

# МИКРОФЛЮИДИКА И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В МЕДИЦИНЕ

М.Л. Занавескин, кандидат физико-математических наук, А.А. Миронова, А.М. Попов

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», НБИКС-Центр, Москва

E-mail: zanaveskin.maxim@gmail.com

*Микрофлюидика открывает новые горизонты в биомедицинском направлении. В работе представлен обзор по микрофлюидным системам (МФС), подтверждающий актуальность этого направления. Рассмотрены концепция создания микрофлюидного устройства и технологии их получения. Обоснованы важность подготовки поверхности каналов и пластин, а также подбора материалов для изготовления чипа с микрофлюидными каналами. Рассмотрены системы подачи растворов в микрофлюидное устройство, такие, как интегрированные и внешние насосы. Выделено несколько основных приложений МФС: исследовательское, биомедицинское, микроэлектромеханические системы, микросенсорика, сепарация частиц и микрореакторы для смешивания. Более подробно рассмотрены такие приложения, как микрофлюидика для кристаллизации белка, синтеза и очистки радиофармпрепаратов, изучения нейронных сетей.*

**Ключевые слова:** микрофлюидная система, микрофлюидика, кристаллизация белка, радиофармпрепараты, нейронные сети

## MICROFLUIDICS AND ITS PERSPECTIVES IN MEDICINE

M.L. Zanaveskin, A. A. Mironova, A. M. Popov

Nano-, Bio-, Information and Cognitive Technologies (NBICS) Centre, Moscow, The National Research Centre «Kurchatov Institute»

*Microfluidics can raise our sights in the biomedical area. This paper presents an overview of microfluidic systems (IFS), which is evidence of the urgency of this trend. The concept of development of the microfluidic system (MFS) and the technology of production corresponding devices has been considered. The importance of micro-channels fabrication and wafers surface processing, as well as the selection of materials for the manufacture of microfluidic chip channels has been established and corroborated. Such systems for delivery MFS solutions into a microfluidic device, as integrated and external pumps have been considered. Several basic applications MFS: research, biomedical, microelectromechanical systems (MEMS), microsensors, separation of particles and micro-reactors for mixing have been identified. Such applications as microfluidics for protein crystallization, synthesis and purification of radiopharmaceuticals, study of neural networks have been considered in more details*

**Key words:** microfluidics system, microfluidics, protein crystallization, radiopharmaceuticals, neural networks

Основные достижения науки в последние десятилетия связаны с уменьшением размеров всевозможных устройств и улучшением их технологических характеристик. Одной из наиболее актуальных тематик в наши дни является микрофлюидика [13], что подтверждается большим числом статей по этому направлению.

Микрофлюидная система — это компактное устройство, которое оперирует небольшим количеством жидкости (нано/микролитровыми объемами), используя каналы с размерами десятки-сотни микрон. Течение в таких каналах, как правило, ламинарное, перенос масс осуществляется посредством диффузии [4]. Надо отметить, что микрофлюидика — это междисциплинарная наука, включающая в себя такие разделы, как физика, гидродинамика, теплообмен, кинетика реакции, биология и инженерные дисциплины [7], вследствие чего при создании микрофлюидных устройств необходим синергетический подход.

Благодаря комплексному изучению микрофлюидных систем данное направление нашло множество практических приложений: это может быть охлаждающая система в высокопроизводительных микросхемах, в которых по микроканалам прокачивается охлаждающая жидкость; система микроканалов разнообразной формы и размеров для экспериментальных исследований; микрореакторы для лучшего смешивания реагентов; биочип для экспресс-тестирования с возможностью диагностировать одновременно несколько веществ на одном микрочипе, используя только 1 мкл исследуемого вещества и т.п. Исходя из сказанного выше, микрофлюидика — это прикладное научное направление, нашедшее применение в различных областях: от интегральных схем (электронное охлаждение) и прикладной кристаллографии (рост кристаллов белков) до биологических и медицинских исследований (биологический анализ, химический синтез).

Основой развития микрофлюидной техники являются фотолитография и подобные технологии, с успехом использовавшиеся в кремниевой микроэлектронике. Причем во многих случаях микроэлектромеханические системы (МЭМС) могут стать частью микрофлюидного устройства [32]. Способы получения микрофлюидных систем (МФС) разнообразны и в основном определяются используемым материалом. Общая схема изготовления МФС выглядит следующим образом: подготовка подложки, изготовление фотолитографического шаблона для выбранной топологии МФС, формирование системы каналов и их герметизация.

В большинстве статей по микрофлюидике отработывается именно технология получения микроканалов [14, 29], ведь в таких системах возрастает эффект влияния свойств поверхности канала. Требования к поверхности каналов различны в зависимости от применения. Так, допустим, для сохранения ламинарности потоков необходимы небольшая шероховатость поверхности и однородность канала на всем его протяжении, а для усиленного перемешивания растворов нужна достаточно грубая поверхность, обеспечивающая появление турбулентных течений [39].

Основные методы получения МФС – это стандартные операции литографического процесса [30], методы формирования (импринтинг) [28], лазерная абляция [37], мягкая литография [42] и LIGA-технологии [9]. Два последних метода наиболее перспективны для изготовления МФС с шириной и глубиной канала от нескольких микрометров. В зависимости от выбранной технологии получения МФС набор требуемых операций и способов их реализации может быть различным.

