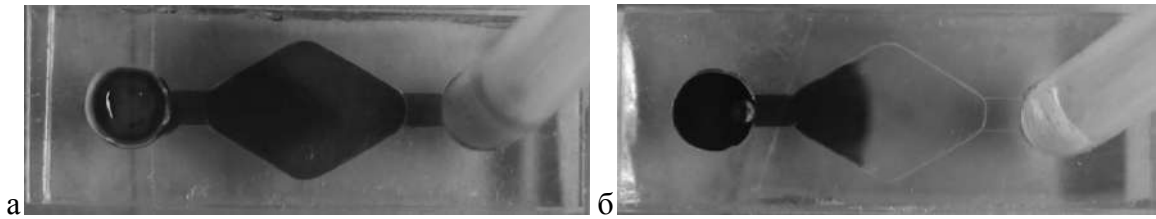


Рисунок 332.1 — Распределение красителя после перемешивания в течение 3 с:
а) переменная частота, возрастающей с 1 до 10 Гц; б) 50 Гц

Правильность и эффективность выбранного способа перемешивания также подтверждено при проведении ферментативной реакции, в которой наблюдается значительный рост интенсивности люминесценции после начала перемешивания (рисунок 332.2).

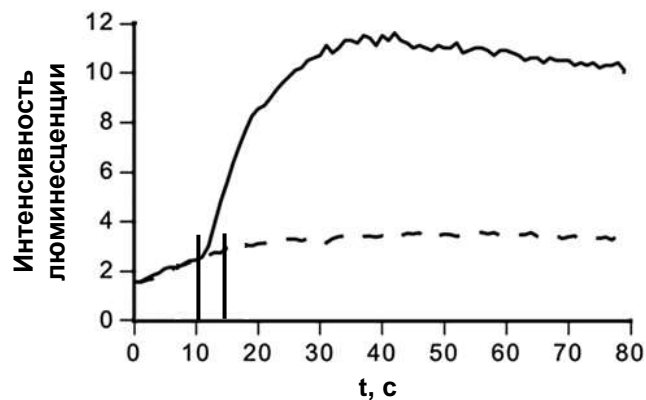


Рисунок 332.2 — Кинетика люминесценции без активного смешивания (пунктирная линия) и с активным перемешиванием с переменной частотой колебаний жидкости (сплошная линия) в микрофлюидном чипе

Выводы

С помощью численной модели активного механического перемешивания на основе произвольного Лагранж-Эйлера метода определено, что достичь равномерного распределения концентрации компонентов реакции (коэффициент вариации 0,03) в

восьмиугольной объемом 20 мкл реакционной камере микрофлюидного чипа для ферментативного анализа пробы позволяет перемешивание реагента с использованием режима импульсных колебаний жидкости с возрастанием частоты в течение 3 секунд с 1 до 10 Гц и амплитудой расхода 2 мкл. Результаты моделирования были подтверждены экспериментальными данными.

Выводы к главе 3

В результате моделирования пассивного перемешивания FMN в серпантинном канале в условиях его растворения с поверхности чипа установлено, что оно не обеспечивает однородности ввода реагента в реакционную камеру, и поэтому необходимо использовать активные методы для достижения приемлемых времен перемешивания. С помощью численной модели активного механического перемешивания на основе произвольного Лагранж-Эйлера метода определено, что достичь равномерного распределения концентрации компонентов реакции (коэффициент вариации 0,03) в восьмиугольной объемом 20 мкл реакционной камере микрофлюидного чипа для ферментативного анализа пробы позволяет перемешивание реагента с использованием режима импульсных колебаний жидкости с возрастанием частоты в течение 3 секунд с 1 до 10 Гц и амплитудой расхода 2 мкл. Результаты моделирования были подтверждены экспериментальными данными.

Сравнением модельных и экспериментальных данных по изменению концентрации FMN вблизи границы геля после добавления пробы определена динамика его выхода и рекомендовано начинать перемешивание через 30 секунд с момента ввода пробы, когда основное количество FMN (~75%) покидает гель, а скорость его выхода замедляется.

Глава 4. Перемешивание реагентов в микрофлюидных устройствах в процессе формирования капель пиколитровых объемов

4.1 Характеристика методов решения двухфазных задач в условиях малых значений капиллярных чисел от 10^{-3} до 10^{-6}

Постановка задачи

Проведение расчета движения фаз при капиллярных числах от 10^{-3} до 10^{-6} , характерных для микрофлюидных устройств, и скоростных профилей в перекрестии каналов с использованием методов подвижной сетки, функции уровня и фазового поля для выбора подходящего для моделирования двухфазных систем при изучении процесса перемешивания реагентов на этапе формирования капли. Определение их основных особенностей, достоинств и недостатков. Перенос фаз исследовался на примере заполнения линейного канала. Скоростные профили получали при движении фаз в асимметричной геометрии микрофлюидного чипа с фокусировкой потока.

Расчетная область

В процессе моделирования рассматривалось двумерное приближение задачи. Длина l линейного канала составляла 200 мкм, ширина h — 30 мкм (рисунок 41.1а). Геометрия области, в которой исследовался процесс образования вихрей, представлена на рисунке 41.1б.

Решаемые уравнения

Для расчета профиля скоростей жидкости решалось уравнение Навье-Стокса (133.7) с добавленной в качестве объемной силой поверхностного натяжения. Для метода подвижной сетки расчет деформации сетки проводился гиперэластичным методом (пункт 1.3.3). Для метода функции уровня решалось уравнение конвективного переноса (133.6). Для метода фазового поля — уравнения минимизации свободной энергии (133.12) и (133.13).

Граничные условия

На входе задавалась соответствующая средняя скорость. На выходе — нулевое давление. На стенках для метода подвижной сетки и метода функции уровня используется условие проскальзывания жидкости (113.4). Для метода фазового поля на стенках использовалось стандартное условие прилипания жидкости (113.7).

Для метода подвижной сетки на входе и выходе положение элементов расчетной сетки фиксировалось. На стенках каналов фиксация осуществлялась только по оси Y , позволяя ей

сдвигаться по X . На границе раздела фаз задавались условия связи с потоком жидкостей (133.1–3).

Начальные условия

Первая фаза заполняла канал до расстояния 50 мкм от входа при изучении движения в линейном канале (рисунок 41.1а) и до 30 мкм в асимметричной геометрии (рисунок 41.1б).

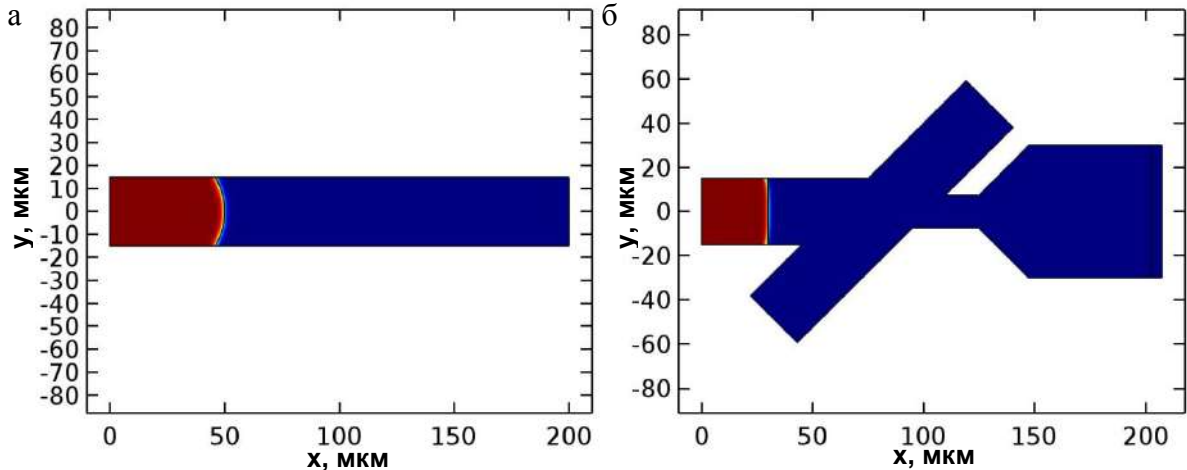


Рисунок 41.1 — Начальные условия распределения фаз: а) линейный канал; б) асимметричная геометрия генератора капель. Красным обозначена первая фаза, синим — вторая

Физические параметры

При рассмотрении линейного канала считалось, что на вход в канал подается водоподобная жидкость с вязкостью $\eta_1 = 0,001$ Па·с, и плотностью $\rho_1 = 1000$ кг/м³. Вторая фаза представляла собой масло с вязкостью $\eta_2 = 0,03$ Па·с и плотностью $\rho_2 = 880$ кг/м³. Коэффициент поверхностного натяжения на границе фаз $\sigma = 0,05$ Н/м. Средняя скорость U варьировалась от 0,1 до 0,0001 м/с. При рассмотрении асимметричной геометрии генератора капель дисперсная фаза считалась водоподобной с расходом $Q_1 = 0,1$ мкл/мин, а непрерывная — маслом с расходом $Q_2 = 1$ мкл/мин. Таким образом, капиллярное число Ca (112.6) изменялось от $2 \cdot 10^{-6}$ до $2 \cdot 10^{-3}$ для водоподобной жидкости и от $6 \cdot 10^{-5}$ до $6 \cdot 10^{-2}$ для масла. Угол смачивания составлял 120° относительно первой, водоподобной фазы.

Длина проскальзывания b для метода функции уровня соответствовала размеру элемента сетки на границе и одной пятой элемента для метода подвижной сетки. Пороговое качество элемента для начала обновления сетки q_m для метода подвижной сетки варьировалось от 0,2 до 0,5. Для метода функции уровня параметр реинициализации γ соответствовал увеличенной в полтора раза средней скорости U . Для метода фазового поля параметр мобильности χ варьировался от 0,1 до 1000 м·с/кг. Параметр ширины переходной зоны между фазами ε для функции уровня варьировался от одной двадцатой до одной сороковой ширины канала h . Для метода фазового поля этот параметр равнялся $h/40$.

Параметры численного решения

Использовался стандартный метод Галёркина. В качестве схемы дискретизации временного шага применялся метод класса BDF второго порядка. Шаг времени определялся автоматически. Использовался квадратичный порядок базисных функций.

Для метода подвижной сетки размер элементов варьировался по области моделирования от $h/20$ на границах до $h/5$ в центре (рисунок 41.2). Таким образом, длина проскальзывания b составляла $h/100$.

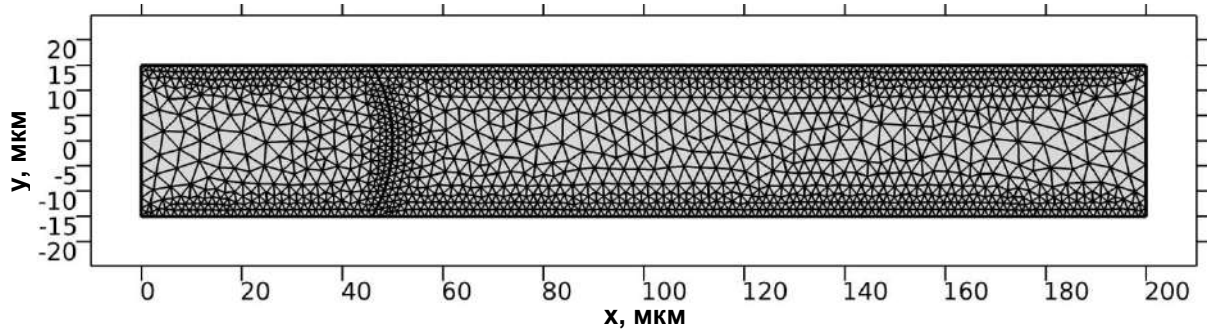


Рисунок 41.2 — Расчетная сетка метода подвижной сетки

Для метода функции уровня использовалась как однородная сетка, так и с граничными элементами с минимальным размером по нормали к поверхности $h/100$ (рисунок 41.3), обеспечивающим соответствующую длину проскальзывания. Основной размер сетки варьировался от $h/10$ до $h/100$.

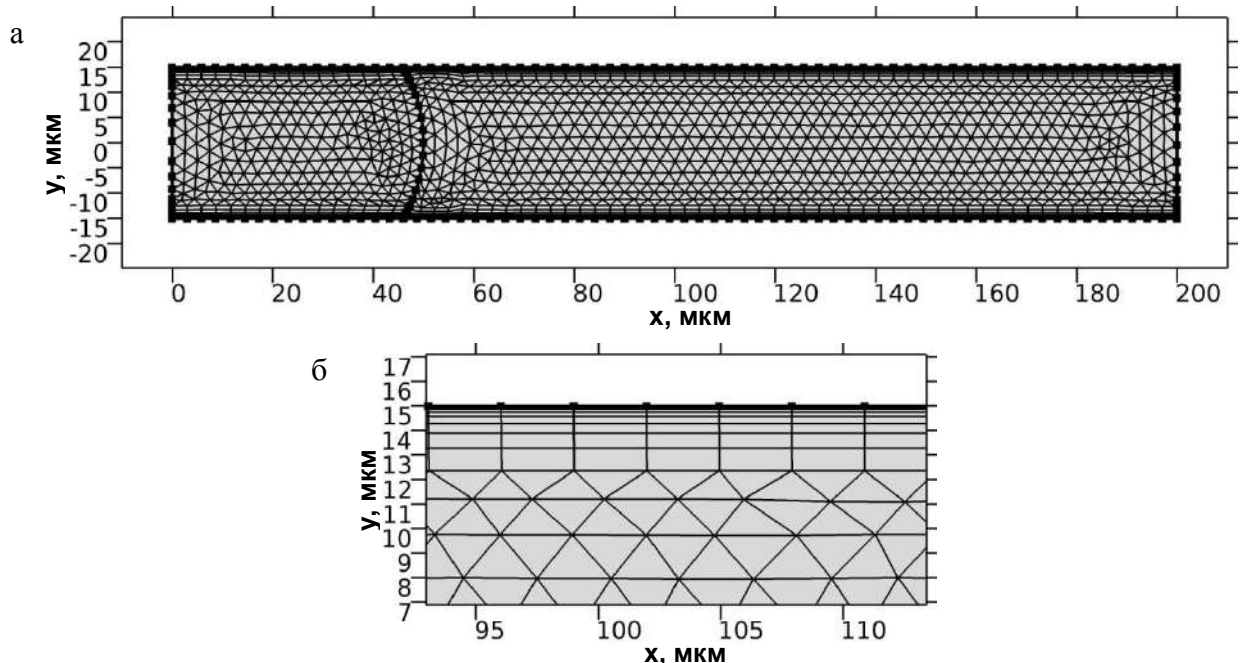


Рисунок 41.3 — Расчетная сетка метода функции уровня с основным размером сетки $h/10$ и с граничными элементами: а) общий вид; б) увеличенная область граничных элементов

Для метода фазового поля использовалась однородная сетка размером $h/20$.

Для решения ансамблированной матрицы применялся прямой решатель СЛАУ для разреженных матриц PARDISO.

Параметры сравнения

При проведении численного моделирования в линейном канале параметрами, по которым проводилось сравнение, были время t^{comp} , необходимое для расчета, а также ошибка задержки фаз ΔS . Задержка фазы определялась по разнице между ожидаемой площадью области заполнения первой фазы S^{an} и фактической, полученной в ходе расчетов S^{comp} :

$$\Delta S = S^{an} - S^{comp} \quad (41.1)$$

Время, до которого проводился расчет, определялось таким образом, чтобы граница фаз в случае отсутствия ошибок проходила 100 мкм — характерный масштаб каналов и структур.

В асимметричной геометрии интерес представлял профиль скоростей в перекрестии каналов.

Параметры моделирования представлены в таблице 41.1.

Таблица 41.1 — Параметры моделирования при сравнении методов решения двухфазных задач

Область моделирования	
Координатная система	Двумерные Декартовы
Линейный канал	Рисунок 41.1a
Ширина канала, h	30 мкм
Длина канала, l	200 мкм
Асимметричная геометрия генератора капель	Рисунок 41.1б
Решаемые уравнения	
Для нахождения скорости потока жидкости	
Уравнение Навье-Стокса и неразрывности	$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F}_{st}$ $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$
Для подвижной сетки	
Гиперэластичный метод	
Для функции уровня	
Конвективное уравнение	$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \phi = \gamma \nabla \cdot \left(\varepsilon \nabla \phi - \phi(1-\phi) \frac{\nabla \phi}{ \nabla \phi } \right)$
Для фазового поля	
Минимизация свободной энергии	$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \phi = \nabla \cdot \frac{3\chi\varepsilon\sigma}{\sqrt{8}} \nabla \psi$ $\psi = -\nabla \cdot \varepsilon^2 \nabla \phi + (\phi^2 - 1)\phi$
Граничные условия	
По скорости	
На входе	$\mathbf{u} = U$
На выходе	$p = 0$
Для метода подвижной сетки и функции уровня на стенках каналов	$u_i = b \frac{\partial u_i}{\partial n}$

Для метода фазового поля на стенках каналов	$\mathbf{u} = 0$
На границе раздела для метода подвижной сетки	$\mathbf{u}_1 = \mathbf{u}_2$ $\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_2 = \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_1 + \mathbf{f}_{st}$
По деформации сетки для метода подвижной сетки	
На входе и выходе	$dx = 0, dy = 0$
На стенках каналов	$dy = 0, dx$ — свободна
На границе раздела фаз	$\mathbf{u}_{mesh} = \mathbf{u}$
Начальные условия	
По распределению фаз	Рисунок 41.1
Нулевые по скорости	$\mathbf{u} = 0, p = 0$
Физические параметры	
Средняя скорость, U	0,1 – 0,0001 м/с
Длина проскальзывания, b	$h/10 - h/100$
Угол смачивания, θ	120°
Коэффициент поверхностного натяжения, σ	0,05 Н/м
Плотность жидкости 1, ρ_1	1000 кг/м ³
Вязкость жидкости 1, η_1	0,001 Па·с
Плотность жидкости 2, ρ_2	880 кг/м ³
Вязкость жидкости 2, η_2	0,03 Па·с
Капиллярное число для жидкости 1, Ca_1	$2 \cdot 10^{-6} - 2 \cdot 10^{-3}$
Капиллярное число для жидкости 2, Ca_2	$6 \cdot 10^{-5} - 6 \cdot 10^{-2}$
Пороговое качество сетки, q_m	0,2 – 0,5
Параметр реинициализации, γ	1,5 U
Параметр мобильности, χ	0,1 – 1000 м·с/кг
Параметр ширины переходной зоны, ε	$h/20 - h/40$
Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стандартный Галёркина
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDISO
Сетка	
Варьировалась	$h/5 - h/100$
Шаг времени	
Автоматический	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Параметры сравнения	
Минимизация задержки фазы	$\min(\Delta S)$
Минимизация времени решения	$\min(t^{comp})$

Метод с подвижной сеткой

На рисунке 41.4 представлены распределения скоростей, полученные методом подвижной сетки с различным пороговым качеством элемента для начала обновления сетки. Видно, что минимально допустимое качество сетки может оказывать существенное влияние на результаты и требует внимательного контроля.

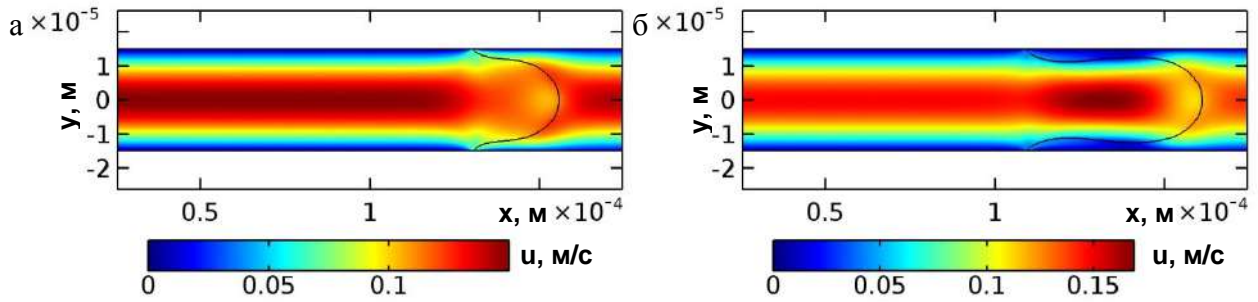


Рисунок 41.4 — Скоростные профили при средней скорости $U = 0,1$ м/с и пороговом качестве сетки q_m : б) 0,2; в) 0,5

Малая скорость жидкостей не влияет на процесс получения решения (рисунок 41.5). Расчет при этом занимает около минуты за счет широких возможностей по варьированию размера сетки и отсутствия необходимости вычислять фазовую переменную.

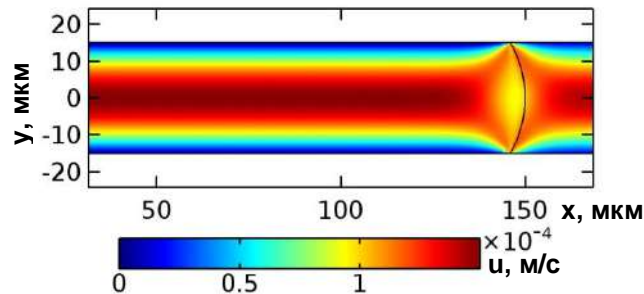


Рисунок 41.5 — Скоростной профиль при средней скорости $U = 0,0001$ м/с

Метод функции уровня

При использовании однородной сетки размером $h/10$ для скорости 0,1 м/с очевидно несоответствие результатов, полученных методом функции уровня, результатам с подвижной сеткой (рисунок 41.6а), что связано с большой длиной проскальзывания. Используя граничные элементы (рисунок 41.3), позволяющие задать меньшую длину проскальзывания скорости жидкости, сразу получаем характерный профиль межфазной границы (рисунок 41.6б).

