

Список литературы

1. Митюхин А.И. Цифровая обработка речи и анализ изображений. Минск, 2016.
2. Mitsiukhin A.I. // Proceedings 58 International Scientific Colloquium. DE, TU Ilmenau, 2014. ID 2066.
3. Стренг Г. Линейная алгебра и ее применения. М., 1980.
4. Мэтьюз Дж., Финк К. Численные методы. Использование МАТЛАБ. М., 2001.
5. Гонсалес Р., Вудс Р. Цифровая обработка изображений. М., 2005.

УДК 620.3; 6:531-022.532; 612.821; 612.821.8; 681.3.07; 621.383

МИКРОФЛЮИДНАЯ ЯЧЕЙКА ДЛЯ МАТРИЦ ОПТИЧЕСКИХ РЕЗОНАТОРНЫХ СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ

А.В. САЕЧНИКОВ^{1,2}, Э.А. ЧЕРНЯВСКАЯ¹, В.А. САЕЧНИКОВ¹, А. ОСТЕНДОРФ²

¹Белорусский государственный университет
пр. Независимости, 4, Минск, 220030, Республика Беларусь.

²Ruhr Universität Bochum
Universitätsstraße, 150, Bochum, 44801, Germany

Поступила в редакцию 11 ноября 2016

Разработана микрофлюидная ячейка, содержащая матрицу распределенных сферических оптических сенсоров. Моделирование динамики потока жидкости показало, что ячейка обеспечивает высокую степень гомогенности скорости движения потока исследуемого биомедицинского раствора. Проведены тестовые эксперименты по детектированию изменений биологической среды внутри ячейки.

Ключевые слова: моды шепчущих галерей, микрофлюидная ячейка, оптический резонанс, сенсор, вычислительная гидродинамика.

Введение

Последнее время оптические сенсорные системы, основанные на резонансе мод шепчущих галерей (WGM), получили большое распространение для детектирования биологических соединений вплоть до отдельных молекул и генов [1]. Для выполнения анализа многокомпонентных соединений была разработана матрица чувствительных оптических сенсоров [2] с применением аддитивных технологий. В дальнейшем была предложена соответствующая методика индивидуализации сенсоров для обеспечения выборочного взаимодействия с компонентами сложных соединений [3].

Известно, что область чувствительности WGM сенсора определяется границами распространения световой волны внутри кольцевого резонатора [4]. Таким образом, сенсор чувствителен только к тем биологическим компонентам, которые находятся вблизи данной области. Поэтому должна быть обеспечена контролируемая водная среда вокруг чувствительной ячейки матрицы. Это позволит проводить количественный анализ/сравнение спектральных откликов от различных сенсоров матрицы.

Простое размещение водного биологического раствора на матрице резонаторов может привести к следующим неоднозначностям последующего анализа данных:

- трудно обеспечить хорошую обтекаемость раствора вокруг сенсора, находящегося внутри матричной структуры;
- временная неопределенность концентрации биологического агента из-за испарения водной основы;

– биологические компоненты могут осаждаться в течение времени на покрывное стекло или полимерную структуру.

Для решения вышеперечисленных нестабильностей матрица оптических сенсоров должна быть помещена в микрофлюидную ячейку с входным и выходным каналами для анализируемого раствора.

Моделирование динамики потока жидкости

В рамках данной работы были разработаны три различные формы ячейки:

- прямоугольная, которая соответствует параметрам матрицы оптических сенсоров;
- круговая и эллиптическая, которая была упрощена из-за производственных ограничений до прямоугольной со скругленными углами.

Модели имеют одинаковые параметры впускного и выпускного каналов для жидкости. Предполагается, что круговая и эллиптическая формы будут обеспечивать лучшее распределение жидкости внутри ячейки благодаря расширяемой формы вблизи впускного канала и сужаемой формы вблизи выпускного канала. Для подтверждения этих предположений была выполнена процедура моделирования динамики текучей среды для всех разработанных моделей ячеек.

Для моделирования движения жидкости было выбрано уравнение Навье-Стокса [5], которое в общем виде записывается следующим образом:

$$\frac{\partial \rho \bar{U}}{\partial t} = -(\rho \bar{U} \cdot \nabla) \cdot \bar{U} + \mu \Delta U - \nabla \bar{p} + \rho \bar{f} \quad \frac{\partial \rho \bar{U}}{\partial t} = -(\rho \bar{U} \cdot \nabla) \cdot \bar{U} + \mu \Delta U - \nabla \bar{p} + \rho \bar{f}, \quad (1)$$

где μ – динамическая вязкость жидкости, t – время, ρ – плотность (изменяется от времени), \bar{p} – вектор давления, \bar{f} – векторное поле массовых сил и \bar{U} – вектор скорости. Векторы давления и скорости потока жидкости являются зависят от времени и координат.