В самых ранних работах по жидкостным микросистемам в качестве основных материалов для изготовления чипа с микрофлюидными каналами использовали кремний и стекло, легко обрабатываемые при использовании стандартных технологий, но эти материалы в некоторой степени были вытеснены полимерными. Сегодня полимерные технологии играют ключевую роль в развитии МФС; наиболее подходящими материалами являются: поликарбонат (ПК), полиметилметакрилат (ПММА), полиэтилентерефталат гликоль (ПЭТГ), полиимид (ПИ), полимер SU-8 и полидиметилсилоксан (ПДМС) [31]. Последний полимер наиболее дешевый, он оптически прозрачен в широком диапазоне длин волн, является мягким эластомером и основным материалом для поисковых и инженерных исследований.

Обычно МФС представляет собой многослойную конструкцию, состоящую из нескольких материалов, например ПММА – ПДМС. Причем целесообразно формирование в «сэндвич-конструкциях» сквозных соединительных отверстий, предоставляя возмож-

ность ввода/отвода реагентов. Таким образом, еще одним важным технологическим процессом в МФС является герметизация чипа, которая должна обеспечить герметичность канала при минимальных изменениях его профиля. Наиболее отработанными из существующих методик по соединению канализированной и защитной подложек являются термокомпрессия (метод термического связывания – бондинг) [8, 21] и ее разновидности. В ряде работ связывание 2 пластин достигается посредством фотоотверждаемого клея [1].

Химия поверхности в герметизации микрофлюидного устройства играет ключевую роль. Отметим, что в ходе всего технологического процесса используется большое количество органических растворителей, особенно при подготовке поверхности пластины для бондинга. Самым распространенным растворителем является раствор Piranha, представляющий собой смесь серной кислоты ( $H_2SO_4$ ) и перекиси водорода ( $H_2O_2$ ). Этот раствор используют для модификации свойств поверхности ПДМС, превращая гидрофобную поверхность в гидрофильную за счет образования силанольных групп, которые позволяют достичь ковалентного соединения между 2 поверхностями в процессе герметизации. Данный процесс хорошо отработан и обеспечивает надежную работу МФС, но детально влияние растворителей на свойства канализированной пластины ранее не рассматривалось.

Весной 2012 г. в журнале *Micromachines* (Швейцария) была опубликована статья о влиянии органических растворителей, применяемых в процессе изготовления микрофлюидных устройств, на свойства и структуру микрофлюидных каналов [19]. Авторами подчеркнута, что данной проблеме уделено мало внимания и это может привести к серьезным негативным последствиям. Так, органические растворители приводят к набуханию полимеров, что вызывает изменение размеров, формы микроканалов и отражается на характеристиках потока. Проведенные эксперименты показали, что такие растворители, как гексан, толуол и этилацетат, вызывают наибольшую степень набухания (до 70% увеличение веса ПДМС-образцов), остальные рассмотренные растворители вызывают лишь увеличение до 20% массы образцов.

Еще один вопрос, на который стоит обратить внимание, это вопрос о системе подачи растворов в канализированную пластину. При достаточно малых размерах сечения микроканалов необходимо преодолеть капиллярное сопротивление, обусловленное поверхностными силами, в наибольшей степени проявляющееся при несмачивании жидкостью поверхности микроканала в каком-либо месте на протяжении канала. Благодаря внешним или интегрированным насосам возможна прокачка жидкости в микроканалах. Интегрированные насосы чаще

бывают микромеханическими (мембранного типа), основным узлом которых является актюатор [36]. Обычно насосы состоят из пьезоэлектрического актюатора, кремниевой мембраны, насосной камеры и диффузора/сопла, которые обеспечивают поток жидкости в выгодном направлении. Мембрана действует как подвижный элемент, изменяя давление в камере [44]. Существуют также иные технологические решения, насосы на основе роста и коллапса пузырей [17] или электроосмоса [26].

Достоинств микронасосов, изготовленных непосредственно в чипе, множество. Самое главное их преимущество — это компактность, но в силу сложности создания и интегрирования внутренних микронасосов в микрочип со всеми системами клапанов, резервуарами для жидкостей и основными составляющими элементами такие встроенные системы сильно усложняют конструкцию самого микрочипа, тем самым повышая его стоимость. Поэтому интеграция микронасосов невыгодна для устройств низкой стоимости. Для ряда приложений, не требующих интеграции насосных систем на чипе, целесообразнее использовать одноразовые чипы, к тому же это позволяет избежать сложного процесса промывки (повторной подготовки) поверхности микроканалов. Для простых МФС удобнее использовать внешние насосы, несмотря на их большие габариты, которые заметно больше размеров микрочипов. Такая внешняя система подвода жидкости в микрочип обеспечивает сборно-разборную конструкцию. Но в этом случае также появляются некоторые сложности, например, требуется дополнительное оборудование, в первую очередь, держатель чипа и разнообразные фитинги, насадки. При помощи этих дополнений обеспечивается плотное соединение для подвода/отвода жидкостных потоков к микрочипу, предотвращающее утечку жидкости. Изготовив сложную конструкцию держателя чипов с подсоединенными насосами (стационарная часть), можно получить разборную систему, которая позволит легко и быстро менять чипы. Зачастую применяют программируемые шприцевые насосы, в этом случае подача и расход жидкостей задаются программой, а диапазон значений может варьироваться от 1 пл/мин до 100 мл/мин.