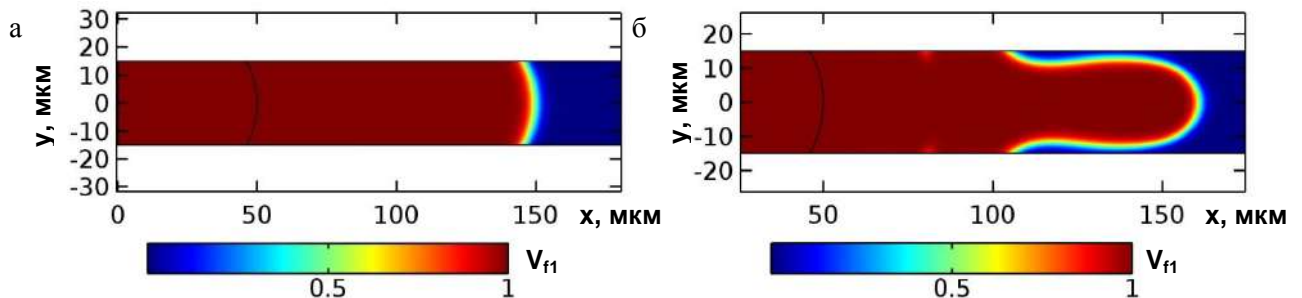


Рисунок 41.6 — Распределение фаз при средней скорости $U = 0,1$ м/с и: а) при однородной сетке размером $h/10$; б) с граничными элементами

На рисунке 41.7 представлены профили скоростей, полученные при различных скоростях, из которых следует, что качество решения ухудшается с уменьшением скорости, и при скорости 0,001 м/с численные возмущения не дают получить результат (рисунок 41.7в)

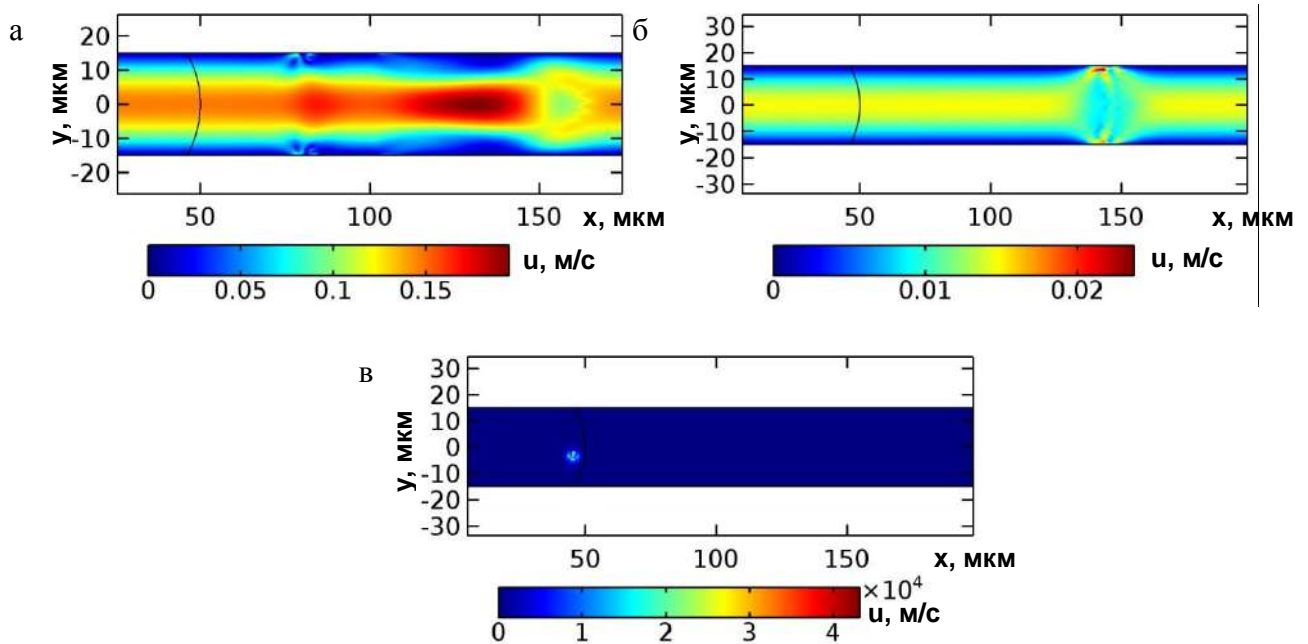


Рисунок 41.7 — Профили скоростей, полученные при размере основной сетки $h/10$, параметре ширины перехода между фазами $\varepsilon = h/20$ и средней скорости U : а) 0,1 м/с; б) 0,01 м/с; в) 0,001 м/с

При этом уменьшение сетки с уменьшением ширины перехода между фазами не облегчает получение результатов (рисунок 41.8).

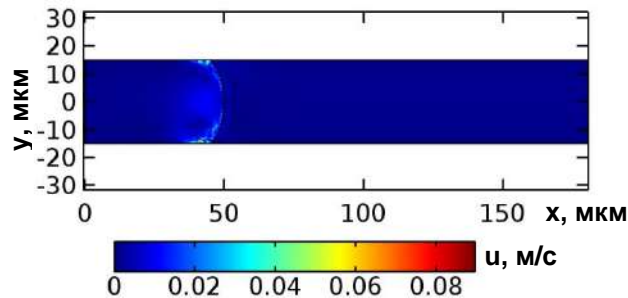


Рисунок 41.8 — Профиль скоростей, полученный при средней скорости $U = 0,001$ м/с, размере сетки $h/20$ и параметре ширины перехода между фазами $\varepsilon = h/40$

Улучшить результат позволяет сохранение параметра реинициализации γ на уровне 0,015 м/с или уменьшение сетки с сохранением ширины межфазового перехода ε (рисунок 41.9).

При уменьшении средней скорости U до 0,0001 м/с параметр реинициализации γ , при котором возможно получение решения без изменения расчетной сетки, по прежнему составляет 0,015 м/с, но при этом наблюдается большее отставание фазы ΔS (рисунок 41.10а). Также можно уменьшить сетку до $h/100$ (рисунок 41.10б), но время расчета t^{comp} увеличивается до 13 часов. Одновременное сохранение параметра реинициализации γ , равного 0,015 м/с, и уменьшение сетки до $h/20$ (рисунок 41.10в) позволяет уменьшить задержку ΔS и сохранить приемлемое время расчета t^{comp} , составляющее около получаса.

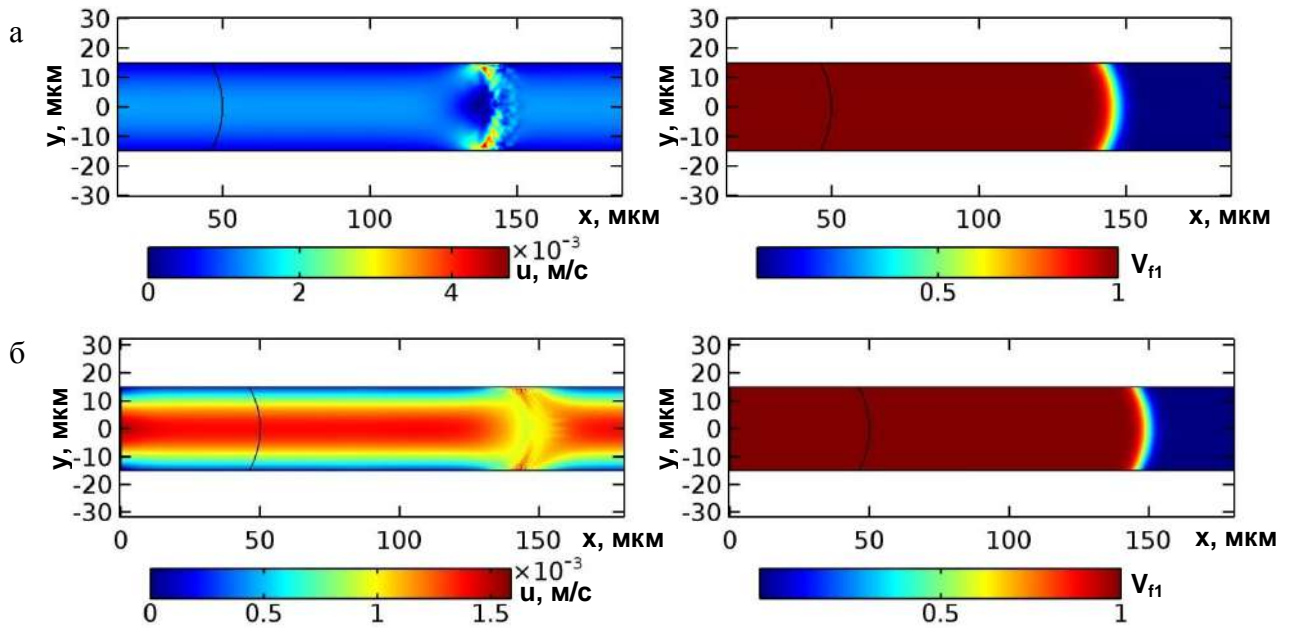


Рисунок 41.9 — Профили скоростей и распределение фаз при средней скорости $U = 0,001$ м/с и
 а) параметре реинициализации $\gamma = 0,015$ м/с; б) размере сетки $h/20$ и параметре ширины
 $\varepsilon = h/20$

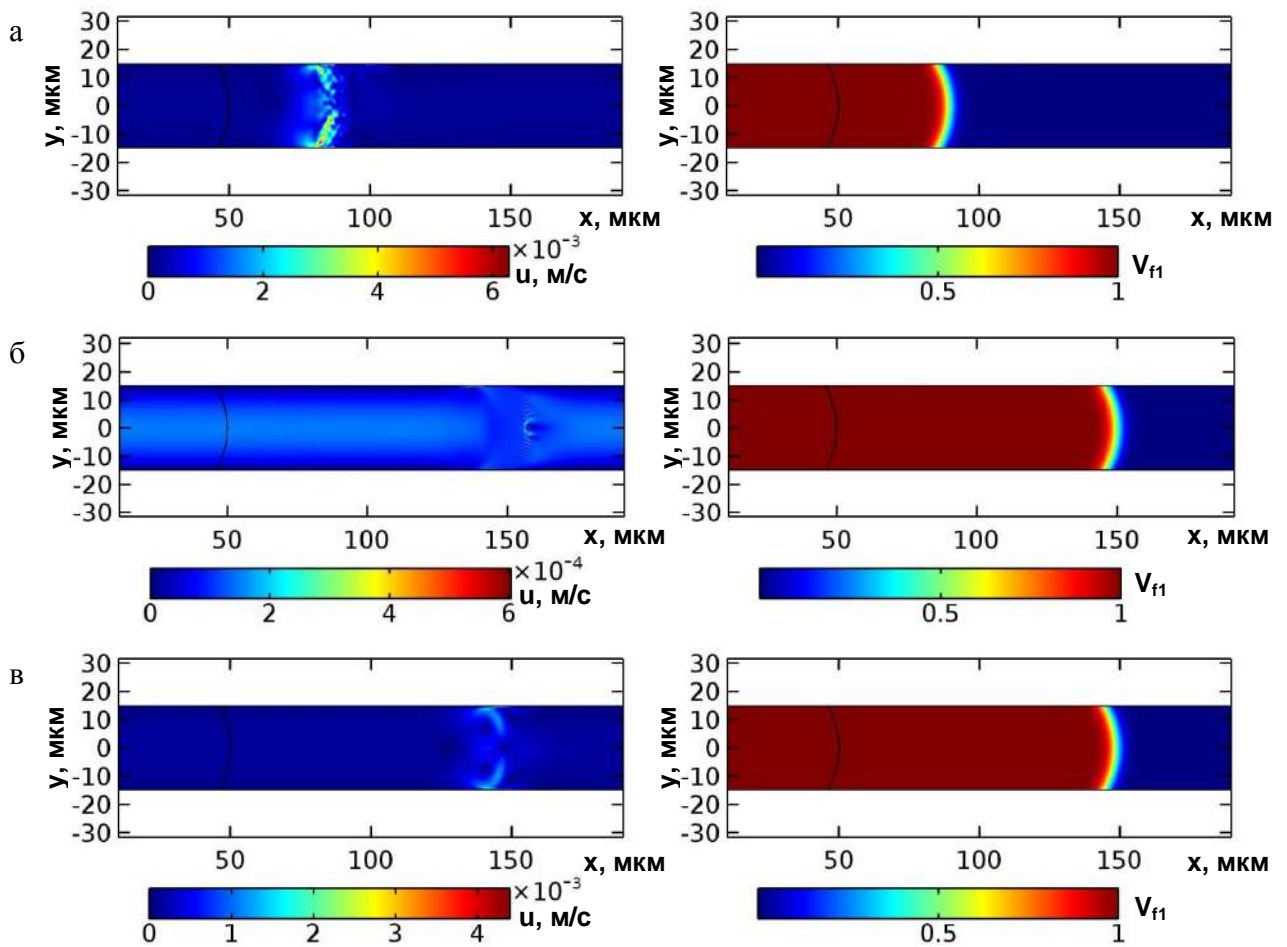


Рисунок 41.10 — Профили скоростей и распределение фаз при скорости $U = 0,0001$ м/с,
 параметре ширины $\varepsilon = h/20$ и: а) $\gamma = 0,015$ м/с и сетке $h/10$; б) $\gamma = 0,00015$ м/с и сетке $h/100$;
 в) $\gamma = 0,015$ м/с и сетке $h/20$

Качество решения зависит именно от капиллярного числа, что подтверждается данными, представленными на рисунке 41.11. На нём изображены профили скоростей при одинаковом капиллярном числе первой фазы $2 \cdot 10^{-5}$, но разных остальных параметрах.

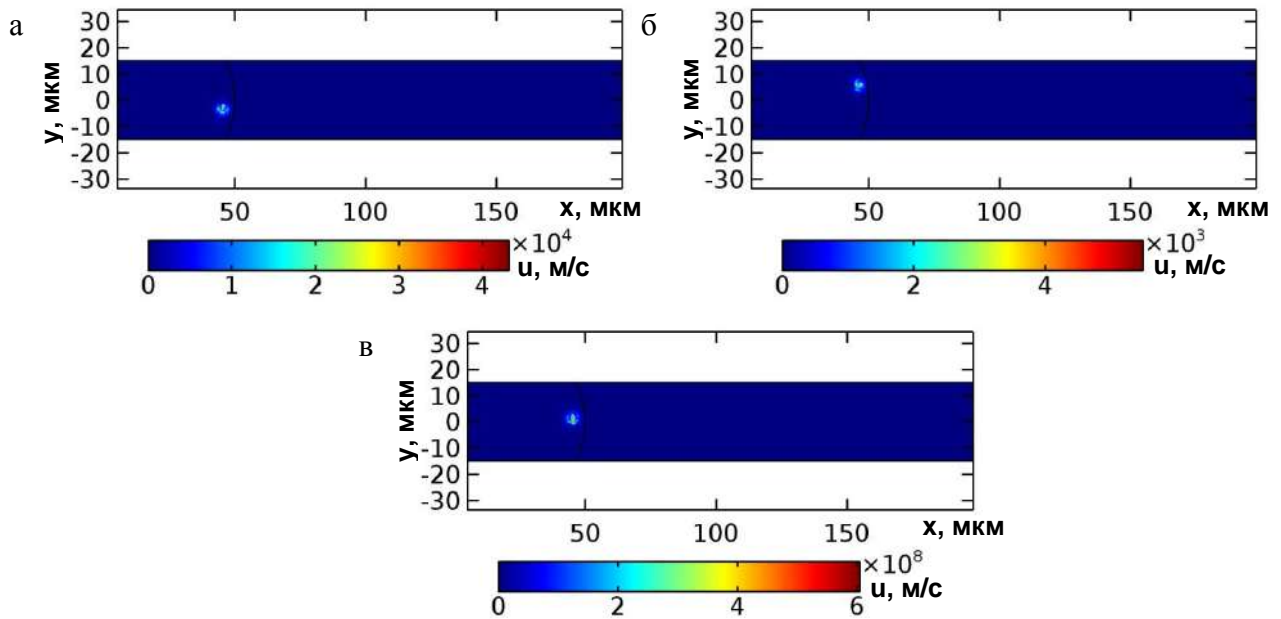


Рисунок 41.11 — Профили скоростей, полученные при размере основной сетки $h/10$, параметре ширины перехода $\varepsilon = h/20$, капиллярном числе первой фазы $Ca_1 = 2 \cdot 10^{-5}$ и: а) средней скорости $U = 0,001$ м/с и базовых параметрах; б) средней скорости $U = 0,01$ м/с и уменьшенных в 10 раз вязкостях η_1 и η_2 ; в) средней скорости $U = 0,01$ м/с и увеличенном в 10 раз коэффициенте поверхностного натяжения σ

Таким образом, при использовании метода функции уровня возникают проблемы с получением решения при капиллярных числах от 10^{-5} и менее.

Метод фазового поля

Трудности использования метода фазового поля связаны с необходимостью подбора параметра мобильности χ , от которого в значительной степени зависят результаты моделирования. Это можно видеть по данным, представленным на рисунке 41.12.

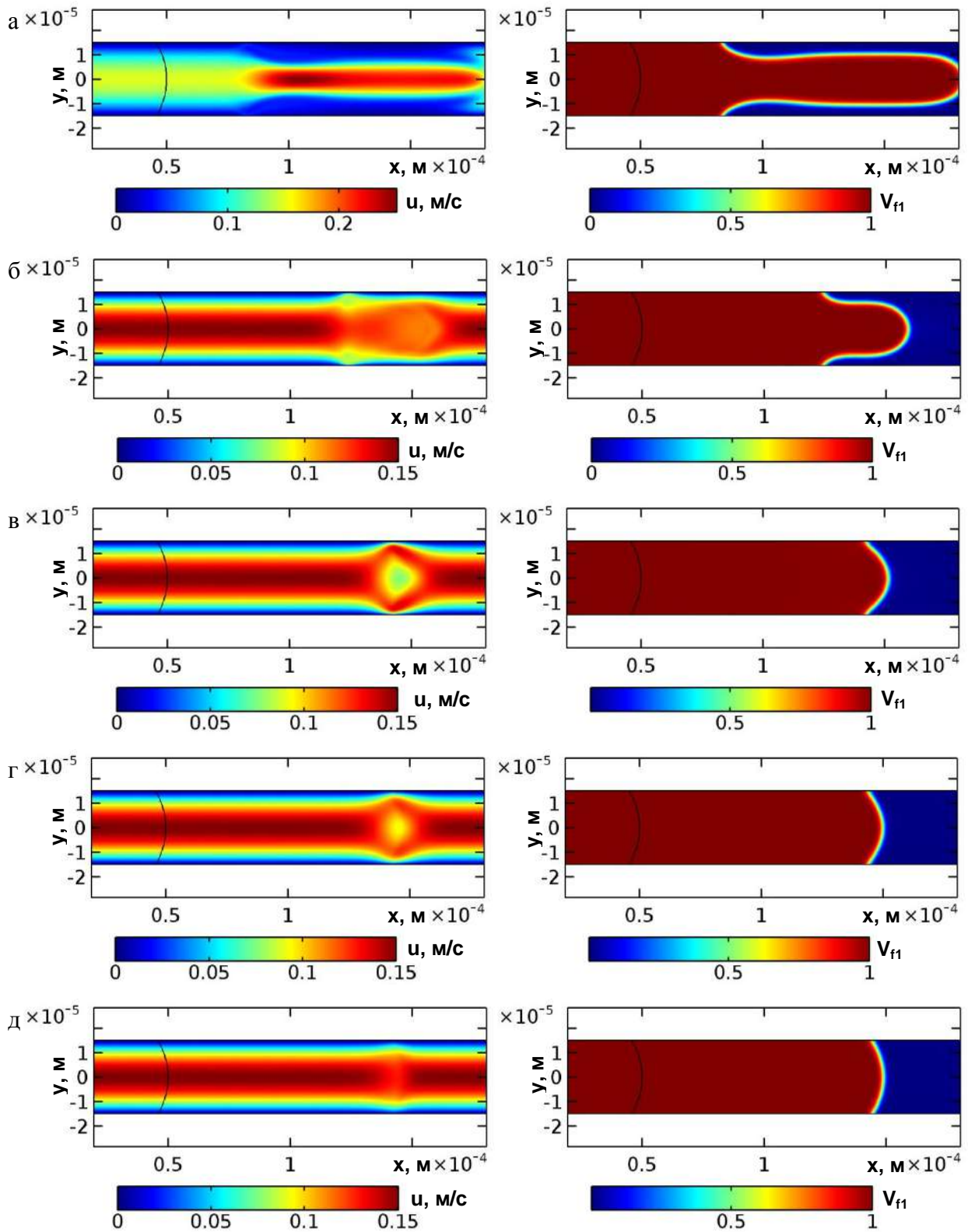


Рисунок 41.12 — Скоростные профили и распределение фаз при средней скорости $U = 0,1$ м/с и параметре мобильности χ : а) 0,1; б) 1; в) 10; г) 100; д) 1000

По сравнению с методом с подвижной сеткой (рисунок 41.46) был подобран параметр мобильности χ , который оказался равен 0,07 (рисунок 41.13).

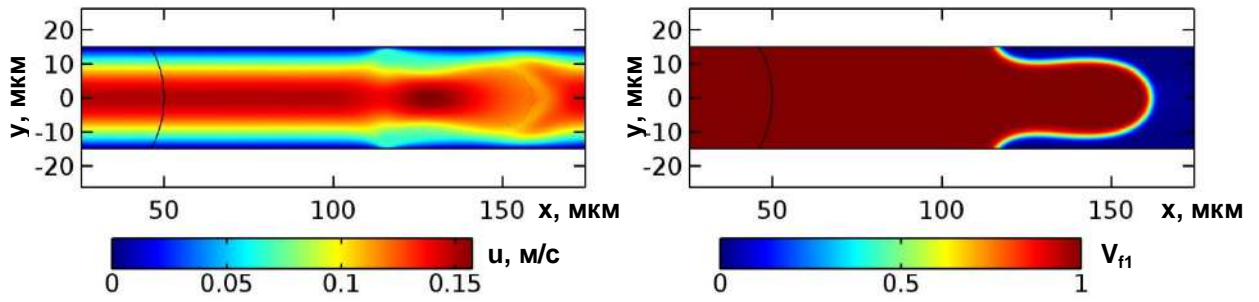


Рисунок 41.13 — Скоростные профили и распределение фаз при средней скорости $U = 0,1$ м/с и параметре мобильности $\chi = 0,7$

При этом проблем с получением решений при малых скоростях нет (рисунок 41.14), хотя время расчета t^{comp} возрастает до 45 минут.