Открытый набор инструментов QuickerSim CFD Toolbox для Matlab [6] был задействован для численного решения уравнения Навье-Стокса. Выбор данного программного решения был обусловлен заявленной поддержкой моделирования микрофлюидных устройств. Данный пакет предоставляет возможность решать уравнения Навье-Стокса в двумерной геометрии для несжимаемой жидкости. Были определены следующие параметры моделирования: кинематическая вязкость жидкости (ν) = 10^{-6} м²/с, плотность жидкости (1000 кг/м³) и профиль скорости для впускного канала (0, 1,99 мм/с). В качестве пространственной техники дискретизации ячейки было выбрано неструктурированное деление домена на ячейки треугольной формы. Файлы с полигональной сеткой для каждой разработанной модели были подготовлены в открытом пакете Gmsh [7] с размером элементарной ячейки в 0,5 мм.

Результаты моделирования показали, что прямоугольная форма имеет недостаточную однородность движения потока жидкости (рис. 3). Для более чем 40 % внутреннего объема, значение скорости ниже, чем 0,01 отн. ед., тогда как в середине модели она равна 0,1 отн. единиц (рис. 1, а). Это означает, что процесс перемешивания жидкости будет иметь существенное различие в эффективности и идентичные чувствительные полости микроципа будут иметь различное время отклика. Это приведет к затруднениям для анализа данных. Чрезвычайно малые скорости (менее 0,001 отн. ед.) вплоть до 0,8 мм от границ модели могут привести к формированию пузырьков воздуха или нерегулярности в заполнении ячейки жидкостью. Кроме того, есть высокая вероятность завоздушивания углов ячейки. Наблюдается эллиптическое распределение скоростей от центра модели и формирование распределения скоростей, подобное фигурам Лиссажу между входными и выходными каналами.

Моделирование динамики жидкостей для ячейки круглой формы (рис. 1, б) показало присутствие неоднородности в динамике потока жидкости. Характер распределения скоростей внутри модели аналогичен вычисленному ранее для прямоугольной модели. Благодаря изменению формы границ, общий процент площади с малыми скоростями (менее 0,01 отн. ед.)

был снижен до 23 %. Область чрезвычайно низких скоростей снижена до 0,3 мм от границ ячейки, что снижает вероятность образования областей воздуха в системе.

Распределение скоростей для эллиптической формы ячейки (рис. 1, б) показывает больший уровень гомогенности по сравнению с предыдущими формами. Для большей части объема (61 %) скорость потока жидкости определена в диапазоне от 0,06 до 0,14 отн. единиц. Градиент скорости от центра к углам ячейки значительно ниже вычисленного для круглой и прямоугольной моделей. Возникновения завихренных областей вблизи границ модели (скорость до 0,002 отн. единиц в области до 0,3 мм от границ) вероятно.

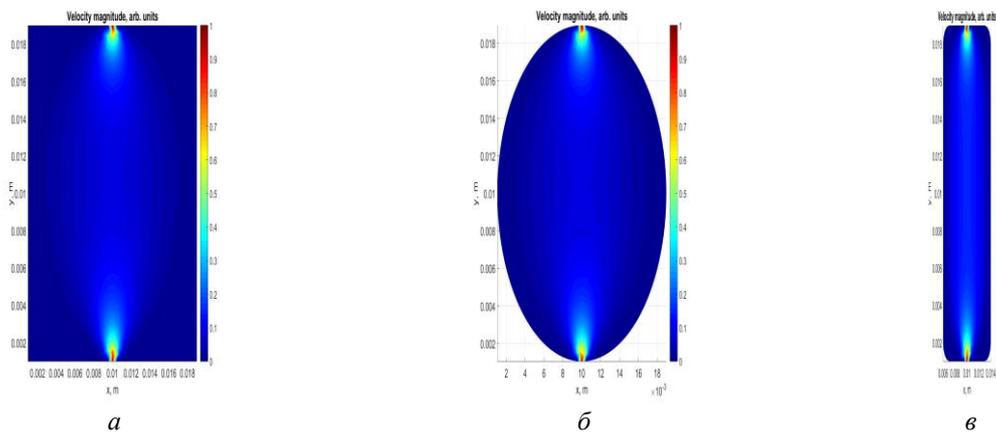


Рис. 1. Результаты моделирования распространения потока жидкости

Принимая во внимание прямоугольную форму разработанной матрицы сенсоров, только соответствующая прямоугольная форма подходит для формирования микрофлюидной ячейки. Дополнительные входные/выходные каналы с одинаковым диаметром и шагом могут улучшить однородность скорости внутри ранее рассмотренной модели (рис. 1, а). Разветвление жидкостного потока основного входного/выходного канала по нескольким каналам должно быть обеспечено самой структурой ячейки. Разработанная ячейка для матрицы оптических сенсоров представлена на рис. 4, а).