Несмотря на привлекательность интегрированных насосов, пока такие надежные и дешевые системы не разработаны, поэтому в настоящее время МФС связаны с использованием имеющихся в продаже внешних насосов, конструкции которых доведены до высокого технического уровня.

Можно выделить несколько основных приложений МФС.

1. Исследовательское направление: рассмотрение новых эффектов, невозможных в традиционных устройствах, изучение физико-химических

закономерностей, исследование химических реакций и малых количеств проб, изучение законов течения в капиллярах и т.п. [5, 18].

2. Биомедицинское направление (микроанализаторы): клинический анализ (экспресс-анализ крови), токсикологический анализ, контроль качества препаратов, анализ физиологических проб, чип-анализатор [15, 43].
3. Приложения для МЭМС: электронное охлаждение [27].
4. Микросенсорика: контроль окружающей среды, датчики, био/хемосенсоры, молекулярное распознавание, защита от химического оружия [13].
5. Микрореакторы для смешивания, проведения химических реакций, синтеза различной сложности [22].
6. Сепарация частиц и молекул [45].

Для создания МФС нужно решить несколько задач:

- разработать топологию МФС, которая обеспечит необходимые характеристики процесса: режим течения потока жидкости, скорость и т.п. Следует уделить внимание геометрическим характеристикам, так как они определяют характерные сопротивления канала: габаритные размеры, геометрию порта ввода/отвода пробы и сечения каналов;
- предусмотреть интегрирование встроенных устройств контроля, подачи растворов, термостабилизации и устройств, обеспечивающих переход с микро- на макроуровень;
- рассчитать и провести математическое моделирование возможных процессов в таком устройстве. Это обеспечит более полное понимание фундаментальных физических и химических процессов и сведет к минимуму потери времени, связанные с исправлением ошибочного дизайна;
- выбрать наиболее подходящую технологическую линейку получения самой МФС для соответствующего материала, соотносимого со спецификой исследований и химическим составом используемых реагентов;
- провести серии испытаний и проверить соответствие полученных характеристик теоретическим данным и математическим моделям.

Микрофлюидика развивается быстрыми темпами, и многие приложения уже хорошо изучены. Наш взгляд, наиболее актуально создание МФС для кристаллизации белка, синтеза и очистки радиофармпрепаратов (РФП) и изучения нейронных сетей. Несмотря на то что в данный момент количество работ, связанных с этими приложениями, не столь велико, эти направления станут следующим витком развития микрофлюидики. Ознакомимся с аспектами этих приложений более подробно.

## КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ БЕЛКА

Для изучения функциональных свойств белков, а также разработки лекарственных препаратов на их основе необходимо изучение пространственной структуры белковых молекул с применением рентгеноструктурного анализа, основанного на дифракции синхротронного излучения на монокристаллах белка [10, 12]. Для указанного анализа необходимы белковые кристаллы, дифрагирующие до высокого пространственного разрешения, поскольку наличие дефектов структуры кристаллов снижает пространственное разрешение структурного анализа. Такие кристаллы можно вырастить в условиях невесомости, где минимизированы конвекционные потоки, отсутствует седиментация, а транспорт вещества к растущему кристаллу осуществляется преимущественно диффузией. Это позволяет приготовить кристаллы высокого дифракционного качества, пригодные для установления пространственной структуры при высоком разрешении [2, 6]. Существующие роботизируемые системы кристаллизации белка довольно крупногабаритные, масса такого устройства достигает сотен килограммов, и отправить его в космос невозможно. С уменьшением размеров устройства уменьшится его масса, что сделает возможной доставку компактной МФС в космос.

L. Li и D. Mustafi предложено [23] удобное и простое микрофлюидное устройство, подходящее для кристаллизации белка. Конструкция имеет 4 входа и 1 выходное отверстие (рис. 1). В эксперименте с помощью шприцевых насосов подаются: барьерная жидкость, или жидкость-носитель (А), белок (В), буферная жидкость (С) и преципитат (осадитель) (D).

Все 4 раствора подаются в главный канал, причем 3 из них (В, С, D) непрерывно поступают в текущий поток жидкости-носителя (А). За счет различной вязкости и сил поверхностного натяжения жидкости-носителя (специальный состав на основе масел) и остальных растворов образуются кап-

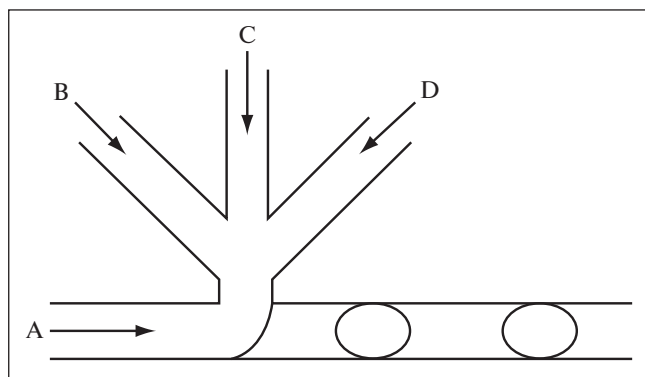


Рис. 1. Схема подачи реагентов в микрофлюидный канал [23]