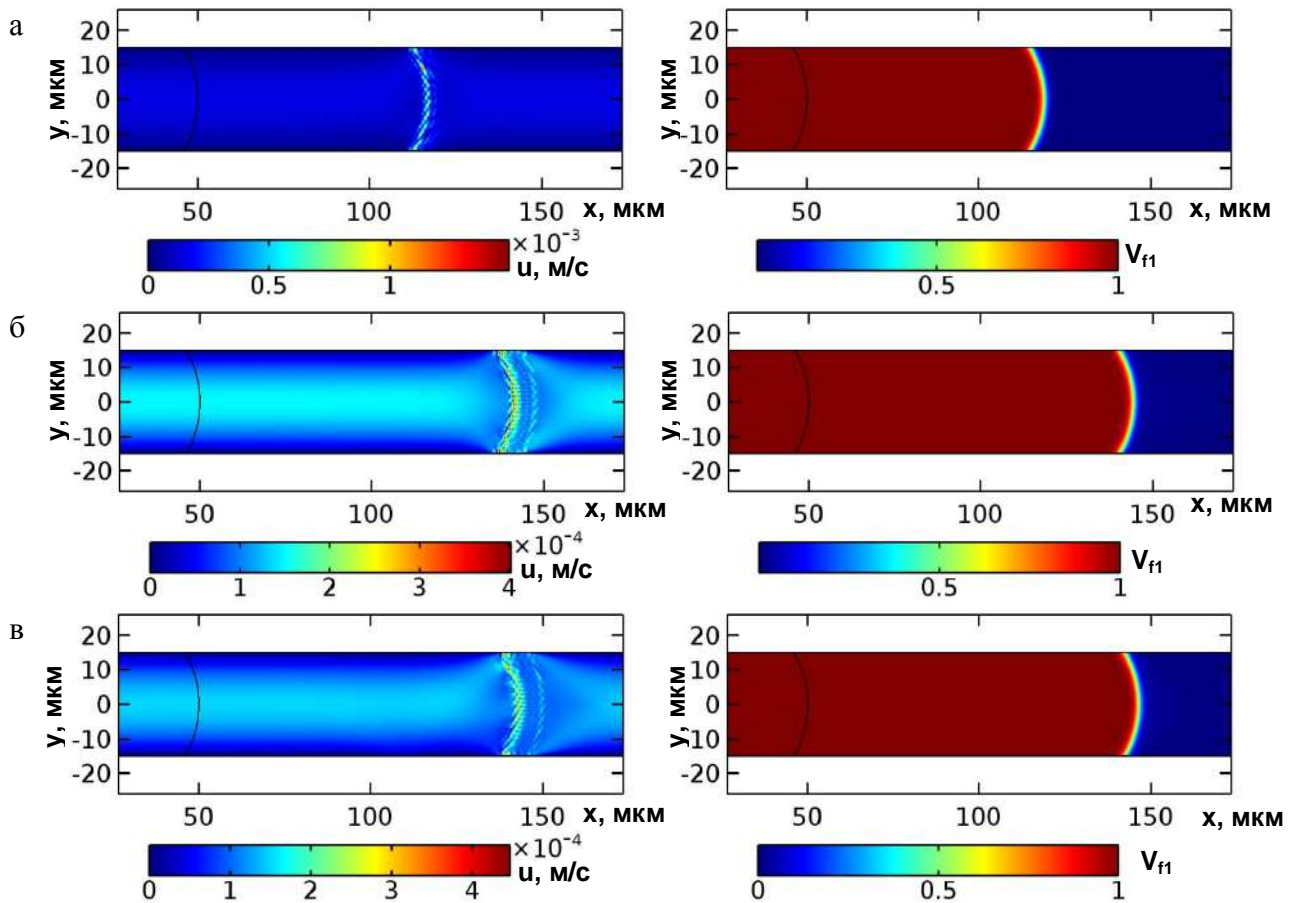


Рисунок 41.14 — Скоростные профили и распределение фаз при средней скорости $U = 0,0001$ м/с и различных параметрах мобильности χ : а) 0,7; б) 0,001; в) 0,0001

Сравнение процессов вихреобразования в асимметричной геометрии микрофлюидного чипа

Моделирование методом функции уровня переноса фаз в области генератора капель асимметричной геометрии показало образование вихрей не физической природы (рисунок 41.15а), которые вызваны условием проскальзывания жидкости на стенках канала и перепадом давлений на остром угле. При использовании метода функции уровня подобного не наблюдается (рисунок 41.15б).

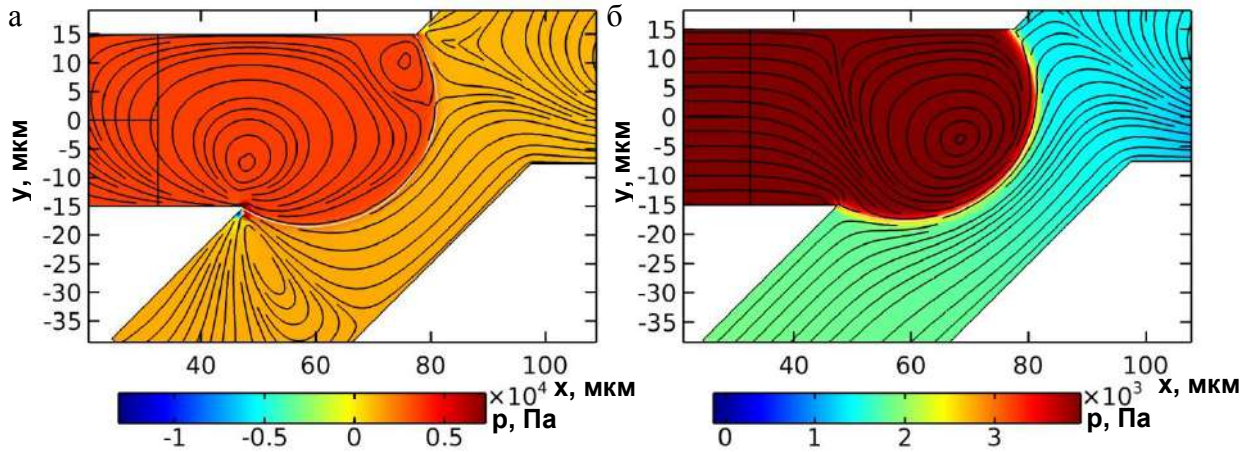


Рисунок 41.15 — Распределение давлений и линии тока жидкости при расчете: а) методом функции уровня; б) методом фазового поля

Скругление углов и уменьшение размера сетки на стенках хоть и уменьшает излишнее вихреобразование, но не устраняет его полностью (рисунок 41.16)

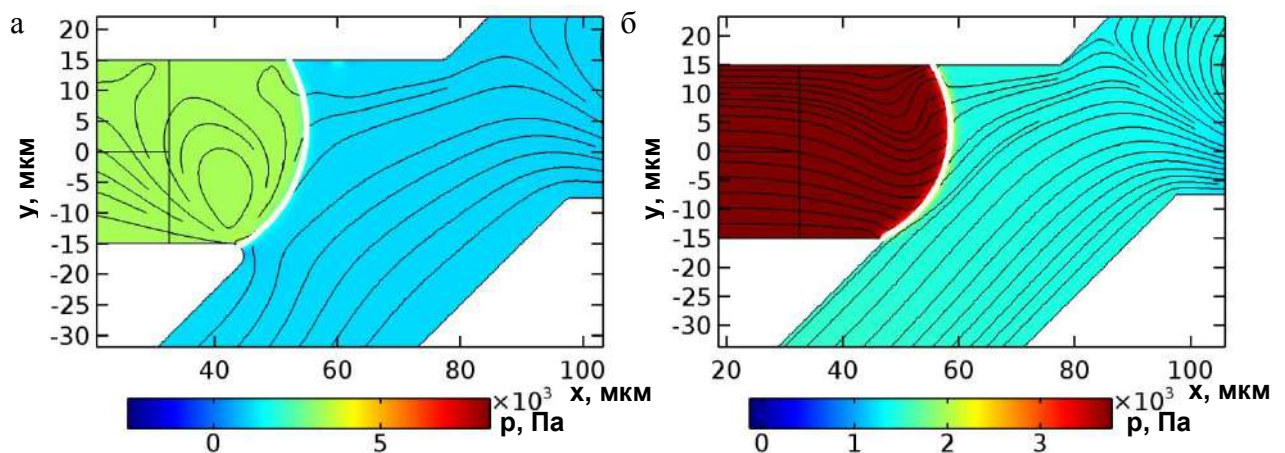


Рисунок 41.16 — Распределение давлений и линии тока жидкости при расчете: а) методом функции уровня со скругленными углами; б) методом фазового поля

Линии тока, полученные методом фазового поля при различных значениях параметра мобильности (рисунок 41.17), имеют значительные различия. Таким образом, необходимо определение его адекватной величины.

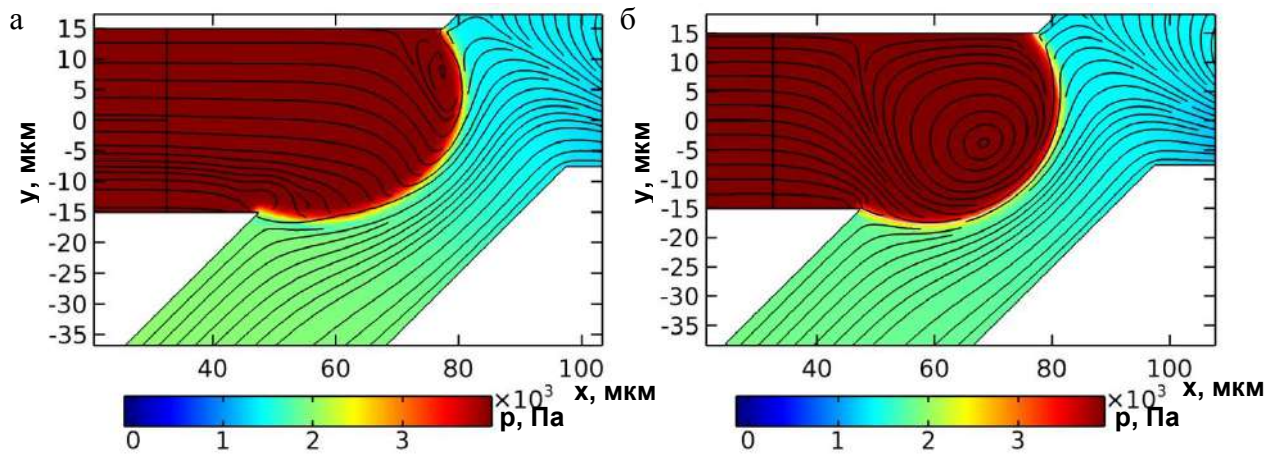


Рисунок 41.17 — Распределение давлений и линии тока жидкости полученные методом фазового поля при значениях параметра мобильности χ : а) 0,1; б) 10

Выводы

На основе проведенного моделирования выявлены преимущества и недостатки методов расчета течения многофазных систем, которые сведены в таблицу 41.2. Так метод подвижной сетки, в котором её узлы лежат на границе раздела фаз, сочетает в себе высокую точность и быстроту расчета, но не может воспроизвести момент формирования капли. Отрыв капли может быть рассчитан с использованием метода функции уровня, однако результаты подвержены присутствию излишнего вихреобразования, а при капиллярных числах от 10^{-5} и менее возникают проблемы с получением решения. Метод фазового поля лишен данного недостатка, но, в то время как параметр реинициализации метода функции уровня имеет ясные инструкции по своему выбору, то есть должен соответствовать максимальной скорости жидкости в системе, параметр мобильности фазового поля таких инструкций не имеет, при этом решение сильно от него зависит. Поэтому требуется создание методики выбора параметра мобильности.

Таблица 41.2 — Преимущества и недостатки методов моделирования двухфазных систем

Метод	Подвижной сетки	Функции уровня	Фазового поля
Сохранение точности при уменьшении капиллярного числа	+	–	+
Требование малых вычислительных ресурсов	+	–	–
Отсутствие необходимости обновления сетки	–	+	+
Возможность вычисления топологических изменений (образования капель)	–	+	+
Возможность использования условия прилипания жидкости к стенкам	–	–	+
Легкость выбора параметров модели	+	+	–

Таким образом, если в процессе решения задачи моделирования не требуется изучения динамики потоков как до, так и после формирования отдельных капель, а также наличествует простая геометрия (например, исследование заполнения канала, соударения капель или процесса их разрыва без рассмотрения конечных моментов слияния и разделения), то наилучшим подходом является использование подвижной сетки. При необходимости учёта образования капель и контроля возникающих вихрей при исследовании перемешивания на этапе формирования капли необходимо использовать метод фазового поля. В остальных случаях в условиях средних и больших капиллярных чисел наиболее удобным является метод функции уровня.

4.2 Определение параметра мобильности метода фазового поля по сравнению с данными, полученными методом подвижной сетки

Постановка задачи

Параметр мобильности χ метода фазового поля, от которого в значительной степени зависят результаты моделирования, не выражается через макроскопические параметры системы, что затрудняет его выбор. При этом комплексных рекомендаций по установлению его значений нет. Поэтому в этом пункте отработывалась процедура по определению χ и осуществлялся его выбор для изучения процесса перемешивания реагентов в капле на этапе её формирования. Для этого оценивалось влияние параметра мобильности на отставание границы фаз от потока и формирование скоростного профиля течения жидкостей и производилось сравнение с данными, полученными методом с подвижной сеткой.

Расчетная область

Область проведения моделирования ограничивалась зоной генерации капель микрофлюидного чипа с асимметричной геометрией (рисунок 41.1б), как и в части предыдущего пункта 4.1. Для метода подвижной сетки контактная линия границы раздела фаз была закреплена на углах пересечения входного канала с боковыми.

Решаемые уравнения

Решаемые уравнения при вычислении распределения несмешиваемых фаз аналогичны уравнениям для фазового поля и подвижной сетки из пункта 4.1. Для моделирования движения растворенного в дисперсной фазе вещества использовался закон сохранения массы (115.5).

Граничные условия

На входе для непрерывной и дисперсной фаз задавалось значение средних скоростей, рассчитанных из расхода жидкости и предполагаемой глубины канала. На выходе — нулевое референтное давление. Поскольку контактная линия в методе подвижной сетки закреплена и неподвижна, а метод фазового поля не требует условия проскальзывания скорости жидкости, то можно использовать условие её прилипания к стенкам.

Сетка на входе, выходе и границах каналов для метода подвижной сетки фиксировалась. На границе раздела фаз задавались условия связи с потоком жидкостей (133.1–3).

На входе для концентрации c выделялись две зоны со значениями 0 и 1 моль/м³. На стенках каналов ставилось условие равенства потоков концентрации нулю (115.6). На выходе задавалось отсутствие диффузии (115.7).

Начальные условия

Начальное распределение фазового поля аналогично представленному на рисунке 41.1б. Распределение концентрации c по дисперсной фазе соответствовало выделенным на входе зонам (рисунок 42.2). В непрерывной фазе концентрация c равнялась нулю. В условиях расчета методом подвижной сетки движение границы раздела фаз до перекрестия каналов не моделировалось, и она сразу располагалась у перекрестия.

Физические параметры

Считалось, что дисперсной фазе соответствует водоподобная жидкость с вязкостью $\eta_1 = 0,001$ Па·с, и плотностью $\rho_1 = 1000$ кг/м³. Непрерывная фаза представляла собой масло с вязкостью $\eta_2 = 0,03$ Па·с и плотностью $\rho_2 = 880$ кг/м³. Коэффициент поверхностного натяжения σ на границе фаз равнялся 0,05 Н/м. Угол смачивания θ составлял 120° относительно дисперсной фазы. Расходы дисперсной Q_1 и непрерывной Q_2 фазы составляли 0,1 и 1 мкл/мин или 0,5 и 1 мкл/мин. Средняя скорость рассчитывалась исходя из глубины каналов $d = 40$ мкм. Параметр мобильности χ метода фазового поля варьировался от 0,1 до 100. Коэффициент диффузии D равнялся 10^{-11} м²/с.

Параметры численного решения

Поскольку задачей было оценить между собой результаты, полученные при различных χ , то выбор параметров численного решения был упрощен. Использовался стабилизированный

метод GLS и неявный метод BDF для дискретизации по пространству и времени. Шаг времени выбирался автоматически. Шаг сетки был однороден и равнялся 1,5 мкм. Решателем системы линейных алгебраических уравнений был PARDISO.

Параметры оптимизации

В процессе оптимизации параметра мобильности важно определить его влияние на качество перемешивания в капле и установить величину, которая обеспечит наиболее достоверные результаты. Качество перемешивания при этом оценивалось с использованием коэффициента вариации V (31.2). Исследовались два пути влияния параметра мобильности на результаты: задержка границы фаз и точность формирования скоростных профилей жидкостей.

Для оценки задержки границы фаз вычислялась скорость задержки \dot{S} :

$$\dot{S} = \frac{\Delta S_2 - \Delta S_1}{t_2 - t_1} \quad (42.1)$$

где ΔS_1 и ΔS_2 — разницы ожидаемой и фактической площадей заполнения дисперсной фазой (41.1) в последовательные моменты времени t_1 и t_2 , м².

Задержка движения фазы относительно потока жидкости оказывает широкое влияние на результаты моделирования: изменяется время формирования капли t_d и её диаметра D_{dr} , происходит перенос Q_e растворенного вещества из дисперсной фазы в непрерывную вслед за потоком и, как следствие, изменяется среднее количество растворенного вещества c_{av} в капле после её формирования. Все это может воздействовать на получаемое в ходе расчетов качество перемешивания. Количество вышедшего вещества Q_e здесь оценивалось как интеграл потока концентрации на выходе из области моделирования по времени:

$$Q_e = \int N_e dt \quad (42.2)$$

где N_e — поток концентрации на выходе из области моделирования, моль/(м·с). Понятно, что задержка фазы и выход вещества должны быть минимальны.

Для оценки влияния параметра мобильности χ на точность формирования скоростного профиля жидкости проводилось сравнение с методом подвижной сетки. Данный метод выбран в качестве референтного поскольку в нём условия на межфазной границе задаются в явном виде, что позволяет избежать ошибок, свойственных методам сквозного счета.

Поскольку профили скоростей имеют параболическую форму, то для характеристики распределения скорости достаточно трех параметров для каждой фазы. Скорость на стенках каналов известна и равняется 0. Также известны расходы обеих фаз. В качестве третьего параметра, который и использовался в исследовании, выступала максимальная скорость жидкости на межфазной границе u^{max} , относящаяся к обеим фазам. Вследствие различий

начальных условий положения межфазных границ, полученные двумя методами, не совпадают по времени, а для осуществления сравнения границы раздела фаз должны иметь одинаковую форму. Для обеспечения данного условия совмещение результатов двух методов проходило по значению крайней координаты границы по оси X. Поскольку две точки дуги межфазной границы заканчиваются на углах каналов и известны, то одной точки достаточно для характеристики всей её формы.

Степень близости зависимостей максимальной скорости u^{max} от положения границы фаз, полученных двумя методами, определялась вычислением коэффициента ошибки E (322.3):

$$E = \frac{\sum (u_{phf}^{max} - u_{mm}^{max})^2}{\sum (u_{mm}^{max} - \bar{u}_{mm}^{max})^2} \quad (42.3)$$

где u_{phf}^{max} — максимальные скорости на границе, полученные методом фазового поля, м/с; u_{mm}^{max} — максимальные скорости на границе, полученные методом подвижной сетки, м/с; \bar{u}_{mm}^{max} — средняя максимальная скорость на границе по всем её положениям в методе подвижной сетки, м/с. Суммирование проводится по значениям крайних координат межфазной границы.

Для вычисления коэффициента ошибки из полученных результатов проводилась выборка по целым координатам с шагом 1 мкм. Величина коэффициента ошибки, равная 0,2, указывает на хорошее совпадение зависимостей.

Таким образом, нужно, чтобы коэффициент ошибки был меньше порогового значения 0,2, а задержка фаз минимальной.

Параметры моделирования представлены в таблице 42.1.