Результаты

По сравнению с простой прямоугольной конструкцией ячейка была увеличена с двух противоположных сторон на 4,5 мм и для этой области в высоту на 2 мм. Это улучшение дало возможность сформировать дополнительный объем, откуда жидкость может попасть в область матрицы резонаторов. Модель была разработана таким образом, чтобы площадь поперечного сечения главных каналов ввода/вывода (диаметр 3 мм) и сумма площадей сечений внутренних входных/выходных каналов (диаметр 1 мм) совпадали.

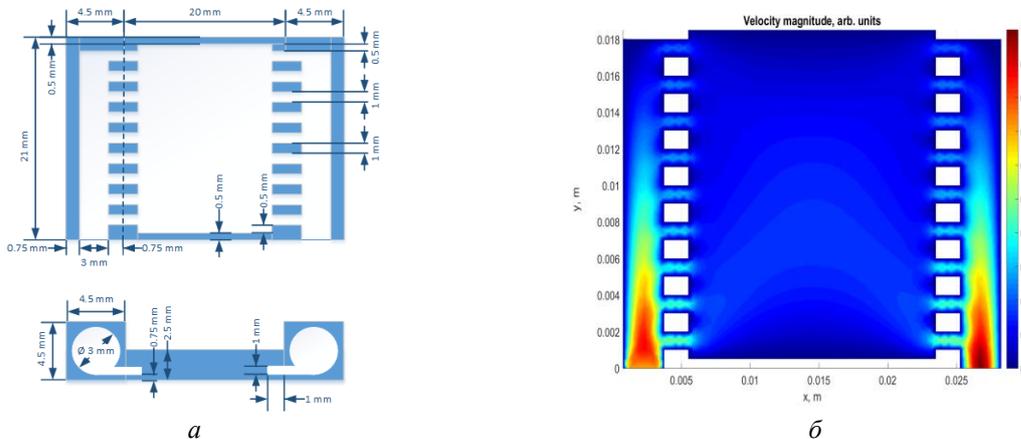


Рис. 2. Жидкостная ячейка для микрочипа оптических сенсоров: а – модель микрофлюидной ячейки; б – результат моделирования потока жидкости

Результаты моделирования динамики потока жидкости представлены на рис. 2, б). Результаты моделирования показали градиент скорости между внутренними каналами (0,49 отн. единиц для нижнего и 0,21 – для верхнего каналов). Несмотря на это, значения скорости потока жидкости распределены между 0,04 и 0,16 отн. ед. для области, где сенсоры матрицы размещены. Область низких скоростей (< 0,01 отн. ед.) не затрагивает ни одной чувствительной ячейки матрицы сенсоров. Однако профиль распределения скоростей следует учитывать во время анализа данных микрочипов оптических сенсоров.

Готовый для анализа медико-биологических компонентов чип, содержащий матрицу сферических пассивных сенсоров, представлен на рис. 3. Данное устройство является многослойной конструкцией состоящей из:

- матричной структуры резонаторов, размещенной на покровном стекле в качестве нижнего слоя;
- структуры из оргстекла, соответствующей разработанной модели микрофлюидной ячейки;
- верхнего слоя из покровного стекла.

Все эти компоненты соединены между собой с использованием эпоксидного клея (Loctite EA 3430 a&b) для того, чтобы исключить утечку исследуемого вещества.



Рис. 3. Готовый для биомедицинского экспресс-анализа чип оптических резонаторов

Для проведения тестовых экспериментов был выбран водной раствор (10 мг/мл) бычьего сывороточного альбумина (Sigma Aldrich A7906). Изначально жидкостная ячейка была заполнена чистой дистиллированной водой (рис. 4). Через 575 с после начала эксперимента, кювета с раствором альбумина была подключена к системе прокачки. В течение следующих 68 с не отмечено спектральных изменений, что означает, что раствор альбумина замещает воду в соединительных трубках системы прокачки. В последующие 331 с наблюдается логарифмический рост спектрального сдвига на 35,4 пм. Характер такой временной зависимости может быть обусловлен двумя возможными факторами:

- перемешиванием воды, изначально присутствующей в ячейке, с поступающим раствором альбумина (изменения показателя преломления);
- тем, что молекулы альбумина адсорбируются на поверхности сенсора (изменение геометрической длины оптического пути).