ли, представляющие собой микрореакторы, в которых происходят зарождение и рост кристаллов. Жидкость-носитель формирует каплю, препятствуя контакту микрореакторов. Рабочий канал может представлять собой сотни микрореакторов, в которых концентрация компонентов (белка и осадителя) различается в результате подачи большего или меньшего количества белка и преципитата. Авторами в одном канале было создано 20 различных вариаций концентрации по 50 капель (суммарно 1000 микрореакторов объемом 10–15 нл). Капли отделялись друг от друга жидкостью-носителем FC-40 (FC-70). Система подачи жидкостей в МФС представляет собой блок, состоящий из 4 шприцевых насосов, и систему оснастки чипов. Меняя скорость подачи реагентов, авторы работы добивались разных условий кристаллизации в каплях (микрореакторах).

После заполнения рабочего канала микрофлюидной кристаллизационной ячейки при помощи оптического микроскопа производится визуализация образца для обнаружения образования кристаллов белка в отдельных микрореакторах. Кристаллизационные пробы с лучшими кристаллами белка (правильной формы, соответствующего размера и без видимых повреждений) отбирают для последующего использования в кристаллографических экспериментах путем вскрытия верхней уплотнительной пленки, например из полиофина (Clear Seal Film™, Hampton Research), и вылавливания кристаллов из раствора с помощью криопетли (Cryoloop, Hampton Research, Aliso Viejo, California). После извлечения кристалла белка из микрофлюидного канала проводят рентгеноструктурные исследования на пучке синхротронного излучения при температуре 100 К.

Разработки в направлении кристаллизации белка в микрофлюидном устройстве продолжают, поскольку пока не найден оптимальный дизайн канализирования пластины, что очень важно, так как области соединения каналов (место и форма соединения) сильно влияют на качество получаемых микрореакторов и условия для зарождения кристаллов белка. Подбор условий кристаллизации является эмпирическим [11, 25, 38], необходимы одновременное проведение большого числа экспериментов с незначительно меняющимися параметрами (концентрация, температура и т.д.) и точный контроль времени и процесса смешивания растворов. Поэтому актуальным остается поиск оптимальной конструкции для кристаллизации белка, тем более что отечественных устройств пока нет.

## СИНТЕЗ И ОЧИСТКА РФП

Получение РФП – процесс сложный, который заслуживает отдельного рассмотрения, тем более что пока число работ по синтезу РФП, меченных короткоживущими и ультракороткоживущими изотопами в микрофлюидных каналах, невелико. РФП при-

меняются в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), которая, в свою очередь, является мощным диагностическим инструментом. Существующие устройства для синтеза РФП имеют ряд недостатков: они характеризуются низкими скоростями нагрева и охлаждения реакционной смеси, что значительно удлиняет процесс и повышает вероятность выхода побочных продуктов. Объемы реакционной смеси достаточно велики, что обуславливает высокую стоимость продукта.

Использование микрофлюидных чипов позволит ускорить химическую реакцию (быстрое перемешивание реагентов), обеспечит локализацию радиоактивности (не создается ее высокая концентрация, так как используется малое количество реагентов) и легкую очистку продукта. Количество продукта можно будет контролировать, благодаря чему появляется возможность сохранить часть радиоактивной метки на другую реакцию. Такая система позволяет также включать обратную связь, где выход можно быстро проанализировать и изменить входные параметры (например, скорость потока и температуру).

Авторы исследования [24] изучали метод мечения такими радионуклидами, как  $C^{11}$  (период полураспада 110 мин) и  $F^{18}$  (период полураспада 20 мин) [33]. Они предложили микрореактор из боросиликатного стекла с Т-образным каналом (рис. 2); размеры его микроканалов составляют 220 мкм (ширина) • 60 мкм (глубина). Микрочип имеет 2 входа и 1 выход. При слиянии каналы образуют общий канал. Длина этого центрального микроканала, контакта 2 микрофлюидных потоков жидкостей, составляет 14 мм, а общий объем – 0,2 мкл. По результатам экспериментальной части такая версия микрореактора дает 96% выход после 15 мин синтеза (обычный синтез занимает 45 мин и дает 75% выход).

Авторы ряда работ считают, что некое видоизменение микрофлюидных каналов может приводить к турбулентному течению; реакции в таких каналах протекают заметно быстрее [40]. Такого же эффекта добиваются за счет наличия в конструкции МФС тонкопленочного нагревателя [41].

Выбор материала МФС, особенно для синтеза РФП, чрезвычайно важен, так как он должен удовлетворять широкому спектру требований. Эти требования должны быть более жесткими, чем в обычной химии (из-за высокой концентрации растворов), включать в себя химическую, радиационную, термическую стабильность и способность выдерживать высокое давление. Наконец, материал должен быть пригоден для микротехнологий. Все эти требования очень трудно объединить в одном материале, но работы в этом направлении ведутся. Сейчас МФС для таких приложений изготавливают из полиэтилена, полистирола, поливинилхлорида, полиуретана, ПММА, стекла и кремния.

## ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Для изучения нейронных сетей (НС) необходимы новые подходы. Использование микрофлюидики открывает новые направления в исследованиях, связанных с НС.

Электрическая стимуляция – один из главных путей активации нейронов. Токи, которые требуются для стимуляции нейронов, велики, что может приводить к быстрой деградации металлических электродов и диссоциации воды. Эти электрохимические реакции представляют собой серьезную опасность отказа устройства и повреждения нейронов. Многие из этих ограничений можно преодолеть или обойти, используя натуральные химические раздражители. Кроме того, ткань в месте имплантации воспаляется, что сопровождается отмиранием нейронных клеток. Одним из возможных подходов для решения этих проблем является подача препаратов с помощью интегрированных микроканалов, которые позволяют сни-

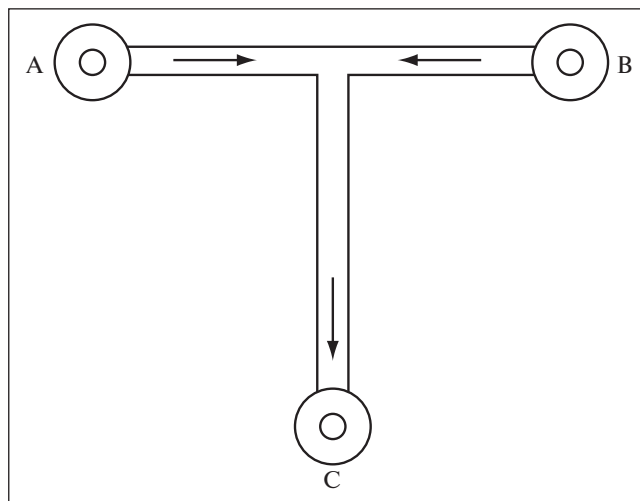


Рис. 2. Схема размещения реагентов и потоков в микрореакторе [24]

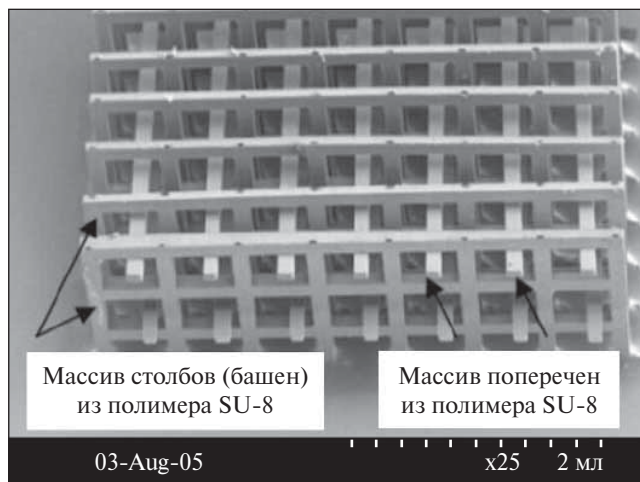


Рис. 3. Микрофотография массива [34]

зить или даже предотвратить процесс воспаления, а также процессы обрастания, связанные с зондом имплантации. Таким образом, разработки ученых лежат в области формирования микрофлюидных каналов для подведения к нейронам питательных сред, химических возбудителей, токопроводящих жидкостей и других необходимых веществ. Существует два направления исследования поведения НС: *in vitro* и *in vivo*.

Для исследования процессов на клеточном уровне (*in vitro*) новые инструменты, основанные на микрофлюидных структурах, позволяют имитировать естественные условия и обеспечить доставку химических веществ локально в конкретные регионы клеточной культуры. Такие эксперименты описаны в работах [20, 35], где МФС изготавливают на основе ПДМС. Поток через эти каналы позволяет поддерживать жизнеспособность культуры и стимулиро-