Таблица 42.1 — Параметры моделирования для выбора параметра мобильности метода фазового поля

Область моделирования	
Координатная система	Двумерные Декартовы
Асимметричная геометрия генератора капель	Рисунок 41.1б
Ширина боковых и центрального входного каналов, h	30 мкм
Предполагаемая глубина каналов, d	40 мкм
Решаемые уравнения	
Для нахождения скорости потока жидкости	
Уравнение Навье-Стокса и неразрывности	$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F}_{st}$ $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$
Для нахождения концентрации	
Закон сохранения массы	$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c$

Для фазового поля	
Минимизация свободной энергии	$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \phi = \nabla \cdot \frac{3\chi\epsilon\sigma}{\sqrt{8}} \nabla \psi$ $\psi = -\nabla \cdot \epsilon^2 \nabla \phi + (\phi^2 - 1)\phi$
Для нахождения деформации сетки	
Гиперэластичный метод	
Граничные условия	
По скорости	
На стенках каналов	$\mathbf{u} = 0$
На входе	$\mathbf{u} = Q / (h \cdot d)$
На выходе	$p = 0$
На границе раздела фаз для метода подвижной сетки	$\mathbf{u}_1 = \mathbf{u}_2$ $\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_2 = \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\tau}_1 + \mathbf{f}_{st}$
По деформации сетки для метода подвижной сетки	
На границах каналов	$dx = 0, dy = 0$
На границе раздела фаз	$\mathbf{u}_{mesh} = \mathbf{u}_1$
По фазовому полю	
На входе в центральный канал	$\phi = 1$
На входе в боковые каналы	$\phi = -1$
По концентрации	
Отсутствие потока концентрации на стенках	$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{u}c - D\nabla c) = 0$
На входе дисперсной фазы при $y \in [0; h/2)$	$c = 1$
На входе дисперсной фазы при $y \in (-h/2; 0]$	$c = 0$
Отсутствие диффузии на выходе	$-\mathbf{n} \cdot D\nabla c = 0$
Начальные условия	
По распределению фазового поля	Рисунок 41.1б
По методу подвижной сетки	$dx = 0, dy = 0$
По скорости и давлению	$\mathbf{u} = 0, p = 0$
По концентрации	
В дисперсной фазе при $y \in [0; h/2)$	$c = 1$
В остальной области	$c = 0$
Физические параметры	
Расход дисперсной фазы, Q_1	0,1 и 0,5 мкл/мин
Расход непрерывной фазы, Q_2	1 мкл/мин
Угол смачивания, θ	120°
Коэффициент поверхностного натяжения, σ	0,05 Н/м
Плотность дисперсной фазы, ρ_1	1000 кг/м ³
Вязкость дисперсной фазы, η_1	0,001 Па·с
Плотность непрерывной фазы, ρ_2	880 кг/м ³
Вязкость непрерывной фазы, η_2	0,03 Па·с
Коэффициент диффузии, D	10 ⁻¹¹ м ² /с
Параметр мобильности, χ	0,1 – 100 м·с/кг
Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стабилизированный GLS
Решатель СЛАН	
Прямой	PARDISO
Сетка	
1,5 мкм	

Шаг времени	
Автоматический	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Параметры оптимизации	
Минимизация количества вышедшего вещества	$\min Q_e$
Близость профилей скоростей, полученных методом фазового поля и референтным методом	$E(u_{phf}^{max}, u_{mm}^{max}) < 0,2$

Зависимость коэффициента вариации концентрации в капле от параметра мобильности

В процессе изменения параметра мобильности χ качество перемешивания изменяется в широких пределах (рисунок 42.1). При этом зависимость коэффициента вариации V концентрации растворенного вещества в капле от χ не является монотонной: для расходов дисперсной фазы $Q_1 = 0,1$ мкл/мин и непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин с ростом параметра мобильности χ от 0,1 до 0,7 достигается минимальное значение $V = 0,25$, а при его дальнейшем увеличении коэффициент вариации V увеличивается до 0,39. Привлекательным является выбор параметра мобильности в окрестностях минимума коэффициента вариации в качестве оптимального значения, однако для того чтобы сделать данный вывод необходимо провести исследование возникающих ошибок: задержки фазы и точности моделирования скоростного профиля течения жидкостей. Распределение концентрации реагента в капле при разных параметрах мобильностей χ представлено на рисунке 42.2.

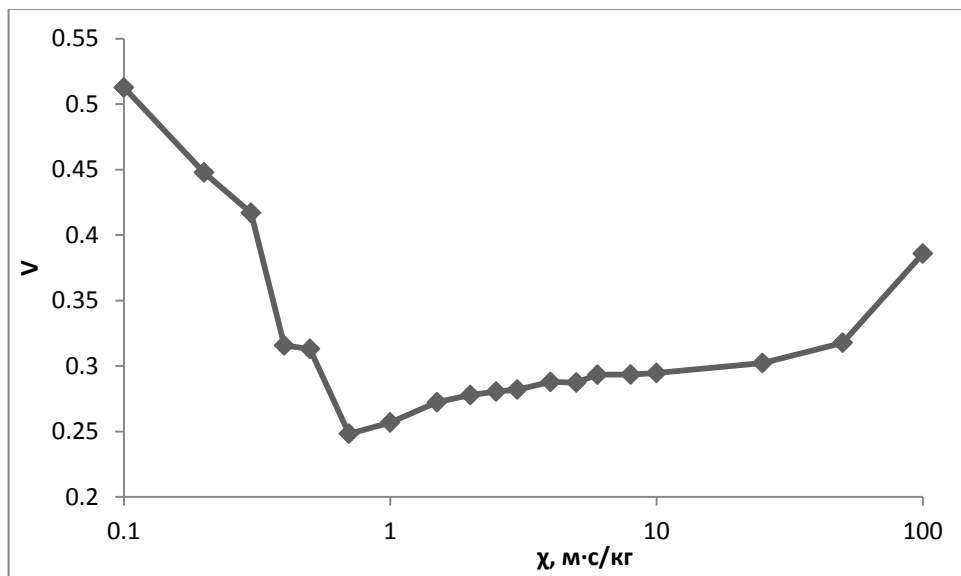


Рисунок 42.1 — Зависимость коэффициента вариации V от параметра мобильности χ при расходе дисперсной фазы $Q_1 = 0,1$ мкл/мин и непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин

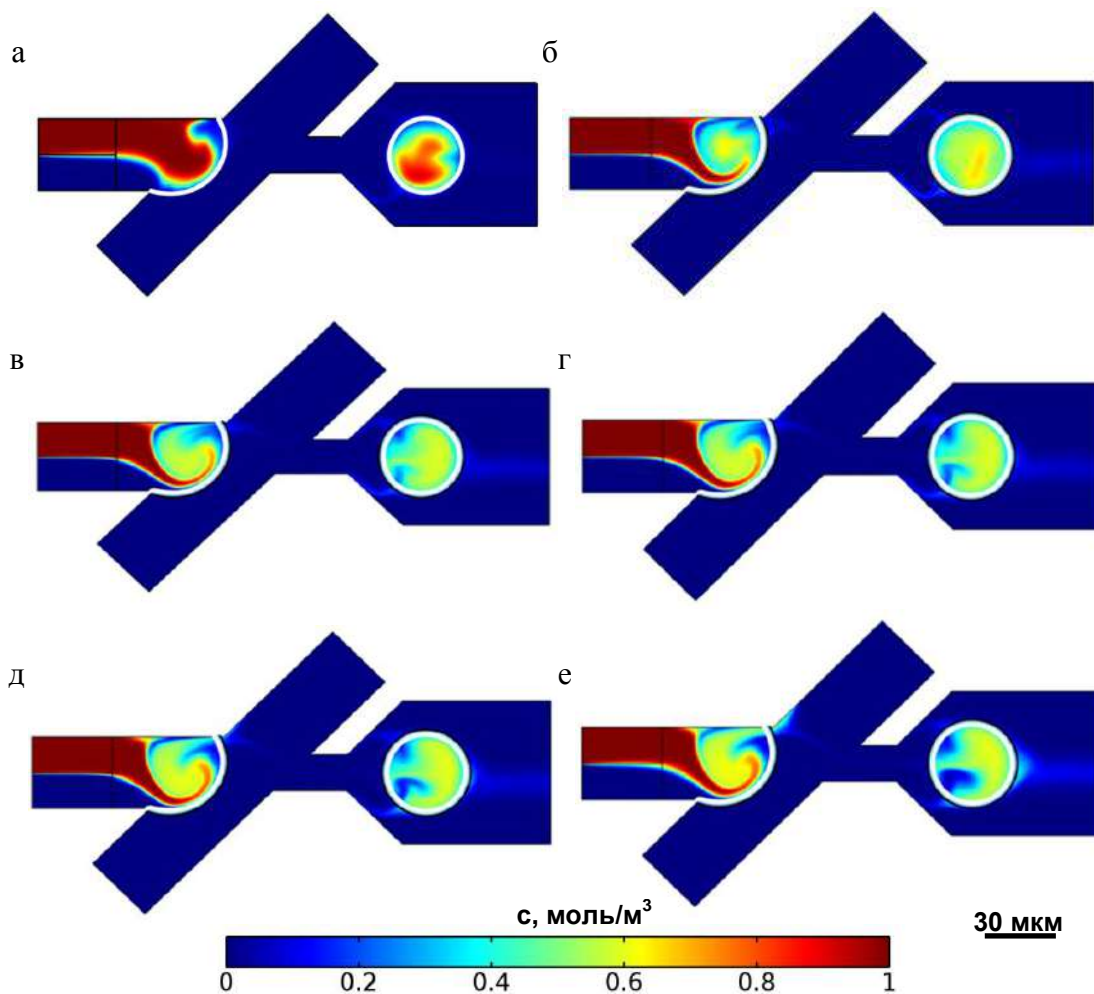


Рисунок 42.2 — Распределение концентрации реагента в капле при расходе дисперсной фазы $Q_1 = 0,1$ мкл/мин, непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин и разных параметрах мобильности χ : а) 0,1; б) 1; в) 10; г) 25; д) 50; е) 100

Задержка границы раздела фаз

Графики скорости задержки фазы \dot{S} в процессе формирования капли для четырех значений мобильностей χ представлены на рисунке 42.3. При уменьшении параметра мобильности χ задержка фаз уменьшается, но не исчезает полностью.

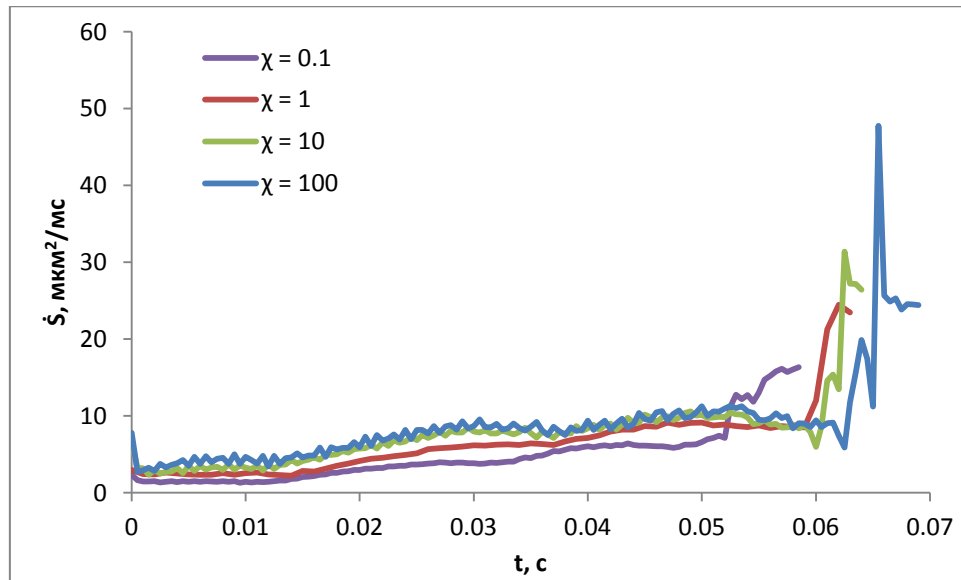


Рисунок 42.3 — Скорость задержки фазы \dot{S} при разных параметрах мобильности χ , расходе дисперсной фазы $Q_1 = 0,1$ мкл/мин и непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин

Можно выделить четыре стадии последовательного увеличения скорости задержки фаз. До $t = 0,015$ с фронт жидкостей движется по прямому каналу. В интервале $t \in (0,015; 0,04)$ с граница раздела, достигая ближайшего угла бокового канала, продолжает движение вдоль противоположной стенки канала. При $t = 0,04$ с контактная линия закрепляется на углах с обеих сторон, и дисперсная фаза начинает заполнение перекрестия. Около $t = 0,06$ с завершается образование и происходит отрыв капли, которому соответствует резкий скачок роста скорости задержки фазы.

Изменение различных параметров, связанное с задержкой фазы, представлено на рисунках 42.4–5. С ростом параметра мобильности χ , вызывающего рост задержки фазы, время, которое требуется для формирования первой капли t_d , выход вещества Q_e и диаметр капель D_{dr} возрастают, а средняя концентрация c_{av} уменьшается. Причем в полулогарифмическом масштабе их зависимости от χ близки к линейным, что говорит о том, что при малых значениях χ изменение параметров идет быстрее, а ближе к 100 м·с/кг замедляется.

Основное влияние задержка дисперсной фазы оказывает на процесс покидания её реагентом. Так разница в Q_e в рассмотренном диапазоне χ составила почти порядок. Это оказывает влияние на среднюю концентрацию, которая при параметре мобильности 0,1 м·с/кг составила 0,54 моль/м³, а при 100 м·с/кг уменьшилась на четверть до 0,41 моль/м³. При этом разница между значениями $\chi = 1$ м·с/кг и $\chi = 10$ м·с/кг составила около 8%: 0,48 и 0,44 моль/м³. Само по себе уменьшение средней концентрации внутри капли не должно оказывать существенного влияния на результаты, поскольку коэффициент вариации V не зависит от

общего количества реагента. Однако выход вещества может изменять саму структуру распределения вещества (рисунок 42.2).

Время, которое требуется для формирования первой капли t_d возрастает с 0,056 до 0,067 с, а диаметр каплей D_{dr} изменяется в пределах 10% от 31 до 34 мкм.

Таким образом, чтобы уменьшить выход вещества из дисперсной фазы и снизить вызванные этим ошибки, точнее определять время формирования каплей и их диаметр, необходима минимизация параметра мобильности для уменьшения задержки фаз.

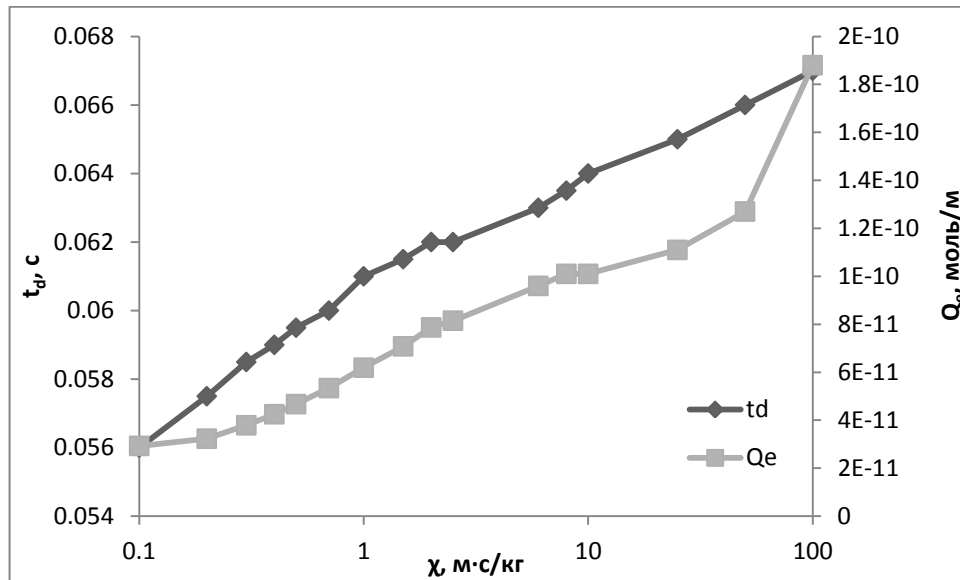


Рисунок 42.4 — Зависимость вышедшего вещества Q_e и времени формирования капли t_d от параметра мобильности χ

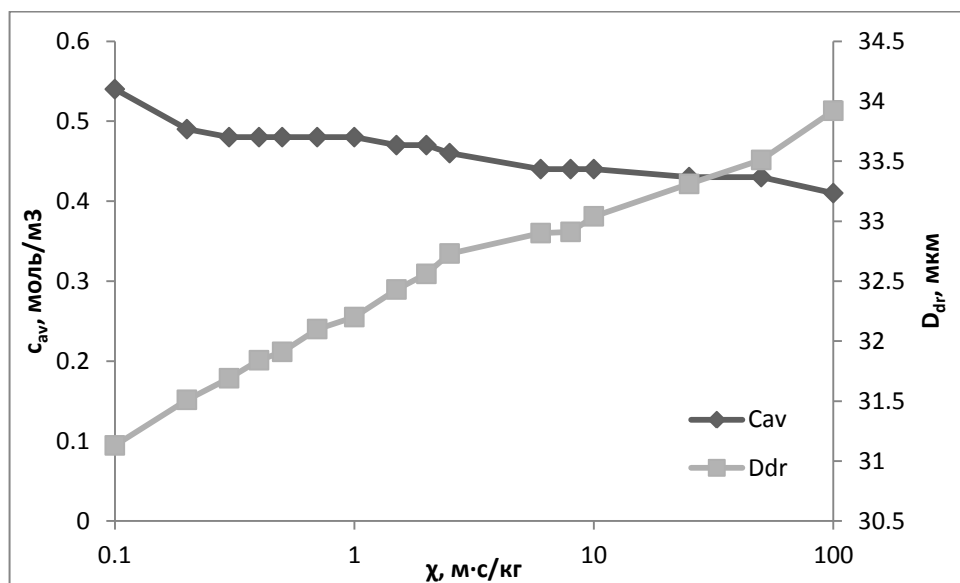


Рисунок 42.5 — Зависимость средней концентрации в капле c_{av} и диаметра капли D_{dr} от параметра мобильности χ

Скоростные профили

С ростом параметра мобильности χ картина профиля скоростей приближается к референтному решению, полученному с использованием подвижной сетки (рисунок 42.6). При этом скорость на границе фаз растет, продуцируя ассиметричный вихрь в области формирования капли и улучшая перемешивание. Это объясняет немонотонную природу зависимости коэффициента вариации V от параметра мобильности χ (рисунок 42.1): сначала V уменьшается, т. к. лучше рассчитываются потоки, осуществляющие перемешивание, но затем усиливающаяся задержка фазы и выход вещества негативно сказываются на точности результатов.

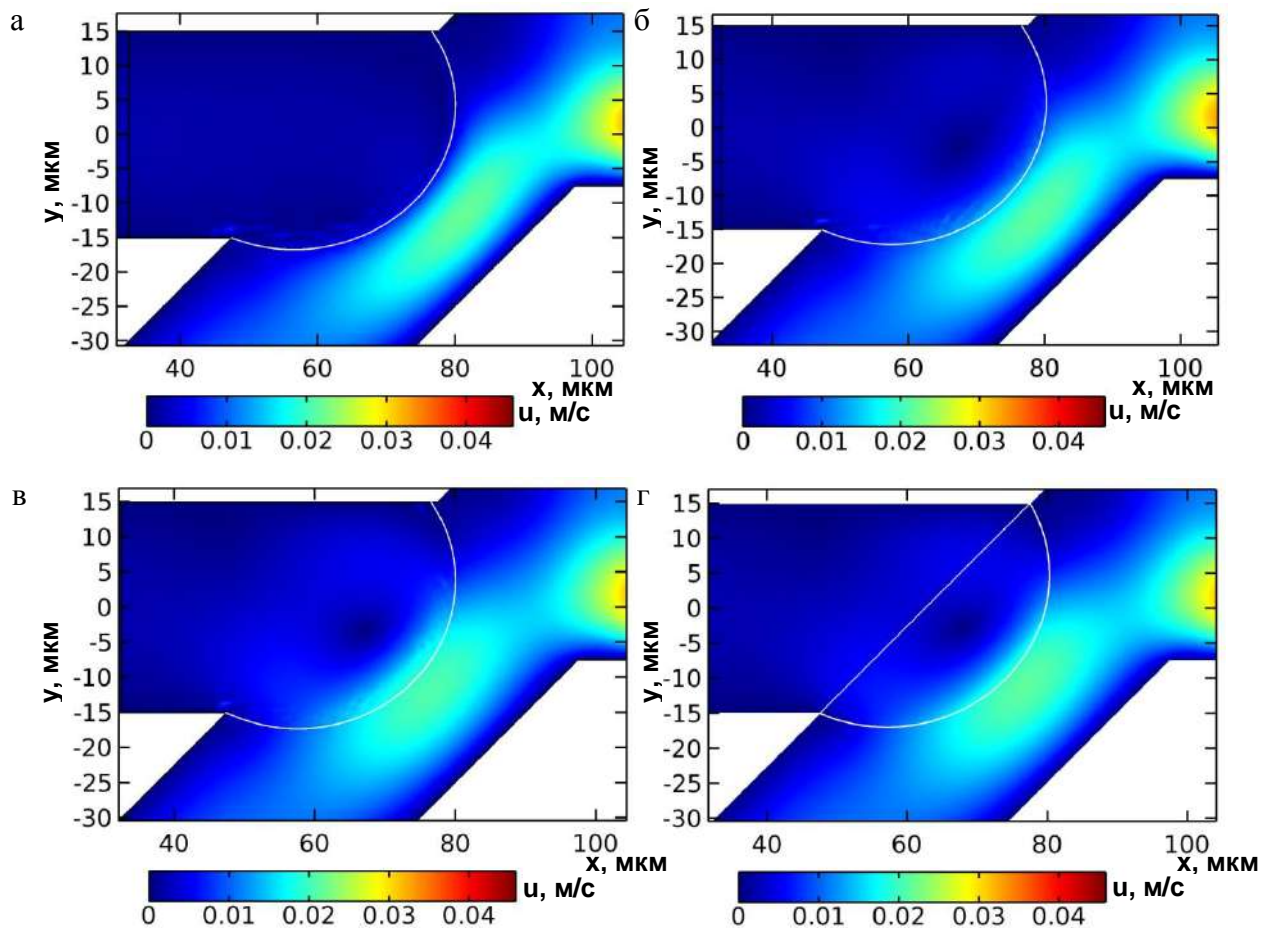


Рисунок 42.6 —Профили скоростей, рассчитанные методом фазового поля с параметром мобильности χ : а) 0,1; б) 1; в) 100 м·с/кг. г) Метод подвижной сетки

Значения максимальной скорости на границе раздела фаз u^{max} в процессе движения фронта представлены на рисунке 42.7. Значениям крайних координат x границы раздела фаз от 80 до 88 мкм соответствует расширение фронта в перекрестии каналов. Последующее расхождение результатов связано с тем, что в методе фазового поля контактная линия у

дальнего угла открепляется и начинает движение по стенке бокового канала, в то время как в методе с подвижной сеткой она закреплена жестко. В связи с тем, что при достижении границей раздела фаз апертуры она соприкасается со стенками канала, возможность дальнейшего расчета методом с явным выделением границы отсутствует. Таким образом, коэффициент ошибки рассчитывался между данными максимальной скорости на границе раздела фаз u^{max} , полученными методом фазового поля и подвижной сетки, на отрезке x от 80 до 88 мкм. Результаты расчета представлены в таблице 42.2.