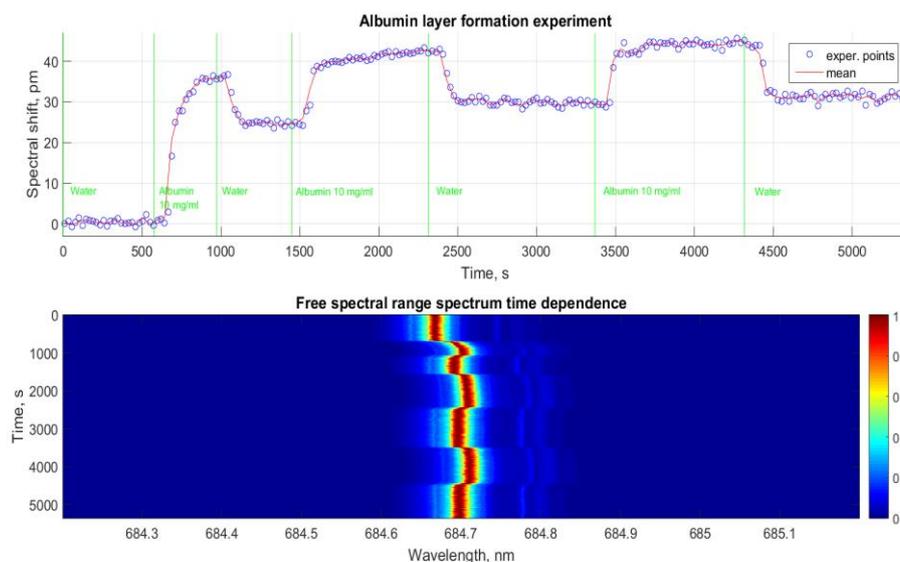


Рис. 4. Эксперимент по детектированию раствора альбумина чипом оптических резонаторов

Эффект насыщения был обнаружен суммируя результаты всех спектральных откликов сенсора на раствор альбумина в разные периоды времени: первые 331 с – общий сдвиг 35,4 пм, следующие 865 с (1450–2315 с) – общий сдвиг 43,3 пм, а заключительные 947 с (3370 до 4317 с) – общий сдвиг 45,3 пм. Аналогичный эффект насыщения был обнаружен для воды: на 575 с – смещение составляло 1 пм, на 1450 с – 24,3 пм, на 3370 с – 30 пм и, итого, на 5344 с – 31,4 пм. Эти эксперименты подтверждают стабильность осаждения молекул альбумина на поверхность сенсора.

Заключение

Разработана микрофлюидная ячейка для матрицы сенсоров мод шепчущих галерей. Вычислительное моделирование движения потока жидкости показало, что значения скорости потока жидкости распределены между 0,04 и 0,16 отн. ед. для области, где расположены сенсоры матрицы. В ходе тестового эксперимента с использованием 10 мг/мл раствора альбумина было определено, что необходимо 112 с для замещения содержимого микрофлюидной ячейки и была подтверждена стабильность эффекта осаждения молекул на поверхность сенсора.

MICROFLUIDIC CELL FOR OPTICAL RESONATOR ARRAY SENSOR

A.V. SAETCHNIKOV, E.A. TCHERNIAVSKAIA, V.A. SAETCHNIKOV, A. OSTENDORF

Abstract

Microfluidic cell containing spherical optical sensor array has been developed. Fluid dynamics simulation has shown that the cell provides a high degree of homogeneity of the analyte flow. Test experiments for biological environmental changes detection inside the cell has been performed.

Keywords: whispering gallery modes, microfluidic cell, optical resonance sensor, computational fluid dynamic.

Список литературы

1. *Judith Su, Goldberg A., Stoltz B.M.* // Light: Science & Applications Light Sci Appl. 2016. № 1. P. 1-6.
2. *Saetchnikov V.A., Tcherniavskaia E.A., Saetchnikov A.V. et. al.* // Proceedings of SPIE 9540. 2015. P. 954005.
3. *Саечников А.В., Чернявская Э.А., Саечников В.А. и др.* // Матер. междунар. конгресса по информатике CSIST. 2016.
4. *Arnold S., Khoshima M., Teraoka I. et. al.* // Optics Letters Opt. Lett. 2003. Vol. 28, № 4. P. 272.
5. *Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М.* Гидродинамика. М., 1988.
6. CFD Toolbox. QuickerSim. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.quickersim.com/cfd-toolbox-for-matlab/index>. – Дата доступа: 29.09.2016.
7. Gmsh: A Three-dimensional Finite Element Mesh Generator with Built-in Pre- and Post-processing Facilities. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gmsh.info>. – Дата доступа: 29.09.2016.