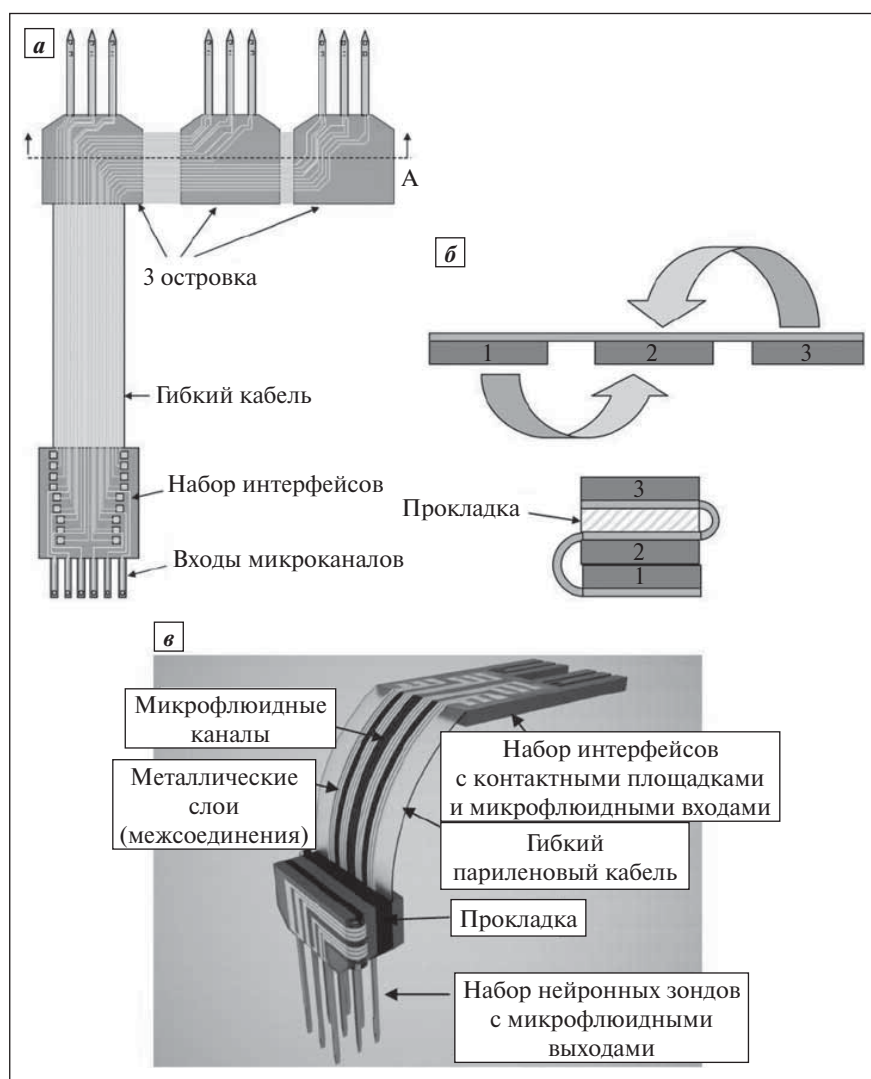
вать клетки. Обычно такими веществами являются дофамин, серотонин, холин и др.

Кроме 2D-нейронной культуры исследователи разрабатывают создания 3D-сети, которая способна имитировать поведение НС, являясь пространственной средой, наиболее приближенной к окружающей среде естественного мозга. Активная 3D-система позволяет осуществлять биохимический контроль средой, выступающей в качестве искусственной кровеносной системы, что предоставляет возможность долгосрочной жизни 3D-культур нейронов.

Авторами работы [34] создана 3D-структура, позволяющая лучше изучить поведение нервной системы. 3D-структура состоит из массива (матрицы) 8x8 башен (столбов) из полимера SU-8 высотой 1,0–1,5 мм, которые расположены вертикально на подложке кремния (1,5 см • 1,5 см • 500 мкм). В

данную структуру интегрированы горизонтальные поперечины из того же полимера SU-8, соединяющие соседние башни (рис.3). Кроме того, к каждой внешней стенке столба подведены по 2 золотых электрода. Таким образом, авторам удалось сформировать 3D-сетку, которая способствует культивированию, ветвлению и росту сети гиппокампальных нейронов молодой крысы. Подвод питательных веществ к НС осуществляется через полые каналы, которые распространяются по всей длине башен.

Среди работ по НС есть и статьи по вживлению чипа непосредственно *in vivo*. Показана [16] технология создания нейронных датчиков для производства 3D-массивов со встроенными микроканалами. Эта новая технология основана на кремнии. Принципиальная конструкция устройства состоит из 3 ключевых компонентов: кремниевого острова с контактными площадками, гибкого париленового кабеля и 3 кремниевых островков с зондовыми устройствами. В тройке кремниевых островков встроены по 3 зондовых устройства (стержня) длиной 2800 мкм, шириной 100 мкм, толщиной 100 мкм, находящиеся на расстоянии 650 мкм друг от друга, на которых сформированы 2 рабочих электрода с открытой площадью 40 • 40 мкм<sup>2</sup>,



**Рис. 4.** Схемы устройства (а), состоящего из нескольких островков кремния (до сворачивания); (б) – 3D-зондов (поперечный разрез); (в) – 3D-иллюстрация собранных нейронных зондов [16]

разделенных промежутком 500 мкм, и микроканалы для доставки лекарств. Процедура монтажа плоских устройств в 3D состоит из простого склеивания эпоксидным клеем всех 3 островков. В результате образуется 3D массив электродов 3 • 3 (рис. 4). Все параметры устройства авторы работы выбирали на основе анатомической структуры коры головного мозга крысы. Ширина микроканалов составляла 40 мкм, высота – 20 мкм. Устройство изготавливалось с помощью МЭМС-технологии, которая вследствие электрической или химической стимуляции и доставки необходимых лекарств откроет двери для многих новых приложений.

## ВЫВОДЫ

Стоит отметить, что многие ведущие компании (такие, как Hitachi, Agilent Technologies и др.) фокусируют свое внимание на успехах микрофлюидики, они финансируют исследования в этом направлении, так как новые технологии позволяют им достичь принципиально новых результатов. Коммерческая привлекательность МФС увеличивается, особенно в странах Европы. Многие научные издания публикуют статьи на эту тему (Science, Nature, Chemical Society Reviews, Biosensors & Bioelectronics), существуют и специализированные журналы (Lab on a Chip, Microfluidics and Nanofluidics, Biomicrofluidics).