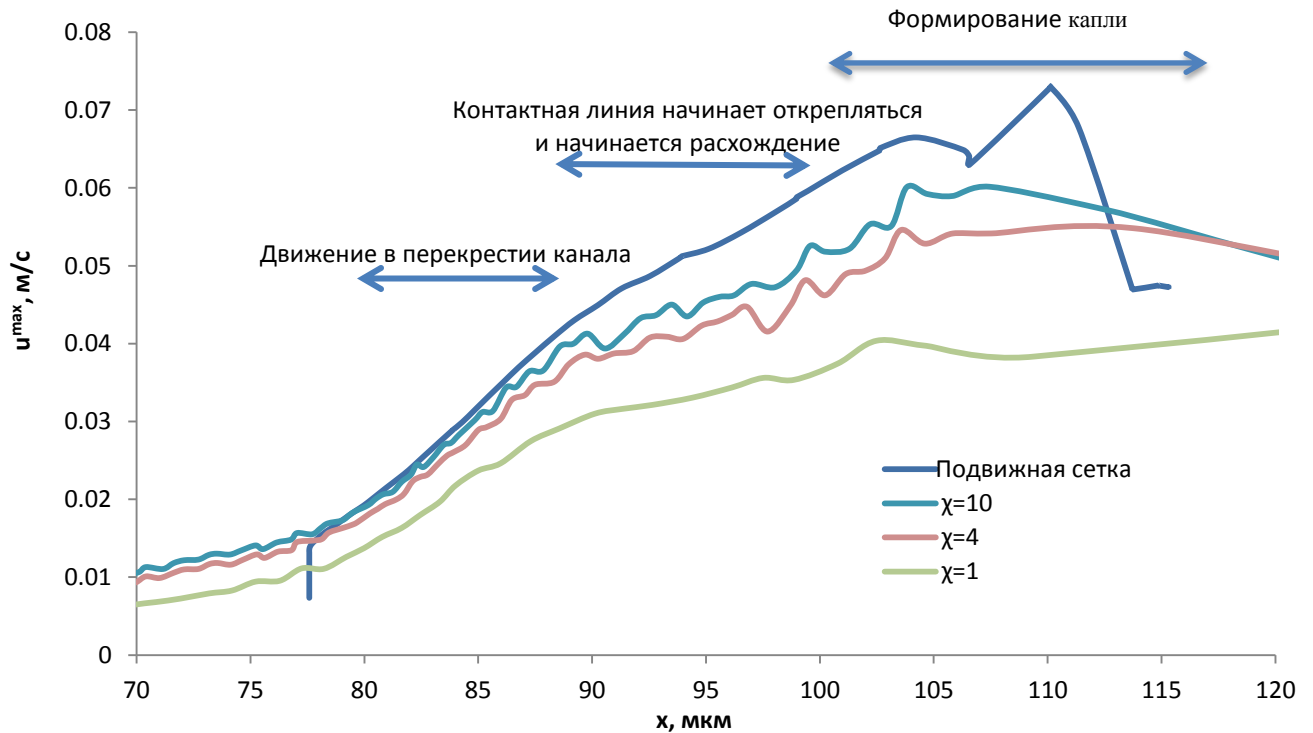


Рисунок 42.7 — Сравнение максимальных скоростей на границе раздела фаз u^{max}

Учитывая требование минимизации параметра мобильности для уменьшения задержки фазы, его рекомендуемым значением является $6 \text{ м}\cdot\text{с}/\text{кг}$ — первое, при котором значение коэффициента ошибки E меньше порогового, равного $0,2$, обеспечивающее достаточно точную картину распределения скоростей.

С увеличением расхода дисперсной фазы Q_1 до $0,5 \text{ мкл}/\text{мин}$ превышение порогового значения достигается при большем значении мобильности равном $10 \text{ м}\cdot\text{с}/\text{кг}$. При этом с ростом параметра мобильности χ качество перемешивания несколько улучшается. Поскольку коэффициент вариации V при χ около $10 \text{ м}\cdot\text{с}/\text{кг}$ изменяется незначительно, то для расчетов при расходах дисперсной фазы от $0,1$ до $1 \text{ мкл}/\text{мин}$ можно использовать параметр, равный $10 \text{ м}\cdot\text{с}/\text{кг}$.

Таблица 42.2 — Коэффициенты ошибки E и вариации V при разных параметрах мобильности χ и расходах непрерывной фазы Q_1

χ , м·с/кг	E		V	
	$Q_1=0,1$ мкл/мин	$Q_1=0,5$ мкл/мин	$Q_1=0,1$ мкл/мин	$Q_1=0,5$ мкл/мин
10	0,06	0,19	0,295	0,446
8		0,25		0,449
6	0,14	0,38	0,294	0,452
5	0,26		0,288	
4	0,35		0,288	

Выводы

Для определения оптимального параметра мобильности χ метода фазового поля разработана процедура, заключающаяся в сравнении скоростей на границе фаз с полученными методом с явным выделением границы (методом подвижной сетки) путём вычисления между ними коэффициента ошибки E (42.3). Исходя из требований минимизации параметра мобильности для уменьшения задержки фазы и обеспечения достаточно точной картины распределения скоростей, определён следующий компромисс: выбор минимального параметра мобильности, обеспечивающего приемлемую точность по скорости, то есть коэффициент ошибки E менее 0,2. Для дальнейшего исследования влияния геометрии каналов и других параметров потоков на качество перемешивания выбор был остановлен на $\chi = 10$ м·с/кг.

4.3 Перемешивание реагентов на этапе формирования капли

4.3.1 Моделирование перемешивания реагентов на этапе формирования капли

Постановка задачи

Исследование влияния формы каналов и отношения потоков дисперсной и непрерывной фаз на достигаемую степень перемешивания растворенного в дисперсной фазе реагента к моменту формирования капли в ассиметричной геометрии микрофлюидного чипа с фокусировкой потоков.

Расчетная область

Рассматривалась двумерная задача в Декартовых координатах.

Асимметричность расположения боковых каналов достигалась двумя способами. Первый — наклон боковых каналов на угол α с сохранением их единой оси (рисунок 431.1а). При этом возникает смещение по оси X точек соединения боковых каналов с центральным l_d . Угол наклона боковых каналов менялся, начиная с 90° до 150° с шагом 15° . Во втором случае при сохранении угла наклона боковых каналов 90° задавалось чистое смещение l_d (рисунок 431.1б). Величина смещения соответствовала расстояниям, получаемым при наклоне каналов: 0 мкм, 8 мкм, 17 мкм, 30 мкм, 52 мкм. При изучении влияния различных соотношений потоков в качестве симметричной геометрии для сравнения использовалась представленная на рисунке 431.1в.

Начальная граница раздела фаз всегда располагается в 30 мкм от входа в центральный канал, и в 15 мкм от ближайшего угла бокового канала. У выхода выделялась узкая область для локального повышения коэффициента диффузии (см. пункт «параметры численного решения»).

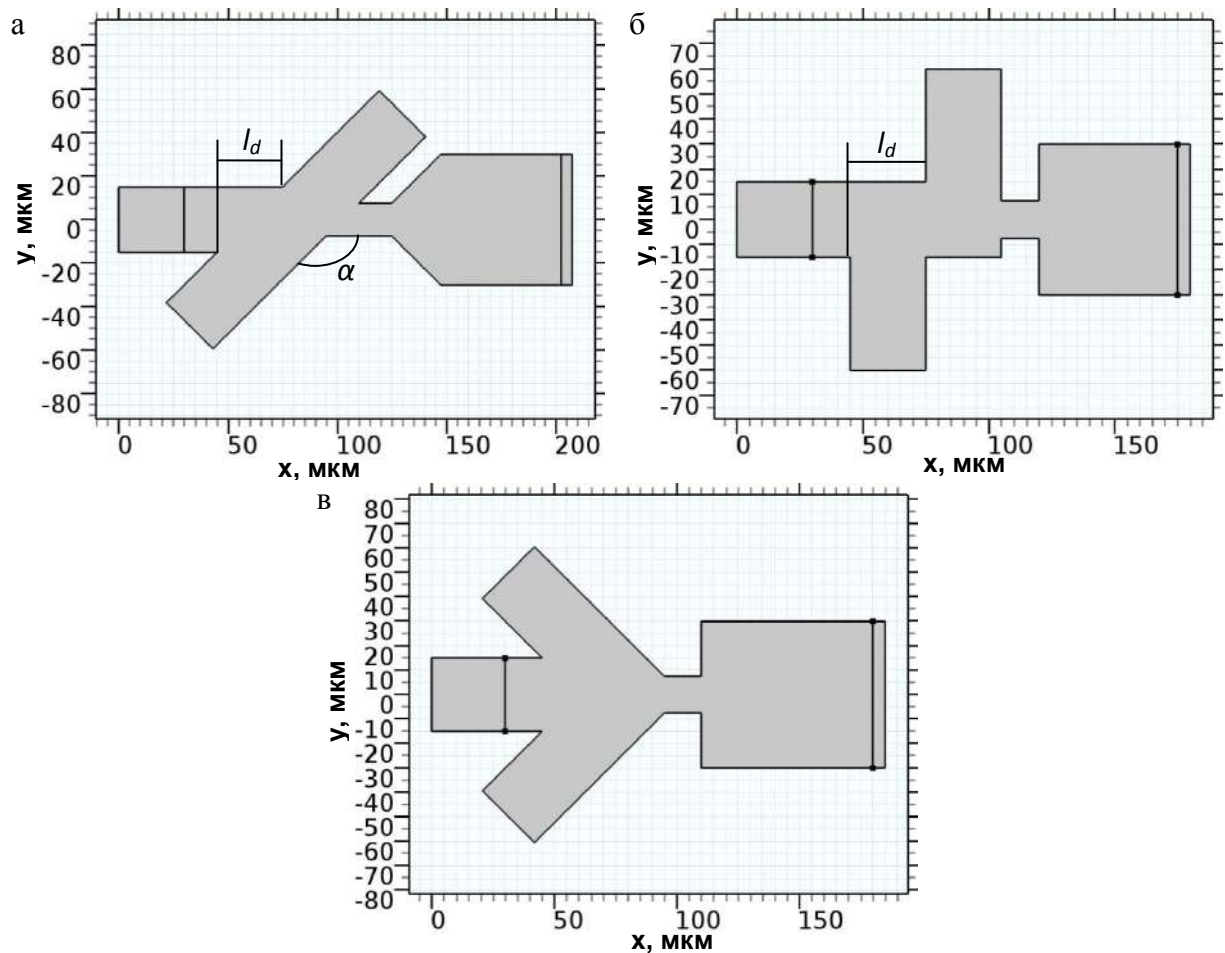


Рисунок 431.1 — Геометрии областей моделирования различных генераторов каплеь: а) асимметричная с наклоном; б) асимметричная со смещением; в) симметричная с боковыми каналами под углом к центральному

Решаемые уравнения

Набор решаемых уравнений для поля скоростей, фазового поля и концентрации аналогичен пункту 4.2.

Граничные условия

Граничные условия для скорости, фазового поля и концентрации аналогичны пункту 4.2 за исключением того, что на входе в центральный канал задавался размытый профиль (рисунок 431.5) концентрации c , соответствующий совместному течению двух зон концентрации на протяжении $l_0 = 100$ мкм со средней скоростью U , определяемой из расхода дисперсной фазы Q_1 и глубины канала d . При этом распределение вещества на границе подчинялось следующим выражениям [42]:

$$c = 0,5 + \Phi(z)/2 \quad (431.1)$$

$$\Phi(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-\alpha^2} d\alpha \quad (431.2)$$

$$z = \frac{y}{2\sqrt{Dt_i}} \quad (431.3)$$

$$t_i = \frac{U}{l_0} \quad (431.4)$$

где $\Phi(z)$ — интеграл ошибок; z — вспомогательная координата; t_i — время совместного течения до входа в область моделирования, с.

Начальные условия

Начальные условия для скорости, фазового поля и концентрации аналогичны пункту 4.2 за исключением того, что граница зон концентрации в дисперсной фазе размыта в соответствии с профилем на входе в центральный канал.

Физические параметры

Физические параметры фаз аналогичны пункту 4.2.

Исследование геометрий проходило только для коэффициента диффузии $D = 4 \cdot 10^{-10}$ м²/с, характерном для молекул и красителей молярной массой порядка 1000 г/моль. Влияние отношения потоков на интенсивность перемешивания также исследовалось при коэффициенте диффузии $4 \cdot 10^{-11}$ м²/с, характерном для белков и ферментов. В узкой области у выхода из

канала коэффициент диффузии локально повышался до $1000D$ (см. пункт «параметры численного решения»). Поток непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин. Дисперсной Q_1 — варьировался от 0,1 до 0,8 мкл/мин. Использовался параметр мобильности $\chi = 10$ м·с/кг.

Параметры численного решения

Для определения параметров численного решения была использована методика, описанная в главе 2. Таким образом, использовался стандартный метод Галёркина и квадратичные базисные функции. Размер сетки определялся из предположения, что ширина переходной зоны соответствует начальному размытию концентрации. Для коэффициента диффузии $D = 4 \cdot 10^{-10}$ м²/с, исходя из скорости в суженном канале (максимальной скорости в системе) и расходах дисперсной и непрерывной фаз 0,5 и 1 мкл/мин, получаем оптимальный размер для квадратичных элементов 1,5 мкм. При коэффициенте диффузии $D = 4 \cdot 10^{-11}$ м²/с размер сетки получается менее 0,5 мкм, использование которого превысило имеющиеся расчетные ресурсы. Исходя из возможностей, выбор был остановлен на размере сетки 0,75 мкм.

Поскольку характерная скорость процессов сильно различается от движения по прямому каналу до формирования капли ограничение шага времени без значительного замедления расчетов не представляется возможным. Таким образом, использовалось автоматическое определение шага времени, при этом шаг изменялся в пределах 2-х порядков в процессе моделирования.

Особенными моментами, во время которых значительно возрастают скорости жидкостей и сдвига границы фаз, являются процессы отрыва капли и выход капли за пределы области расчетов. При этом ухудшается качество решения. В случае отрыва капле возмущение решения происходит локально и быстро сглаживается, незначительно затрагивая интересующие области концентрации внутри дисперсной фазы (рисунок 431.2). При выходе капли за границы области расчета, возникающие возмущения настолько сильны, что полностью разрушают всю картину решения так, что дальнейший расчет становится невозможным. Для предотвращения последней ситуации у выхода выделялась область с повышенным коэффициентом диффузии, сглаживающая процесс выхода капли.

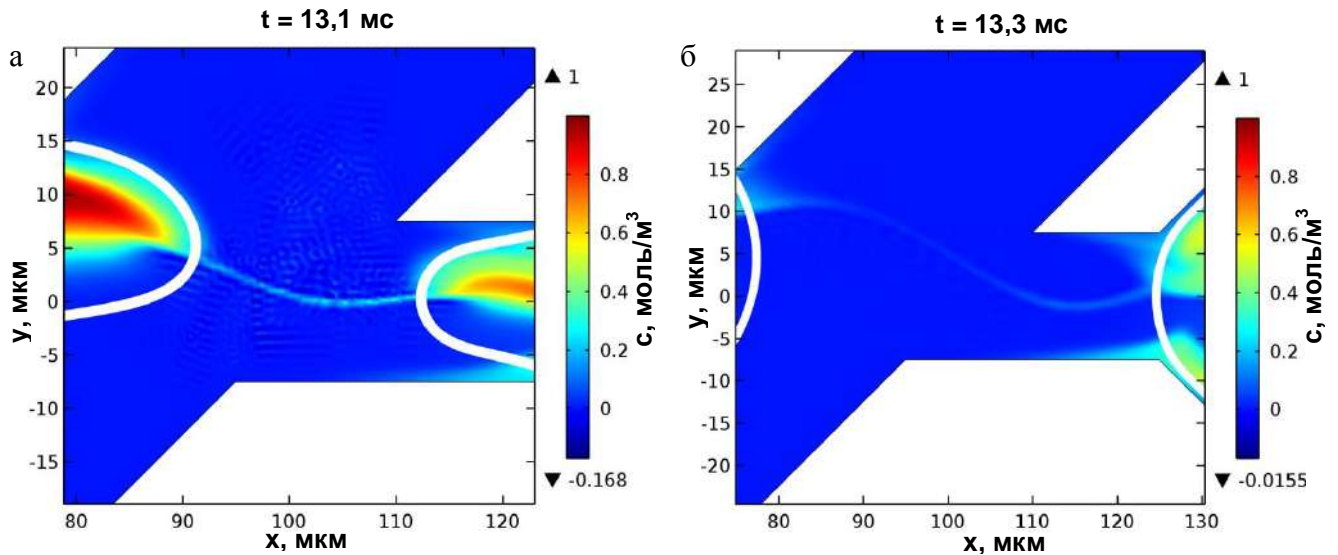


Рисунок 431.2 — Возникающие осцилляции концентрации c при отрыве капли (а) и их разглаживание (б)

О правильности выбранных параметров решения в условиях коэффициента диффузии $D = 4 \cdot 10^{-10}$ м²/с свидетельствует профиль концентрации по сечению сформированной капли (рисунок 431.3а) без заметных нефизических осцилляций. При коэффициенте диффузии $D = 4 \cdot 10^{-11}$ м²/с (рисунок 431.3б) качество решения хуже, но достаточно для оценки степени перемешивания.

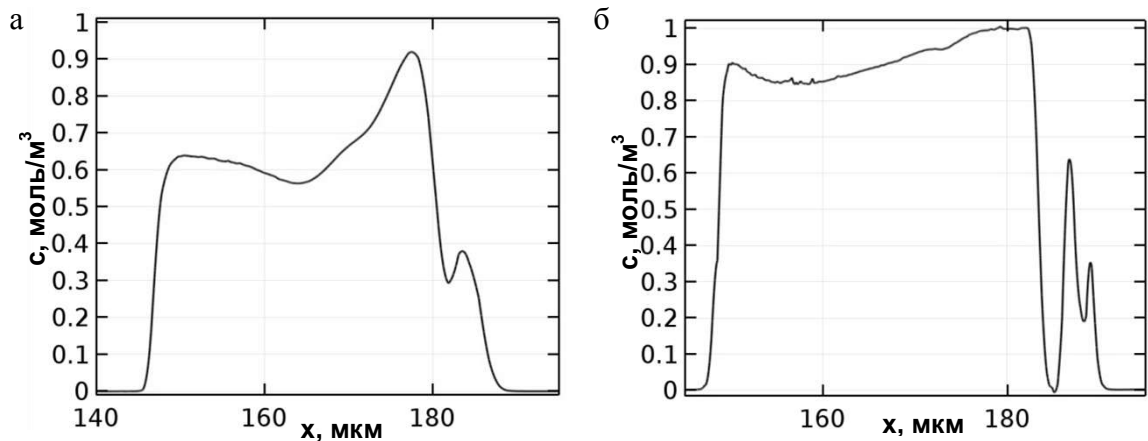


Рисунок 431.3 — Профили концентрации c внутри капли по сечению вдоль оси центрального канала в момент расчета коэффициента вариации V при расходах дисперсной и непрерывной фаз $Q_1 = 0,5$ мкл/мин и $Q_2 = 1$ мкл/мин и коэффициенте диффузии D : а) $4 \cdot 10^{-10}$; б) $4 \cdot 10^{-11}$ м²/с

Параметры оптимизации

Степень качества перемешивания оценивалась по коэффициенту вариации V (31.2). В качестве дополнительного параметра для оценки использовался диаметр капли D_{dr} . Данные

рассчитывались для второй сформировавшейся капли, что нивелирует влияние начальных условий.

Сравнение степени влияния угла поворота и смещения боковых каналов на достигаемую степень перемешивания проводилось для расхода непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин и дисперсной $Q_1 = 0,5$ мкл/мин, которые обеспечивают значения коэффициента вариации V порядка 0,5 и позволяют проследить как улучшение, так и ухудшение перемешивания.

Для определения влияния различного отношения расходов фаз проводилось сравнение результатов, полученных как для асимметричной, так и симметричной геометрии, коэффициентов диффузии $4 \cdot 10^{-10}$ и $4 \cdot 10^{-11}$ м²/с. Уменьшение коэффициента диффузии позволит лучше оценить роль конвективного переноса в перемешивании.

В процессе исследования следовало определить условия, обеспечивающие максимальное перемешивание, в зависимости от требований по размеру капель.

Параметры моделирования представлены в таблице 431.1.

Таблица 431.1 — Параметры моделирования перемешивания реагентов на этапе формирования капли в зависимости от формы каналов и соотношения потоков дисперсной и непрерывной фаз

Область моделирования	
Координатная система	Двумерные Декартовы
Асимметричная геометрия	Рисунок 431.1а, б
Угол наклона боковых каналов, α	$90^\circ - 150^\circ$
Смещение боковых каналов, l_d	0 – 52 мкм
Симметричная геометрия	Рисунок 431.1в
Ширина боковых и центрального входного каналов, h	30 мкм
Предполагаемая глубина каналов, d	40 мкм
Решаемые уравнения	
Для нахождения скорости потока жидкости	
Уравнение Навье-Стокса и неразрывности	$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F}_{st}$ $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$
Для нахождения концентрации	
Закон сохранения массы	$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c$
Для фазового поля	
Минимизация свободной энергии	$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \phi = \nabla \cdot \frac{3\chi\varepsilon\sigma}{\sqrt{8}} \nabla \psi$ $\psi = -\nabla \cdot \varepsilon^2 \nabla \phi + (\phi^2 - 1)\phi$
Граничные условия	
По скорости	
На стенках каналов	$\mathbf{u} = 0$
На входе	$\mathbf{u} = Q / (h \cdot d)$
На выходе	$p = 0$

По фазовому полю	
На входе в центральный канал	$\varphi = 1$
На входе в боковые каналы	$\varphi = -1$
По концентрации	
Отсутствие потока концентрации на стенках	$-\mathbf{n} \cdot (\mathbf{uc} - D\nabla c) = 0$
На входе дисперсной фазы	$c = 0,5 + \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-\alpha^2} d\alpha$ $z = \frac{y}{2\sqrt{Dt_i}}$ $t_i = \frac{U}{l_o}$
Отсутствие диффузии на выходе	$-\mathbf{n} \cdot D\nabla c = 0$
Начальные условия	
По распределению фазового поля	Рисунок 441.1б
По концентрации в дисперсной фазе	$c = 0,5 + \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-\alpha^2} d\alpha$ $z = \frac{y}{2\sqrt{Dt_i}}$ $t_i = \frac{U}{l_o}$
По концентрации в непрерывной фазе	$c = 0$
Физические параметры	
Расход дисперсной фазы 1, Q_1	0,1 – 0,8 мкл/мин
Расход непрерывной фазы 2, Q_2	1 мкл/мин
Угол смачивания, θ	120°
Коэффициент поверхностного натяжения, σ	0,05 Н/м
Плотность дисперсной фазы 1, ρ_1	1000 кг/м ³
Вязкость дисперсной фазы 1, η_1	0,001 Па·с
Плотность непрерывной фазы 2, ρ_2	880 кг/м ³
Вязкость непрерывной фазы 2, η_2	0,03 Па·с
Коэффициент диффузии, D	$4 \cdot 10^{-10}$ и $4 \cdot 10^{-11}$ м ² /с
Параметр мобильности, χ	10 м·с/кг
Параметры решения	
Схема дискретизации	
По времени	BDF второго порядка
По пространству	Стандартный Галеркина
Решатель СЛАУ	
Прямой	PARDISO
Сетка	
Для $D = 4 \cdot 10^{-10}$ м ² /с	1,5 мкм
Для $D = 4 \cdot 10^{-11}$ м ² /с	0,75 мкм
Шаг времени	
Автоматический	
Порядок базисных функций	
Квадратичные	
Параметры оптимизации	
Минимизация коэффициента вариации	min(V)

Исследование влияния геометрии каналов

Были рассчитаны коэффициенты вариации V на момент формирования второй капли распределения концентрации перемешиваемого вещества с коэффициентом диффузии $D = 4 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ при расходе дисперсной фазы $Q_1 = 0,5 \text{ мкл/мин}$ и различных положениях боковых каналов (рисунок 431.4). Смещение каналов в целом обеспечивает аналогичные соответствующим углам наклона значения коэффициента вариации: коэффициент корреляции (222.1) между зависимостями составил 98%. Это свидетельствует о том, что основное влияние на перемешивание оказывает расстояние l_d (рисунок 431.1) между точками соединения боковых каналов с центральным. Когда каналы находятся друг напротив друга, воздействие на дисперсную фазу со стороны боковых потоков одинаковое, и в зоне формирования капли образуются симметричные вихри, а массопереноса между ними не наблюдается (рисунок 431.5а). С увеличением смещения расстояние, на котором дисперсная фаза ограничена стенкой канала и омывается потоком непрерывной фазы только из одного канала, растет. При этом «быстрый» поток непрерывной фазы создает вихрь, который охватывает всю область формирования капли, производя перемешивание (рисунок 431.5б–д). Однако, несмотря на доминирующее влияние расстояния l_d на качество перемешивания, углы наклона каналов 135° и 150° обеспечивают лучшее перемешивание по сравнению с чистым смещением: на 7,6% и 3,1% соответственно.

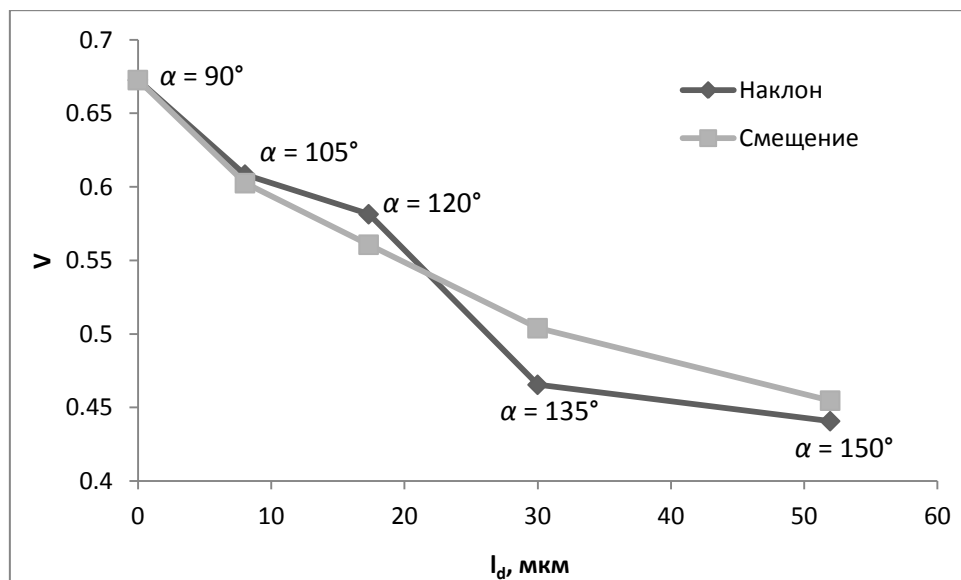


Рисунок 431.4 — Зависимость изменения коэффициента вариации V от расстояния между каналами l_d при изменении угла наклона и смещения перпендикулярных каналов

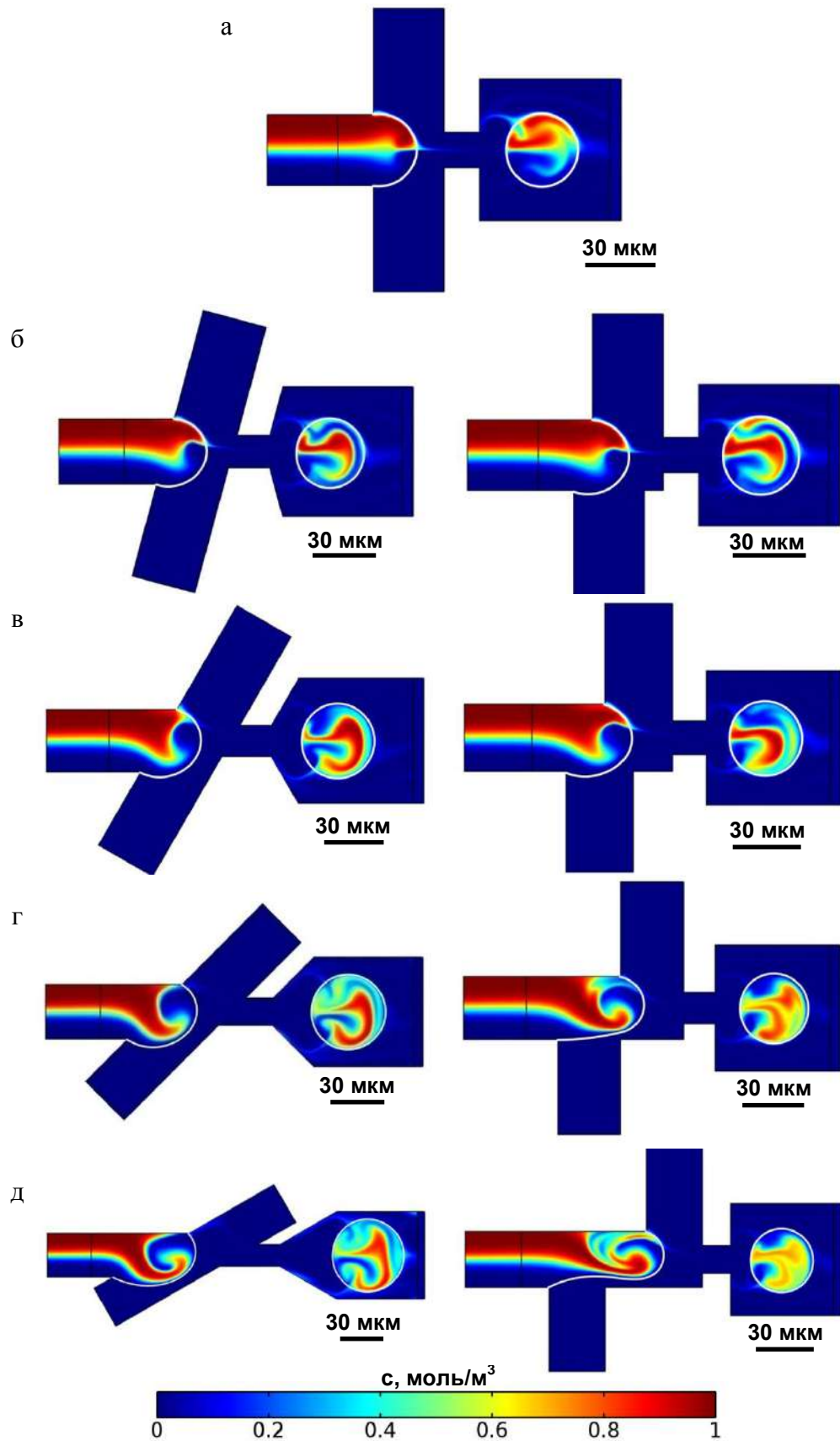


Рисунок 431.5 — Распределения концентрации при коэффициенте диффузии $D = 4 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$, скорости дисперсной фазы $Q_1 = 0,5 \text{ мкл/мин}$, непрерывной фазы $Q_2 = 1 \text{ мкл/мин}$, при разных углах наклона α и смещениях перпендикулярных каналов l_d :
 а) 90° и 0 мкм ; б) 105° и 8 мкм ; в) 120° и 17 мкм ; г) 135° и 30 мкм ; д) 150° и 52 мкм

Результаты сравнения размеров получаемых капель представлены на рисунке 431.6. Диаметр капли D_{dr} в рассматриваемом диапазоне смещений перпендикулярных каналов изменяется на 10%, причем он возрастает на 6,6% уже при значении $l_d = 8$ мкм. Зависимость же диаметра D_{dr} от смещения, вызываемого наклоном каналов α , почти линейна и приводит к его увеличению на 60%.

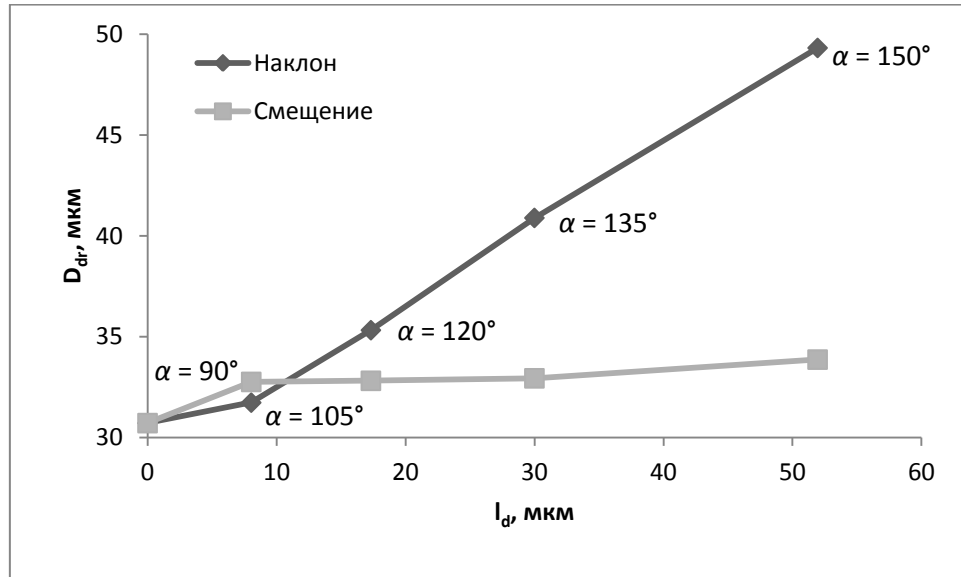


Рисунок 431.6 — Зависимость изменения диаметра капли D_{dr} от расстояния между каналами l_d при изменении угла наклона α и смещения перпендикулярных каналов

Таким образом, если важно получить стабильный размер формируемых капель, то оптимальным является использование боковых каналов, перпендикулярных к центральному, со смещением. При этом даже технологическая точность изготовления конструкции генератора не будет существенно влиять на размер капель. Использование наклонных каналов позволяет получить несколько лучшее перемешивание. Для более детального исследования зависимости качества перемешивания от расхода фаз была выбрана геометрия с углом наклона каналов 135° , поскольку она обеспечивает достаточно низкие значения коэффициента вариации и меньшие значения диаметра капель, чем при 150° .

Стоит также отметить, что в условиях асимметрии расположения боковых каналов концентрация вещества внутри капли распределяется по обе стороны оси симметрии центрального канала (рисунок 431.5). При дальнейшем движении это должно ускорить перемешивание образующимися симметричными вихрями внутри капли.

Исследование влияния отношения потоков дисперсной и непрерывной фаз

Зависимость коэффициента вариации V от отношения потоков дисперсной и непрерывной фаз представлена на рисунке 431.7. С уменьшением доли расхода дисперсной фазы наблюдается уменьшение вариации, связанное с рядом причин. С одной стороны, усиливаются процессы вихреобразования. С другой, дисперсная фаза дольше задерживается в области перекрестия каналов. Также увеличивается начальное размытие перемешиваемого реагента, что связано с большим временем совместного движения областей с и без реагента.

Рост коэффициента вариации при расходе дисперсной фазы $Q_1 = 0,1$ мкл/мин для коэффициента диффузии $D = 4 \cdot 10^{-10}$ м²/с может быть связан не только с ошибками расчета, но и иметь другое объяснение. Для лучшей характеристики данного явления необходимо проведение экспериментальных исследований.

Уменьшение коэффициента диффузии D до $4 \cdot 10^{-11}$ м²/с приводит к росту коэффициента вариации V по сравнению с $D = 4 \cdot 10^{-10}$ м²/с при потоках дисперсной фазы Q_1 от 0,2 мкл/мин и выше, однако при $Q_1 = 0,1$ мкл/мин для асимметричной геометрии V принимает значение, равное 0,14.

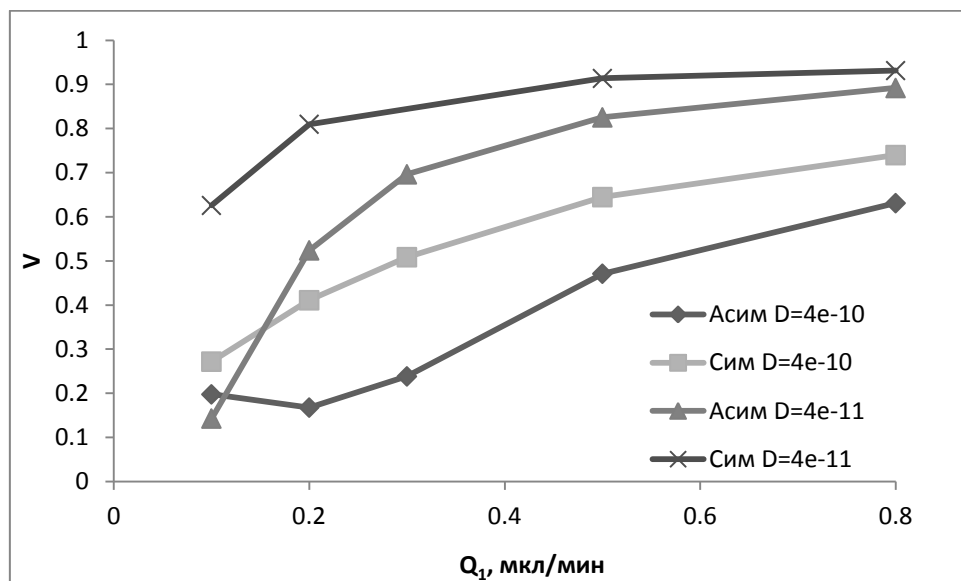


Рисунок 431.7 — Зависимость коэффициента вариации V от потока дисперсной фазы Q_1 при постоянном расходе непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин для разных геометрий и коэффициентов диффузии D

Таким образом, поскольку при отношениях потоков дисперсной и непрерывной фаз 1 к 10 для широкого диапазона коэффициентов диффузии достигается низкое значение коэффициента вариации, то для обеспечения наилучшего перемешивания рекомендуемым

является угол наклона боковых каналов 135° , а для повышения стабильности размера капель — чистое смещение перпендикулярных каналов на 30 мкм, т.к. дальнейшее увеличение не окажет значительного влияния на эффективность смешивания.

4.3.2 Экспериментальная проверка

Экспериментальные данные были получены коллективом лаборатории нанобиотехнологий Санкт-Петербургского национального исследовательского Академического университета Российской академии наук.

При помощи флуоресцентных микрочастиц диаметром 1 мкм была осуществлена визуализация линий тока жидкости, которые подтвердили характер полученных в ходе моделирования потоков дисперсной фазы (рисунок 432.1).

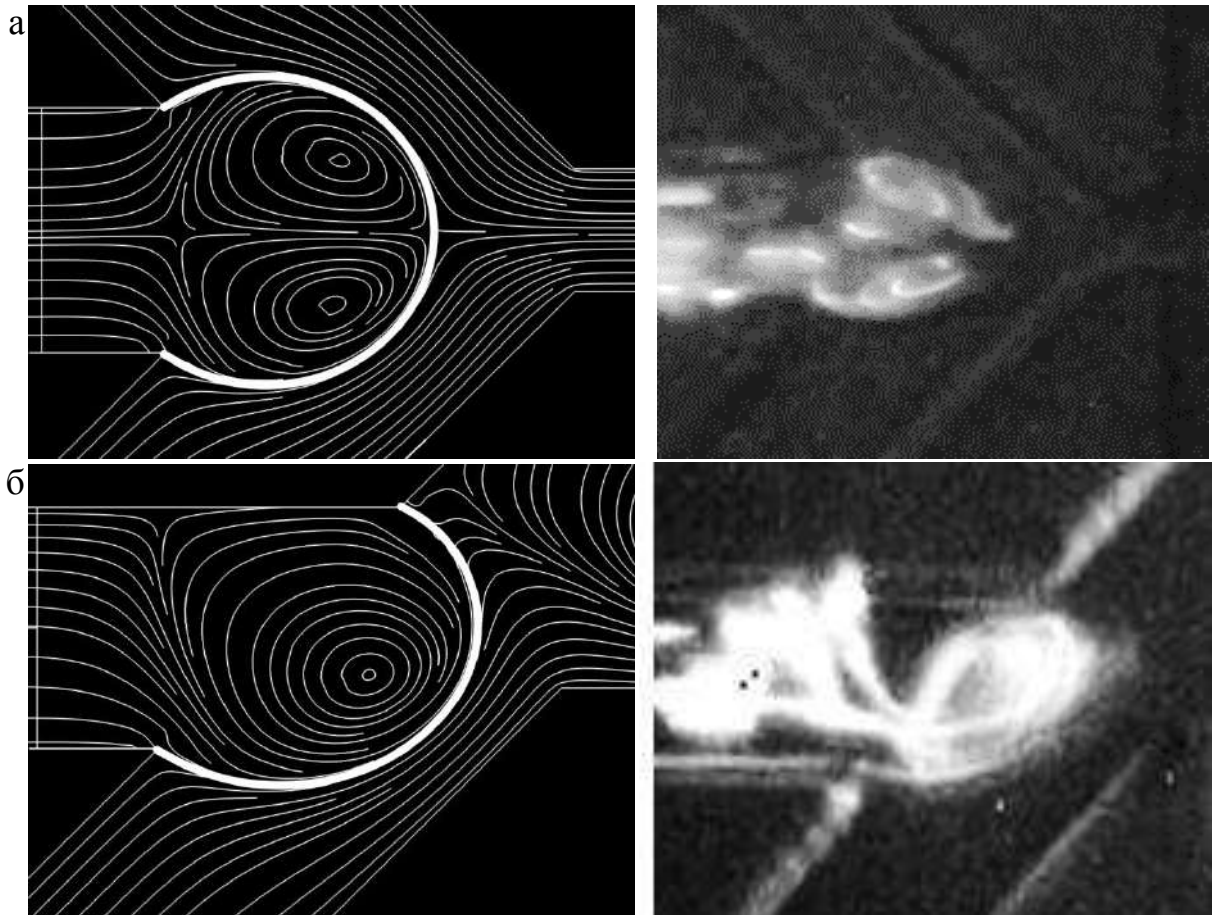


Рисунок 432.1 — Линии тока жидкости, полученные при моделировании (слева), и движение флуоресцентных микрочастиц в дисперсной фазе, полученные экспериментально (справа) в: а) симметричной; б) асимметричной геометрии

Экспериментальные и расчетные зависимости коэффициента вариации от отношения потоков имеют схожий характер (рисунок 432.2): коэффициент корреляции (222.1) для

асимметричной геометрии составил 98%, а для симметричной — 93%. Отличия зависимостей по значениям могут быть связаны с трехмерным характером процесса, который не рассматривался в ходе моделирования, а также погрешностями расчета и эксперимента. Подтверждено замедление уменьшения коэффициента вариации при малых значениях расхода дисперсной фазы для асимметричной геометрии. Таким образом, с учетом применяемых упрощений результаты численного моделирования хорошо согласуются с экспериментальными данными.

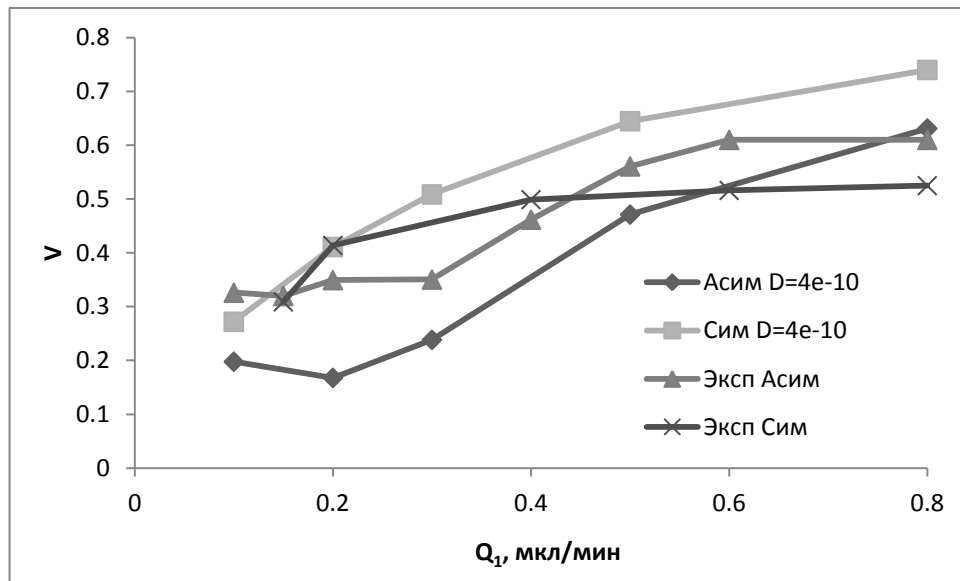


Рисунок 432.2 — Зависимости коэффициента вариации V от потока дисперсной фазы Q_1 при постоянном расходе непрерывной фазы $Q_2 = 1$ мкл/мин, полученные экспериментально и в ходе моделирования

Выводы

Параметром, оказывающим основное влияние на эффективность перемешивания к окончанию формирования капли, является величина смещения между боковыми каналами и отношение потоков дисперсной и непрерывной фаз. Для обеспечения наилучшего перемешивания рекомендуемым является угол наклона боковых каналов 135° , а для повышения стабильности размера капель — чистое смещение перпендикулярных каналов, равное 30 мкм, т.к. дальнейшее увеличение не окажет значительного влияния на эффективность перемешивания. Результаты моделирования были подтверждены экспериментальными данными.