Идет постоянный поиск, разрабатываются новые технологии, но остаются области, в которых это направление пока мало изучено, например, применение микрореакторов для РФП ограничивается всего одним патентом [3]. Но исследования ведутся, и, скорее всего, основную часть микрофлюидных приложений составит интеграция микрочипов с макромиром.

Миниатюризация устройства позволит уменьшить расход требуемых реагентов и количество отходов, увеличить чувствительность и скорость

анализирования. Она подразумевает уменьшение габаритов, портативность (лучшую интеграцию, возможность ее встраивания в уже существующие системы со сложной архитектурой), компактность и потенциальное уменьшение стоимости за счет репликационных технологий и массового производства. Вследствие относительно малых размеров каналов и высокого коэффициента поверхности микроканала к объему жидкости реакции в такой системе проходят намного быстрее и эффективнее. В одном чипе можно интегрировать несколько резервуаров, насосов и разветвленных микрофлюидных каналов, что позволит реализовывать различные процессы в одном устройстве, размером всего несколько квадратных сантиметров, благодаря чему можно ожидать появления новых устройств с принципиально иными характеристиками. Переход к микрофлюидным системам облегчает также контроль степени смешивания и выхода реакции.

Сохраняются проблемы в области создания микрофлюидных систем: малые размеры каналов накладывают свои ограничения с необходимостью повышенной точности и надежности (совершенство микрофлюидных каналов, инертность и биосовместимость), тщательного подбора материала и системы побуждения потоков в МФС. Несмотря на все трудности, полученные результаты обещают этому направлению большое будущее.

Микрофлюидика открывает много новых направлений внутри себя: развитие новых методов микрофабрикации и компонентной базы (микроканалы, микронасосы, микровентили, элементы для движения жидкости, миксеры и термостабилизирующие элементы). Создаются новые архитектуры (топологии) микрочипов для различных направлений, ведется поиск оптимальных конструктивных решений путем модификации существующих конструкций.

## ЛИТЕРАТУРА

- Евстрапов А.А., Лукашенко Т.А., Тулик А.Н. Применение фотоотверждаемых оптических клеев для герметизации аналитических микрочипов // Научное приборостроение. – 2010; 20 (1): 29–38.
- Куранова И.П. Кристаллизация белков на земле и в невесомости // Поверхность. – 2004; 6: 4–12.
- Brady F., Luthra S.K., Gillies J.M. and Geffery N.T. PCT, WO 03/078358 A2, 2003. This is the first patent literature to disclose the application of micro reactors to the synthesis of radiolabelled compound, specific examples include the synthesis of 2-(18F) fluorodeoxyglucose (FDG) and (11C) N-methylations.
- Bruus H. Theoretical microfluidics. Lecture notes third edition. MIC Department of Micro and Nanotechnology Technical University of Denmark. – 2006.
- Chao S.H., Holl M.R., Koschwanetz J.H. et al. Velocity measurement in microchannels with a laser confocal microscope and particle linear image velocimetry // Springer – Microfluidics and Nanofluidics. – 2005; 1: 155–60.
- Chayen N. Turning protein crystallisation from an art into a science // Current Opinion in Structural Biology. – 2004; 14: 577–83.
- Chen J.M., Horng T.L., Tanet W.Y. et al. Analysis and measurements of mixing in pressure-driven microchannel flow // Microfluidics and Nanofluidics. – 2006: 455–69.
- Chen L., Luo G. Bonding of glass-based microfluidic chips at low- or room-temperature in routine laboratory // J. Sensors and Actuators B. – 2006; 119: 335–44.
- Chen Y., Pepin A. Nanofabrication: Conventional and nonconventional methods // J. Electrophoresis. – 2001; 22: 187–207.
- Deisenhofer J., Epp O. X-ray structure analysis of a membrane-protein complex – electron-density map at 3 Å resolution and a model of the chromophores of the photosynthetic reaction center from Rhodospirillum rubrum // Journal of Molecular Biology. – 1984; 180: 385–98.
- De Lucas L., Bray T., Nagy L. et al. Efficient protein crystallization // Journal of Structural Biology. – 2003; 142: 188–206.
- Doyle D., Cabral J., Pfuetzner R. et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity // Science. – 1998; 280: 69–77.
- Foudeh A., Didar T., Veres T. et al. Microfluidic Designs and Techniques Using Lab-on-a-Chip Devices for Pathogen Detection for Point-of-Care Diagnostics // Lab on a Chip. – 2012; 12: 3249–66.
- Gina S. and Daniel T. Disposable microfluidic devices: fabrication, function, and application // J. BioTechniques. – 2005; 38 (3): 429–46.
- Jiang H., Weng X., Li D. et al. Microfluidic whole-blood immunoassays // Springer – Microfluidics and Nanofluidics. – 2011; 10: 941–64.
- John J., Li Y., Zhang J. et al. Microfabrication of 3D neural probes with combined electrical and chemical interfaces //