Выводы к главе 4

Сравнение методов подвижной сетки, функции уровня и фазового поля для решения задач моделирования двухфазных систем при малых капиллярных числах от 10^{-6} до 10^{-3} и изучение процесса перемешивания на этапе формирования капель установило, что если в процессе решения задачи моделирования не требуется изучения формирования капель, а также наличествует простая геометрия, то наилучшим подходом является использование подвижной сетки. Учитывая необходимость образования капель и контроля возникающих вихрей, для исследования перемешивания на этапе формирования капли необходимо использовать метод фазового поля. В остальных случаях в условиях средних и больших капиллярных чисел наиболее удобным является метод функции уровня.

Для определения оптимального параметра мобильности χ метода фазового поля разработана процедура, заключающаяся в сравнении скоростей на границе фаз с полученными методом с явным выделением границы путём вычисления между ними коэффициента ошибки E (42.3). Исходя из требований минимизации параметра мобильности для уменьшения задержки фазы и обеспечения достаточно точной картины распределения скоростей, определён следующий компромисс: выбор минимального параметра мобильности, обеспечивающего приемлемую точность по скорости, то есть коэффициент ошибки E менее 0,2. Для дальнейшего исследования влияния геометрии каналов и других параметров потоков на качество перемешивания выбор был остановлен на $\chi = 10$ м·с/кг.

Проведена оценка коэффициента вариации концентрации реагента на момент формирования капли в различных геометриях микрофлюидного чипа и при различных расходах дисперсной фазы. Обнаружено, что параметром, оказывающим основное влияние на эффективность перемешивания, является величина смещения между боковыми каналами и отношение потоков дисперсной и непрерывной фаз. Для обеспечения наилучшего перемешивания рекомендуемым является угол наклона боковых каналов 135° , а для повышения стабильности размера капель — чистое смещение перпендикулярных каналов, равное 30 мкм, т.к. дальнейшее увеличение не окажет значительного влияния на эффективность перемешивания. Результаты моделирования были подтверждены экспериментальными данными.

Заключение

1) При решении конвективно-диффузионных задач методом конечных элементов стандартным методом Галёркина минимальное значение ошибки, связанной с нефизическими осцилляциями значений, при наименьших затратах расчетных ресурсов обеспечивается при значениях числа Куранта от 0,07 до 0,1 в зависимости от сеточного числа Пекле. При этом размер элемента сетки в определении данных чисел был заменен на среднее квадратичное отклонение, характеризующее ширину переходной области концентрации.

2) На основе моделирования электрокинетической загрузки пробы в инжектор микрофлюидного чипа и её ввода в сепарационный канал по схемам простой крест, Z- и П-ввода установлено, что уменьшение дисперсии пробки аналита достигается использованием схемы простой крест, малой шириной каналов и двухстадийным режимом запирающих потенциалов: повышенными относительно перекрестия каналов при загрузке пробы в инжектор и пониженными при вводе в сепарационный канал. Адекватность результатов моделирования подтверждена результатами экспериментальных исследований.

3) Установлено, что пассивное перемешивание за счет вихрей Дина в серпантинном канале не обеспечивает однородности (коэффициент вариации $(V) > 1$) ввода реагента (FMN) в реакционную камеру при его растворении с поверхности чипа. Поэтому необходимо использовать активное перемешивание для достижения равномерности ($V < 0,1$) распределения реагента в реакционной камере за время менее 3 секунд.

4) С помощью численной модели активного механического перемешивания на основе произвольного Лагранж-Эйлера метода определено, что перемешивание реагента в реакционной камере микрофлюидного чипа для ферментативного анализа пробы с использованием режима импульсных колебаний жидкости с равномерным возрастанием частоты в течение 3 секунд с 1 до 10 Гц при заданной амплитуде расхода и геометрии камеры позволяет обеспечить условия равномерного распределения концентрации по камере ($V < 0,1$). Результаты моделирования подтверждены экспериментальными данными.

5) Разработана процедура определения параметра мобильности метода фазового поля, обеспечивающего заданную точность расчета профиля скоростей и смещения границы раздела фаз, на основе оценки и сравнения скоростей на границе фаз с данными, вычисленными методом с явным выделением границы. Это позволило выбрать значение параметра мобильности $\chi = 10$ м·с/кг для расчетов по исследованию влияния геометрии каналов и отношения потоков дисперсной и непрерывной фаз на качество перемешивания.

6) Установлено, что факторами, оказывающими основное влияние на эффективность перемешивания на этапе формирования капли в асимметричных геометриях микрофлюидного

чипа, являются отношение величин потоков дисперсной и непрерывной фаз и расстояние между точками присоединения боковых каналов к центральному вдоль его оси. Для обеспечения качественного перемешивания ($V < 0,2$) выбраны отношения потоков 1:10 и угол наклона боковых каналов 135° . Результаты моделирования подтверждены экспериментальными данными.

7) Результаты, полученные в ходе моделирования были использованы при разработке приборов и устройств для проведения электрофоретического разделения компонент пробы, ферментативного анализа на месте забора пробы, генерации капель с ускоренным перемешиванием реагентов на этапе их формирования, а также выборе режимов их функционирования.

Диссертационная работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, номер задания 16.8939.2017/8.9.

Список сокращений

BDF — Backward Differentiation Formula, формула обратной дифференциации;

GLS — Galerkin Least Squares, метод наименьших квадратов;

FMN — флавинмононуклеотид;

VOF-метод — volume of fluid, метод объема жидкости;

МКО — метод конечных объемов;

МКР — метод конечных разностей;

МКЭ — метод конечных элементов;

СЛАУ — система линейных алгебраических уравнений;

Список литературы

1. Manz A., Graber N., Widmer H. M. Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing // *Sensors and actuators B: Chemical*. – 1990. – Vol. 1. – №. 1. – P. 244-248
2. Handbook of capillary and microchip electrophoresis and associated microtechniques / Ed. Landers J.P.. – Boca Raton: CRC Press, 2008. – 1598 p.
3. Voldman J., Gray M. L., Schmidt M. A. Microfabrication in biology and medicine // *Annual review of biomedical engineering*. – 1999. – Vol. 1. – №. 1. – P. 401-425.
4. Jain K. K. Biochips and microarrays: Technology and commercial potential. – Basel: Informa Pharmaceuticals, 2000. – 160 p.
5. Beebe D. J., Mensing G. A., Walker G. M. Physics and applications of microfluidics in biology // *Annual review of biomedical engineering*. – 2002. – Vol. 4. – №. 1. – P. 261-286.
6. Suh Y. K., Kang S. A review on mixing in microfluidics // *Micromachines*. – 2010. – Vol. 1. – №. 3. – P. 82-111.
7. *Microfluidics: Technologies and applications* / Ed. Lin B. – Berlin: Springer, 2011. – 343 p.
8. Lee C. Y. et al. Passive mixers in microfluidic systems: A review // *Chemical Engineering Journal*. – 2016. – Vol. 288. – P. 146-160
9. Wu J. et al. A passive mixing microfluidic urinary albumin chip for chronic kidney disease assessment // *ACS sensors*. – 2018. – Vol. 3. – №. 10. – P. 2191-2197.
10. Zhou T. et al. An enhanced one-layer passive microfluidic mixer with an optimized lateral structure with the Dean effect // *Journal of Fluids Engineering*. – 2015. – Vol. 137. – №. 9. – P. 091102.
11. Ober T. J., Foresti D., Lewis J. A. Active mixing of complex fluids at the microscale // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112. – №. 40. – P. 12293-12298.
12. Hilber W. Stimulus-active polymer actuators for next-generation microfluidic devices // *Applied Physics A*. – 2016. – Vol. 122. – №. 8. – P. 751.
13. Owen D. et al. Rapid microfluidic mixing via rotating magnetic microbeads // *Sensors and Actuators A: Physical*. – 2016. – Vol. 251. – P. 84-91.
14. Chen C. et al. Passive Mixing inside Microdroplets // *Micromachines*. – 2018. – Vol. 9. – №. 4. – P. 160-176.
15. Samiei E. et al. An electrohydrodynamic technique for rapid mixing in stationary droplets on digital microfluidic platforms // *Lab on a Chip*. – 2017. – Vol. 17. – №. 2. – P. 227-234.
16. Wang J. et al. Fluid mixing in droplet-based microfluidics with a serpentine microchannel // *RSC advances*. – 2015. – Vol. 5. – №. 126. – P. 104138-104144.
17. Erickson D. Towards numerical prototyping of labs-on-chip: modeling for integrated microfluidic devices // *Microfluidics and Nanofluidics*. – 2005. – Vol. 1. – №. 4. – P. 301-318.
18. Hashim U., Diyana P. A., Adam T. Numerical simulation of microfluidic devices // *2012 10th IEEE International Conference on Semiconductor Electronics (ICSE)*. – IEEE, 2012. – P. 26-29.
19. Bruus H. *Theoretical microfluidics*. – Oxford : Oxford university press, 2008. – 288 p.
20. Nguyen N. T., Wereley S. T., Shaegh S. A. M. *Fundamentals and applications of microfluidics*. – Norwood: Artech house, 2019. – 548 p.
21. Abgrall P., Nguyen N. T. *Nanofluidics*. - Norwood: Artech House, 2009. - 230 p.
22. *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics* / Ed. Li D.. – New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2008. – 2242 p.
23. M.C. Ruzicka On dimensionless numbers // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2008. – Vol. 86. – P. 835–868.
24. Squires T. *Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale* // *Reviews of Modern Physics*. – 2005. – Vol. 77. – P. 977-1026.
25. Philibert J. One and a half century of diffusion: Fick, Einstein, before and beyond // *Diffusion Fundamentals*. – 2005. – Vol. 2. – P. 1–10

26. Sudarsan A.P., Ugaz V.M. Fluid Mixing in Planar Spiral Microchannels // *Lab on a Chip*. – 2006. – Vol. 6. – P. 74–82.
27. Berthier J., Silberzan P. *Microfluidics for Biotechnology*. – Norwood: Artech House, 2010. – 483 p.
28. Fung Y. *Biomechanics: motion, flow, stress, and growth*. – New York: Springer Science & Business Media, 2013. – 570 p.
29. Zamir. M. *The physics of pulsatile flow* – New York: Springer Science+Business Media, 2000. – 222 p.
30. Day P., Manz A., Zhang Y. *Microdroplet technology: principles and emerging applications in biology and chemistry*. – New York: Springer Science & Business Media, 2012. – 246 p.
31. G. F. Christopher, S. L. Anna *Microfluidic methods for generating continuous droplet streams* // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2007. – Vol. 40. – P. 319–336
32. Pilch M., Erdman C. A. Use of breakup time data and velocity history data to predict the maximum size of stable fragments for acceleration-induced breakup of a liquid drop // *International journal of multiphase flow*. – 1987. – Vol. 13. – №. 6. – P. 741-757
33. Zhao C. X., Middelberg A. P. J. Two-phase microfluidic flows // *Chemical Engineering Science*. – 2011. – Vol. 66. – №. 7. – P. 1394-1411.
34. Cubaud T., Mason T. G. Capillary threads and viscous droplets in square microchannels // *Physics of Fluids*. – 2008. – Vol. 20. – №. 5. – P. 053302.
35. Shui L., Eijkel J. C. T., van den Berg A. Multiphase flow in microfluidic systems—Control and applications of droplets and interfaces // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2007. – Vol. 133. – №. 1. – P. 35-49.
36. Gu H., Duits M. H. G., Mugele F. Droplets formation and merging in two-phase flow microfluidics // *International Journal of molecular sciences*. – 2011. – Vol. 12. – №. 4. – P. 2572-2597.
37. Garstecki P. et al. Formation of monodisperse bubbles in a microfluidic flow-focusing device // *Applied Physics Letters*. – 2004. – Vol. 85. – №. 13. – P. 2649-2651.
38. Garstecki P. et al. Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction—scaling and mechanism of break-up // *Lab on a Chip*. – 2006. – Vol. 6. – №. 3. – P. 437-446
39. Anna S. L. Droplets and bubbles in microfluidic devices // *Annual Review of Fluid Mechanics*. – 2016. – Vol. 48. – P. 285-309.
40. Kirby B. J. *Micro-and nanoscale fluid mechanics: transport in microfluidic devices*. – Cambridge: Cambridge university press, 2010. – 513 p
41. Майер Р. В. Компьютерное моделирование: учебно-методическое пособие для студентов педагогических вузов. – Глазов: Глазов. гос. пед. ин-т, 2015. – 619 с.
42. Тихонов А. Н., Самарский А. А., *Уравнения математической физики*. – М.: Издательство «МГУ», 2004. – 798 с.
43. Zienkiewicz O. C., Taylor R. L., Taylor R. L. *The finite element method: fluid dynamics*. – Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000. – 334 p.
44. Сивухин Д. В. *Общий курс физики, т. III Электричество*. – М.: Физматлит, 2002. – 680 с.
45. Hitzbleck M., Delamarche E. Reagents in microfluidics: an ‘in’ and ‘out’ challenge // *Chemical Society reviews*. – 2013. – Vol. 42. – №. 21. – P. 8494-8516.
46. Щукарев А.Н. Распределение веществ между двумя несмешивающимися растворителями // *Журнал Русского физико-химического общества*. – 1896. – Т. 28. – С. 604—614
47. *Новый справочник химика и технолога. Процессы и аппараты химических технологий* / ред. Островский Г. М. – СПб.: Проффессионал, 2004. – 841 с.
48. Muhr A. H., Blanshard J. M. V. Diffusion in gels // *Polymer*. – 1982. – Vol. 23. – №. 7. – P. 1012-1026.
49. Равич-Щербо М.И., Новиков В.В. *Физическая и коллоидная химия*. – М.: Высшая школа, 1975 г. – 255 с.
50. Воюцкий С. С. *Курс коллоидной химии*. – М.: Химия, 1975. – 511 с.
51. Chung T. J. *Computational fluid dynamics*. – Cambridge: Cambridge university press, 2010. – 1012 p.

52. Wendt J. Computational fluid dynamics: an introduction. – Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. – 332 p.
53. Ferziger J. H., Perić M. Computational methods for fluid dynamics. – Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. – 426 p.
54. Смирнов Е. М., Зайцев Д. К. Метод конечных объемов в приложении к задачам гидрогазодинамики и теплообмена в областях сложной геометрии //Научно-технические ведомости. – 2004. – №. 2. – С. 70-81.
55. Трудоношин В.А., Уваров М.Ю. Введение в метод конечных элементов [Электронный ресурс]: учебные материалы / Московский Государственный Технический Университет имени Н.Э.Баумана. Кафедра САПР — Режим доступа: http://rk6.bmstu.ru/electronic_book/function_model/mke/mke.html — Загл. с экрана.
56. Stein E., de Borst R., Hughes T.J.R.. Encyclopedia of Computational Mechanics. Volume 1. Fundamentals. – Hoboken: Wiley John & Sons, 2004. – 798 p
57. Трудоношин В.А. Моделирование систем с распределенными параметрами (базовый курс) [Электронный ресурс]: учебные материалы / Московский Государственный Технический Университет имени Н.Э.Баумана. Кафедра САПР — Режим доступа: <http://bigor.bmstu.ru/?cnt/?doc=Mkr/base.cou> — Загл. с экрана.
58. Розин Л. А. Метод конечных элементов //Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – №. 4. – С. 120-127.
59. Самарский А. А. Введение в численные методы. – СПб : Лань, 2009. – 271 с.
60. PARDISO [Электронный ресурс] : сайт проекта. — Режим доступа: www.pardiso-project.org — Загл. с экрана.
61. MUMPS [Электронный ресурс] : сайт проекта. — Режим доступа: <http://mumps.enseeiht.fr/> — Загл. с экрана.
62. SPOOLES [Электронный ресурс] : сайт проекта. / Netlib – коллекция математического программного обеспечения, статей и баз данных. — Режим доступа: www.netlib.org/linalg/spooles — Загл. с экрана.
63. Greenbaum A. Iterative Methods for solving Linear Systems. – Philadelphia: SIAM, 1997. – 219 p.
64. Бахвалов Н. С., Жидков Н. П., Кобельков Г. М. Численные методы. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 600 с.
65. A. R. MITCHELL R. WAIT. The Finite Element Method in Partial Differential Equations. – New York : John Wiley & Sons, 1977. – 198 p.
66. Geschke O., Klank H., Telleman P. Microsystem Engineering of Lab-on-a-chip Devices. – New York : John Wiley & Sons, 2004. – 258 pp.
67. Хайпер Э, Ваннер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Жесткие задачи. / Пер. с англ. Е.Л.Старостина, И.А.Кульчицкой, А.В. Тыглияна и С.С.Филиппова. – М. : МИР, 1999. – 685 с
68. Сиковский Д.Ф. Методы вычислительной теплофизики: Учеб. пособие / Новосибирск : Новосиб. гос. ун-т., 2013. – 98 с.
69. John V., Schmeyer E. Finite element methods for time-dependent convection–diffusion–reaction equations with small diffusion //Computer methods in applied mechanics and engineering. – 2008. – Vol. 198. – №. 3-4. – P. 475-494.
70. Codina R. Comparison of some finite element methods for solving the diffusion-convection-reaction equation //Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. – 1998. – Vol. 156. – №. 1-4. – P. 185-210
71. Aswin V. S., Awasthi A., Anu C. A comparative study of numerical schemes for convection-diffusion equation //Procedia Engineering. – 2015. – Vol. 127. – P. 621-627.
72. Hazard C. Numerical simulation of corner singularities: a paradox in Maxwell-like problems //Comptes Rendus Mécanique. – 2002. – Vol. 330. – №. 1. – P. 57-68.
73. Ansys [Электронный ресурс] : сайт компании. — Режим доступа: www.ansys.com — Загл. с экрана.

74. COMSOL [Электронный ресурс] : сайт компании. — Режим доступа: <http://www.comsol.com> — Загл. с экрана
75. Štěpánová S., Kašička V. Recent developments and applications of capillary and microchip electrophoresis in proteomic and peptidomic analyses //Journal of separation science. — 2016. — Vol. 39. — №. 1. — P. 198-211
76. Cagnoli C. et al. Spinocerebellar ataxia tethering PCR: a rapid genetic test for the diagnosis of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 by PCR and capillary electrophoresis //The Journal of Molecular Diagnostics. — 2018. — Vol. 20. — №. 3. — P. 289-297.
77. Westermeier R. Electrophoresis in practice: a guide to methods and applications of DNA and protein separations. — New York : John Wiley & Sons, 2016. — 442 p.
78. Dilhari K. A. A. et al. Development and validation of a reference marker for identification of aerobic and anaerobic bacteria associated with diabetes chronic wound ulcers using PCR denaturing gradient gel electrophoresis //Proceedings of Annual Scientific Sessions of Faculty of Medical Sciences. — 2017. — P. 67
79. Jonik J., Purchała M., Grajek H. The physicochemistry methods used in criminalistics //EYEC Monograph. — 2016. — P. 45
80. Robertson J. Managing the forensic examination of human hairs in contemporary forensic practice //Australian Journal of Forensic Sciences. — 2017. — Vol. 49. — №. 3. — P. 239-260
81. Marra M. C. et al. Fast determination of cocaine and some common adulterants in seized cocaine samples by capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection //Analytical Methods. — 2018. — Vol. 10. — №. 24. — P. 2875-2880.
82. Sandbaumhüter F. A., Theurillat R., Thormann W. Separation of hydroxynorketamine stereoisomers using capillary electrophoresis with sulfated β -cyclodextrin and highly sulfated γ -cyclodextrin //Electrophoresis. — 2017. — Vol. 38. — №. 15. — P. 1878-1885
83. Freitas C. B. et al. Monitoring of nitrite, nitrate, chloride and sulfate in environmental samples using electrophoresis microchips coupled with contactless conductivity detection //Talanta. — 2016. — Vol. 147. — P. 335-341.
84. Lu S., Dugan C. E., Kennedy R. T. Microfluidic Chip with Integrated Electrophoretic Immunoassay for Investigating Cell–Cell Interactions //Analytical chemistry. — 2018. — Vol. 90. — №. 8. — P. 5171-5178.
85. Sahore V. et al. Automated microfluidic devices integrating solid-phase extraction, fluorescent labeling, and microchip electrophoresis for preterm birth biomarker analysis //Analytical and bioanalytical chemistry. — 2018. — Vol. 410. — №. 3. — P. 933-941
86. Sonker M. et al. Integrated electrokinetically driven microfluidic devices with pH-mediated solid-phase extraction coupled to microchip electrophoresis for preterm birth biomarkers //Electrophoresis. — 2017. — Vol. 38. — №. 13-14. — P. 1743-1754.
87. Евстрапов А. А., Буляница А. Л., Курочкин В. Е. и др. Экспресс-анализ олигонуклеотидов на планарном микрофлюидном чипе // Журнал аналитической химии. — 2004. — Т. 59. — №6. — С. 587-594.
88. Vacik J. Theory of paper electrophoresis. I. Equation of continuity in paper electrophoresis //Collection of Czechoslovak Chemical Communications. — 1971. — Vol. 36. — №. 5. — P. 1713-1719
89. Vacik J., Fidler V. Theory of paper electrophoresis. II. Solution of continuity equation by analogue computer //Collection of Czechoslovak Chemical Communications. — 1971. — Vol. 36. — №. 6. — P. 2123-2129
90. Vacik J., Fidler Z. Theory of paper electrophoresis. III. Solution of continuity equation for nonlinear distribution functions //Collection of Czechoslovak Chemical Communications. — 1971. — Vol. 36. — №. 6. — P. 2342-2346
91. Moore G. T. Theory of isotachopheresis development of concentration boundaries //Journal of Chromatography A. — 1975. — Vol. 106. — №. 1. — P. 1-16.
92. Fidler V., Vacík J., Fidler Z. Dynamics of isotachopheretic separation: I. Computer simulation //Journal of Chromatography A. — 1985. — Vol. 320. — №. 1. — P. 167-174

93. Martens J. H. P. A. et al. Transient modelling of capillary electrophoresis: Isotachopheresis //Journal of Chromatography A. – 1997. – Vol. 772. – №. 1-2. – P. 49-62.
94. Newman C. I. D., McGuffin V. L. Capillary electrophoresis for thermodynamic and kinetic studies of peptidyl-proline isomerization by the theoretical plate height model //Electrophoresis. – 2006. – Vol. 27. – №. 3. – P. 542-552
95. Yu J. W., Chou Y., Yang R. J. High-resolution modeling of isotachopheresis and zone electrophoresis //Electrophoresis. – 2008. – Vol. 29. – №. 5. – P. 1048-1057.
96. Chou Y., Yang R. J. Simulations of IEF in microchannel with variable cross-sectional area //Electrophoresis. – 2009. – Vol. 30. – №. 5. – P. 819-830
97. Ermakov S. V., Bello M. S., Righetti P. G. Numerical algorithms for capillary electrophoresis //Journal of Chromatography A. – 1994. – Vol. 661. – №. 1-2. – P. 265-278
98. Hruška V., Jaroš M., Gaš B. Simul 5–Free dynamic simulator of electrophoresis //Electrophoresis. – 2006. – Vol. 27. – №. 5-6. – P. 984-991
99. Bercovici M., Lele S. K., Santiago J. G. Open source simulation tool for electrophoretic stacking, focusing, and separation //Journal of Chromatography A. – 2009. – Vol. 1216. – №. 6. – P. 1008-1018.
100. Bier M. et al. Electrophoresis: Mathematical modeling and computer simulation //Science. – 1983. – Vol. 219. – №. 4590. – P. 1281-1287.
101. Mosher R. A., Breadmore M. C., Thormann W. High-resolution electrophoretic simulations: Performance characteristics of one-dimensional simulators //Electrophoresis. – 2011. – Vol. 32. – №. 5. – P. 532-541
102. Mikkonen S., Ekström H., Thormann W. High-resolution dynamic computer simulation of electrophoresis using a multiphysics software platform //Journal of chromatography A. – 2018. – Vol. 1532. – P. 216-222
103. Thormann W. et al. Dynamic computer simulations of electrophoresis: A versatile research and teaching tool //Electrophoresis. – 2010. – Vol. 31. – №. 5. – P. 726-754.
104. Ren L., Li D. Theoretical studies of microfluidic dispensing processes //Journal of colloid and interface science. – 2002. – Vol. 254. – №. 2. – P. 384-395.
105. Ren L., Sinton D., Li D. Numerical simulation of microfluidic injection processes in crossing microchannels // Journal of Micromechanics and Microengineering. – 2003. – Vol. 13. – P. 739–747.
106. Sinton D., Ren L., Li D. Visualization and numerical modelling of microfluidic on-chip injection processes // Journal of Colloid and Interface Science. – 2003. – Vol. 260. – P. 431–439.
107. Patankar N. A., Hu H. Numerical simulation of electroosmotic flow // Analytical Chemistry. – 1998. – Vol. 70. – P. 1870–1881.
108. Gubala V. et al. Point of care diagnostics: status and future //Analytical chemistry. – 2011. – Vol. 84. – №. 2. – P. 487-515.
109. Jung W. et al. Point-of-care testing (POCT) diagnostic systems using microfluidic lab-on-a-chip technologies //Microelectronic Engineering. – 2015. – Vol. 132. – P. 46-57.
110. Nasserri B. et al. Point-of-care microfluidic devices for pathogen detection //Biosensors and Bioelectronics. – 2018. – Vol. 117. – P. 112-128.
111. Homaei A. A. et al. Enzyme immobilization: an update //Journal of chemical biology. – 2013. – Vol. 6. – №. 4. – P. 185-205.
112. Katzhendler I. et al. Modeling of drug release from erodible tablets //Journal of pharmaceutical sciences. – 1997. – Vol. 86. – №. 1. – P. 110-115
113. El-Arini S. K., Leuenberger H. Dissolution properties of praziquantel–PVP systems //Pharmaceutica Acta Helvetiae. – 1998. – Vol. 73. – №. 2. – P. 89-94.
114. Zhang J. et al. Synthesis of oxidized glycerol monooleate-chitosan polymer and its hydrogel formation for sustained release of trimetazidine hydrochloride //International journal of pharmaceuticals. – 2014. – Vol. 465. – №. 1-2. – P. 32-41.

115. Sibanda W. et al. Experimental design for the formulation and optimization of novel cross-linked oilispheres developed for in vitro site-specific release of *Mentha piperita* oil // *AAPS PharmSciTech.* – 2004. – Vol. 5. – №. 1. – P. 128-141.
116. Siepmann J., Peppas N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) // *Advanced drug delivery reviews.* – 2012. – Vol. 64. – P. 163-174.
117. Peppas N. A., Narasimhan B. Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems // *Journal of Controlled Release.* – 2014. – Vol. 190. – P. 75-81.
118. Parsa M. K., Hormozi F., Jafari D. Mixing enhancement in a passive micromixer with convergent–divergent sinusoidal microchannels and different ratio of amplitude to wave length // *Computers & Fluids.* – 2014. – Vol. 105. – P. 82-90.
119. Kim D. S. et al. A serpentine laminating micromixer combining splitting/recombination and advection // *Lab on a Chip.* – 2005. – Vol. 5. – №. 7. – P. 739-747.
120. Bhagat A. A. S., Papautsky I. Enhancing particle dispersion in a passive planar micromixer using rectangular obstacles // *Journal of micromechanics and microengineering.* – 2008. – Vol. 18. – №. 8. – P. 085005.
121. Glasgow I., Batton J., Aubry N. Electroosmotic mixing in microchannels // *Lab on a Chip.* – 2004. – Vol. 4. – №. 6. – P. 558-562.
122. Yaralioglu G. G. et al. Ultrasonic mixing in microfluidic channels using integrated transducers // *Analytical chemistry.* – 2004. – Vol. 76. – №. 13. – P. 3694-3698.
123. Duryodhan V. S. et al. Mixing in planar spiral microchannel // *Experimental Thermal and Fluid Science.* – 2017. – Vol. 89. – P. 119-127.
124. Nivedita N., Ligrani P., Papautsky I. Dean flow dynamics in low-aspect ratio spiral microchannels // *Scientific reports.* – 2017. – Vol. 7. – P. 44072.
125. L Lee C. Y. et al. Microfluidic mixing: a review // *International journal of molecular sciences.* – 2011. – Vol. 12. – №. 5. – P. 3263-3287.
126. Jeon W., Shin C. B. Design and simulation of passive mixing in microfluidic systems with geometric variations // *Chemical engineering journal.* – 2009. – Vol. 152. – №. 2-3. – P. 575-582.
127. Sarkar S. et al. Numerical simulation of mixing at 1–1 and 1–2 microfluidic junctions // *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification.* – 2014. – Vol. 85. – P. 227-240
128. Ortega-Casanova J., Lai C. H. CFD study on laminar mixing at a very low Reynolds number by pitching and heaving a square cylinder // *Computers & Fluids.* – 2018. – Vol. 168. – P. 318-327.
129. Glasgow I., Aubry N. Enhancement of microfluidic mixing using time pulsing // *Lab on a Chip.* – 2003. – Vol. 3. – №. 2. – P. 114-120.
130. Tsao T. R. et al. Electrochemical detection of localized mixing produced by ultrasonic flexural waves // *Ultrasonics Symposium, 1991. Proceedings.,* – P. 937-940.
131. Liu R. H. et al. Hybridization enhancement using cavitation microstreaming // *Analytical Chemistry.* – 2003. – Vol. 75. – №. 8. – P. 1911-1917.
132. Yang Z. et al. Ultrasonic micromixer for microfluidic systems // *Sensors and Actuators A: Physical.* – 2001. – Vol. 93. – №. 3. – P. 266-272.
133. Rife J. C. et al. Miniature valveless ultrasonic pumps and mixers // *Sensors and Actuators A: Physical.* – 2000. – Vol. 86. – №. 1-2. – P. 135-140
134. Ishigaki Y., Sato K. Effects of microchannel shape and ultrasonic mixing on microfluidic padlock probe rolling circle amplification (RCA) reactions // *Micromachines.* – 2018. – Vol. 9. – №. 6. – P. 272
135. *Microfluidics for pharmaceutical applications* / Ed. Hélder A. Santos – Norwich : William Andrew Publishing, 2019. – 495 p.
136. Esimbekova E., Kratasyuk V., Shimomura O. Application of enzyme bioluminescence in ecology // *Bioluminescence: Fundamentals and Applications in Biotechnology.* – 2014. – Vol. 1. – P. 67-109.

137. Petushkov V. N. et al. Two-enzyme NADH: FMN-oxidoreductase-luciferase system from luminescent bacteria //Biochemistry. Academy of Sciences of the USSR. – 1984. – Vol. 49. – №. 4. – P. 593-604.
138. Kratasyuk V. A. et al. The use of bioluminescent biotests for study of natural and laboratory aquatic ecosystems //Chemosphere. – 2001. – Vol. 42. – №. 8. – P. 909-915.
139. Lee C. C., Snyder T. M., Quake S. R. A microfluidic oligonucleotide synthesizer //Nucleic acids research. – 2010. – Vol. 38. – №. 8. – P. 2514-2521.
140. Xu Q. et al. Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery //Small. – 2009. – Vol. 5. – №. 13. – P. 1575-1581.
141. Sjoström S. L. et al. High-throughput screening for industrial enzyme production hosts by droplet microfluidics //Lab on a Chip. – 2014. – Vol. 14. – №. 4. – P. 806-813.
142. Seemann R. et al. Droplet based microfluidics //Reports on progress in physics. – 2012. – Vol. 75. – №. 1. – P. 016601.
143. Rakszewska A., Tel J., Chokkalingam V., Huck W. T.S. One drop at a time: toward droplet microfluidics as a versatile tool for single-cell analysis// NPG Asia Materials. – 2014. – Vol. 6. – P. 133
144. Teh S.-Y., Lin R., Hung L.-H., Lee A. P. Droplet microfluidics // Lab on a Chip. – 2008. – Vol. 8. – P. 198-220
145. Nunes J. K. et al. Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fibre synthesis //Journal of physics D: Applied physics. – 2013. – Vol. 46. – №. 11. – P. 114002.
146. Tanthapanichakoon W. et al. Design of mixing in microfluidic liquid slugs based on a new dimensionless number for precise reaction and mixing operations //Chemical Engineering Science. – 2006. – Vol. 61. – №. 13. – P. 4220-4232.
147. Sarrazin F. et al. Mixing characterization inside microdroplets engineered on a microcoalescer //Chemical Engineering Science. – 2007. – Vol. 62. – №. 4. – P. 1042-1048.
148. Zhao S. et al. Three-dimensional simulation of mixing performance inside droplets in microchannels by Lattice Boltzmann method //Chemical engineering journal. – 2012. – Vol. 207. – P. 267-277.
149. Raven J. P., Marmottant P. Periodic microfluidic bubbling oscillator: Insight into the stability of two-phase microflows //Physical review letters. – 2006. – Vol. 97. – №. 15. – P. 154501.
150. Guillot P. et al. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds numbers //Physical review letters. – 2007. – Vol. 99. – №. 10. – P. 104502
151. Huerre P., Monkewitz P. A. Local and global instabilities in spatially developing flows //Annual review of fluid mechanics. – 1990. – Vol. 22. – №. 1. – P. 473-537
152. Cristini V., Tan Y. C. Theory and numerical simulation of droplet dynamics in complex flows—a review //Lab on a Chip. – 2004. – Vol. 4. – №. 4. – P. 257-264.
153. Zinchenko A. Z., Rother M. A., Davis R. H. Cusping, capture, and breakup of interacting drops by a curvatureless boundary-integral algorithm //Journal of Fluid Mechanics. – 1999. – Vol. 391. – P. 249-292.
154. Cristini V., Bławdziewicz J., Loewenberg M. Drop breakup in three-dimensional viscous flows //Physics of Fluids. – 1998. – Vol. 10. – №. 8. – P. 1781-1783.
155. Yeo L. Y. et al. Film drainage between two surfactant-coated drops colliding at constant approach velocity //Journal of colloid and interface science. – 2003. – Vol. 257. – №. 1. – P. 93-107.
156. Hou T. Y., Lowengrub J. S., Shelley M. J. Boundary integral methods for multicomponent fluids and multiphase materials //Journal of Computational Physics. – 2001. – Vol. 169. – №. 2. – P. 302-362
157. Tryggvason G. et al. A front-tracking method for the computations of multiphase flow //Journal of Computational Physics. – 2001. – Vol. 169. – №. 2. – P. 708-759.
158. Shin S., Juric D. Modeling three-dimensional multiphase flow using a level contour reconstruction method for front tracking without connectivity //Journal of Computational Physics. – 2002. – Vol. 180. – №. 2. – P. 427-470.

159. Wilkes E. D., Phillips S. D., Basaran O. A. Computational and experimental analysis of dynamics of drop formation // *Physics of Fluids*. – 1999. – Vol. 11. – № 12. – P. 3577-3598.
160. Prosperetti A., Tryggvason G. Computational methods for multiphase flow. – Cambridge : Cambridge university press, 2007. – 470 p.
161. Notz P. K., Chen A. U., Basaran O. A. Satellite drops: Unexpected dynamics and change of scaling during pinch-off // *Physics of Fluids*. – 2001. – Vol. 13. – № 3. – P. 549-552.
162. Sankaranarayanan K. et al. A comparative study of lattice Boltzmann and front-tracking finite-difference methods for bubble simulations // *International Journal of Multiphase Flow*. – 2003. – Vol. 29. – № 1. – P. 109-116.
163. Watanabe T., Ebihara K. Numerical simulation of coalescence and breakup of rising droplets // *Computers & fluids*. – 2003. – Vol. 32. – № 6. – P. 823-834.
164. Aidun C.K., Clausen J.R. Lattice-Boltzmann method for complex flows // *Annu. Rev. Fluid Mech.* – 2010. – Vol. 42. – P. 439-472
165. Куперштох А. Л. Трехмерное моделирование двухфазных систем типа жидкость-пар методом решеточных уравнений Больцмана на GPU // *Вычислительные методы и программирование*. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 130-138.
166. Gupta A. et al. Droplet formation via squeezing mechanism in a microfluidic flow-focusing device // *Computers & Fluids*. – 2014. – Vol. 100. – P. 218-226.
167. Zhang J. Lattice Boltzmann method for microfluidics: models and applications // *Microfluidics and Nanofluidics*. – 2011. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-28.
168. Nourgaliev R. R. et al. The lattice Boltzmann equation method: theoretical interpretation, numerics and implications // *International Journal of Multiphase Flow*. – 2003. – Vol. 29. – № 1. – P. 117-169.
169. Yabe T., Xiao F., Utsumi T. The constrained interpolation profile method for multiphase analysis // *Journal of Computational physics*. – 2001. – Vol. 169. – № 2. – P. 556-593.
170. Жамбалова Д. Б., Черный С. Г. Метод интерполяционного профиля решения уравнений переноса // *Вестник НГУ. Сер.: Информационные технологии*. – 2012. – Vol. 10. – P. 33-54
171. Scardovelli R., Zaleski S. Direct numerical simulation of free-surface and interfacial flow // *Annual review of fluid mechanics*. – 1999. – Vol. 31. – № 1. – P. 567-603.
172. Bedram A., Moosavi A. Droplet breakup in an asymmetric microfluidic T junction // *The European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics*. – 2011. – Vol. 34. – № 8. – P. 1-8.
173. Hong Y., Wang F. Flow rate effect on droplet control in a co-flowing microfluidic device // *Microfluidics and Nanofluidics*. – 2007. – Vol. 3. – № 3. – P. 341-346.
174. Afkhami S., Leshansky A. M., Renardy Y. Numerical investigation of elongated drops in a microfluidic T-junction // *Physics of Fluids*. – 2011. – Vol. 23. – № 2. – P. 022002.
175. Lee J., Lee W., Son G. Numerical study of droplet breakup and merging in a microfluidic channel // *Journal of Mechanical Science and Technology*. – 2013. – Vol. 27. – № 6. – P. 1693-1699.
176. Anderson D. M., McFadden G. B., Wheeler A. A. Diffuse-interface methods in fluid mechanics // *Annual review of fluid mechanics*. – 1998. – Vol. 30. – № 1. – P. 139-165.
177. Jacqmin D. Calculation of two-phase Navier–Stokes flows using phase-field modeling // *Journal of Computational Physics*. – 1999. – Vol. 155. – № 1. – P. 96-127.
178. Badalassi V. E., Cenicerros H. D., Banerjee S. Computation of multiphase systems with phase field models // *Journal of Computational Physics*. – 2003. – Vol. 190. – № 2. – P. 371-397.
179. Yue P. et al. A diffuse-interface method for simulating two-phase flows of complex fluids // *Journal of Fluid Mechanics*. – 2004. – Vol. 515. – P. 293-317.
180. De Menech M. Modeling of droplet breakup in a microfluidic T-shaped junction with a phase-field model // *Physical Review E*. – 2006. – Vol. 73. – № 3. – P. 031505
181. Osher S., Fedkiw R. P. Level set methods: an overview and some recent results // *Journal of Computational physics*. – 2001. – Vol. 169. – № 2. – P. 463-502.

182. Yan Y., Guo D., Wen S. Z. Numerical simulation of junction point pressure during droplet formation in a microfluidic T-junction // *Chemical Engineering Science*. – 2012. – Vol. 84. – P. 591-601.
183. Peng L. et al. The effect of interfacial tension on droplet formation in flow-focusing microfluidic device // *Biomedical microdevices*. – 2011. – Vol. 13. – № 3. – P. 559-564.
184. Hirt C. W., Amsden A. A., Cook J. L. An arbitrary Lagrangian–Eulerian computing method for all flow speeds // *Journal of computational physics*. – 1997. – Vol. 135. – №. 2. – P. 203-216.
185. Field D. A. Laplacian smoothing and Delaunay triangulations // *Communications in applied numerical methods*. – 1988. – Vol. 4. – №. 6. – P. 709-712.
186. Yamada T., Kikuchi F. An arbitrary Lagrangian-Eulerian finite element method for incompressible hyperelasticity // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. – 1993. – Vol. 102. – №. 2. – P. 149-177.
187. Knupp P. M. Winslow smoothing on two-dimensional unstructured meshes // *Engineering with Computers*. – 1999. – Vol. 15. – №. 3. – P. 263-268.
188. Olsson E., Kreiss G. A conservative level set method for two phase flow // *Journal of computational physics*. – 2005. – Vol. 210. – №. 1. – P. 225-246.
189. Lafaurie B. et al. Modelling merging and fragmentation in multiphase flows with SURFER // *Journal of Computational Physics*. – 1994. – Vol. 113. – №. 1. – P. 134-147.
190. Elliott C. M., Songmu Z. On the cahn-hilliard equation // *Archive for Rational Mechanics and Analysis*. – 1986. – Vol. 96. – №. 4. – P. 339-357.
191. Yue P. et al. Phase-field simulations of interfacial dynamics in viscoelastic fluids using finite elements with adaptive meshing // *Journal of Computational Physics*. – 2006. – Vol. 219. – №. 1. – P. 47-67
192. Lashkaripour A. et al. Numerical study of droplet generation process in a microfluidic flow focusing // *Journal of Computational Applied Mechanics*. – 2015. – Vol. 46. – №. 2. – P. 167-175
193. Hughes T. J. R., Franca L. P., Hulbert G. M. A new finite element formulation for computational fluid dynamics: VIII. The Galerkin/least-squares method for advective-diffusive equations // *Computer methods in applied mechanics and engineering*. – 1989. – Vol. 73. – №. 2. – P. 173-189.
194. Hauke G., Hughes T. J. R. A comparative study of different sets of variables for solving compressible and incompressible flows // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. – 1998. – Vol. 153. – №. 1. – P. 1-44.
195. Heller C. Influence of electric field strength and capillary dimensions on the separation of DNA // *Electrophoresis*. – 2000. – Vol. 21. – P. 593-602.
196. Туницкий Н.Н., Каминский В.А., Тимашев С.Ф. Методы физико-химической кинетики. – М.: Химия, 1972. – 198 с.
197. Flavin Mononucleotide [Электронный ресурс] : страница базы данных. / YMDB – База данных дрожжевых метаболитов. — Режим доступа: <http://www.ymdb.ca/compounds/YMDB00085> — Загл. с экрана.
198. Nguyen H. D. et al. A voltammetric flavin microelectrode for use in biofilms // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2012. – Vol. 161. – №. 1. – P. 929-937.
199. Общая теория статистики: Учебник / Под ред. чл.-корр. РАН И.И. Елисеевой. — М.: Финансы и статистика, 2001. - 480 с.
200. Магнус Я.Р., Катышев П.К., Пересецкий А.А. Эконометрика. Начальный курс: Учеб. — М.: Дело, 2007. — 504 с.
201. Denisov I. et al. Disposable luciferase- based microfluidic chip for rapid assay of water pollution // *Luminescence*. – 2018. – Vol. 33. – №. 6. – P. 1054-1061.
202. Lukyanenko K. A. et al. Active mixing of immobilised enzymatic system in microfluidic chip // *Micro & Nano Letters*. – 2017. – Vol. 12. – №. 6. – P. 377-381.