- Journal of Micromechanics and Microengineering – online. – 2011; 21 (10).
17. Jun T.K., Kim C.J. Valveless pumping using traversing vapor bubbles in microchannels // J. Appl. Phys. – 1998; 83: 5658–64.
  18. Kent N.J., Basabe-Desmonts L., Meade G. et al. Microfluidic device to study arterial shear-mediated platelet-surface interactions in whole blood: reduced sample volumes and well-characterised protein surfaces // Springer. Biomed Microdevices. – 2010; 12: 987–1000.
  19. Koh K.S., Chinet J., Chia J. et al. Quantitative Studies on PDMS-PDMS Interface Bonding with Piranha Solution and its Swelling Effect // Micromachines. – 2012; 3 (2): 427–41.
  20. Kraus T., Verpoort E. Characterization of a microfluidic dispensing system for localized stimulation of cellular networks // Lab on a Chip. – 2006; 6: 218–29.
  21. Kutchoukov V.G., Laugere F., Pakula L. et al. Fabrication of nanofluidic devices using glass-to-glass anodic bonding // J. Sensors and Actuators A. – 2004; 114: 521–7.
  22. Lam Y.C., Chen X. Depthwise averaging approach to cross-stream mixing in a pressure-driven microchannel flow // Springer – Microfluidics and Nanofluidics. – 2005; 1 (3): 218–26.
  23. Li L., Mustafi D., Fu Q. et al. Nanoliter microfluidic hybrid method for simultaneous screening and optimization validated with crystallization of membrane proteins // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006; 103 (51): 19243–8.
  24. Lu S.Y., Watts P., Chin F. et al. Syntheses of <sup>11</sup>C- and <sup>18</sup>F-labeled carboxylic esters within a hydrodynamically-driven micro-reactor // Lab on a Chip. – 2004; 4 (6): 523–5.
  25. Luff J.R., Collins R.J., Fehrman N.A. et al. A deliberate approach to screening for initial crystallization conditions of biological macromolecules // J. Struct. Biol. – 2003; 142: 170–9.
  26. Manz A., Effenhauser C.S., Burggraf N. et al. Electroosmotic pumping and electrophoretic separations for miniaturized chemical analysis systems // Journal of Micromechanics and Microengineering. – 1994; 4 (4): 257–65.
  27. Mapelli A., Petagna P., Howell K. et al. Microfluidic cooling for detectors and electronics // Journal of Instrumentation – online. – 2012; 7 (1).
  28. Martynova L. et al. Fabrication of plastic microfluid channels by imprinting methods // Analytical Chemistry. – 1997; 69: 4783–9.
  29. Mijatovic D., Eijkel J.C. Technologies for nanofluidic systems: top-down, bottom-up – a review // Lab on a Chip. – 2005; 5 (5): 492–500.
  30. Nadim M. An introduction to microelectromechanical systems engineering // Artech house MEMS library. – 2004; 304.
  31. Ng J.M., Gitlin I., Stroock A.D. et al. Components for integrated poly(dimethylsiloxane) microfluidic systems // J. Electrophoresis. – 2002; 23: 3461–73.
  32. Nisar A. MEMS-based micropumps in drug delivery and biomedical applications // Sensors and Actuators B. – 2008; 130: 917–42.
  33. Phelps M. // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2000; 97: 9226–33.
  34. Rowe L., Almasri M., Lee K. et al. Active 3-D microcylinder system with fluid perfusion for culturing in vitro neuronal networks // Lab on a Chip. – 2007; 7: 475–82.
  35. Scott A., Beckeret M., Moody W. et al. A microfluidic microelectrode array for extracellular recordings and focal stimulation of brain slices // Lab on a Chip – online. 2012.
  36. Singhal V., Garimella S. Microscale pumping technologies for microchannel cooling systems // Birck and NCN Publications, 84. – 2004. Applied Mechanics Reviews 57(3): 191–221.
  37. Snakenborg D., Klank H. Microstructure Fabrication with a CO<sub>2</sub> Laser System // Journal of Micromechanics and Microengineering. – 2004; 14: 182–9.
  38. Snell E., Nagel R., Wojtaszczyk A. et al. The application and use of chemical space mapping to interpret crystallization screening results // Acta Crystallographica Section D. – 2008; 64: 1240–9.
  39. Stroock A., Stephan K. Chaotic Mixer for Microchannels // Science. – 2002; 295: 647–51.
  40. Stroock A., Stephan K. Chaotic Mixer for Microchannels // Science. – 2006; 64: 325–36.
  41. Wheeler T., Zeng D., Desai A. et al. Microfluidic labeling of biomolecules with radiometals for use in nuclear medicine. // Lab on a Chip. – 2010; 10 (24): 3387–96.
  42. Xia Y., George M. Soft Lithography // Angewandte Chemie International Edition. – 1998; 37: 550–75.
  43. Xu Y., Jang K., Yamashita T. et al. Microchip-based cellular biochemical systems for practical applications and fundamental research: from microfluidics to nanofluidics // Springer – Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2012; 402: 99–107.
  44. Yunas J., Johari J., Bahadorimehr A.R. et al. Investigation of Simple Process Technology for the Fabrication of Valveless Micropumps. Advanced Materials Research. – 2011; 254: 211–4.
  45. Zhu T., Cheng R., Lee S. et al. Continuous-flow ferrohydrodynamic sorting of particles and cells in microfluidic devices // Springer – Microfluidics and Nanofluidics – online first, 2012.