DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-86

РАЗРАБОТКА МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВ СОРТИРОВКИ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ *

DEVELOPMENT OF MICROFLUIDIC SORTING DEVICES FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND BIOLOGICAL APPLICATIONS

А. В. Ковалев[1], Г. Р. Туркия[1,2], М. В. Шестаков[1], А. А. Ягодницына[1,2]

[1]*Институт теплофизики им. С. С. Кутателадзе СО РАН, Новосибирск*
[2]*Новосибирский государственный университет*

A. V. Kovalev[1], G. R. Turkiya[1,2], M. V. Shestakov[1], A. A. Yagodnitsyna[1,2]

[1]*Kutateladze Institute of Thermophysics SB RAS, Novosibirsk*
[2]*Novosibirsk State University*

✉ therfmig@gmail.com

Аннотация

Микрофлюидные системы сортировки являются перспективным методом для отбора различных биологических объектов в потоке, в том числе сперматозоидов для вспомогательных репродуктивных технологий. Эксперименты и моделирование показали возможность сортировки объектов на 3D-печатном микрофлюидном чипе, а также управления критическим диаметром сортируемых объектов за счет структуры течений.

Abstract

Microfluidic sorting systems are a promising method for selecting various biological objects in flow, including spermatozoa for assisted reproductive technologies (ART). Experiments and modeling have demonstrated the feasibility of sorting objects on a 3D-printed microfluidic chip and controlling the critical sorting diameter of objects through flow structure manipulation.

В последние два десятилетия микрофлюидика, как междисциплинарная наука, стремительно развивается и находит свое применение в таких областях, как биомедицина, фармацевтическая промышленность, медицинская диагностика. Одним из важных направлений является разработка модулей сортировки и разделения различных объектов в потоке. Например, микрофлюидные системы сортировки представляют собой новое поколение методов отбора сперматозоидов в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а получение функциональных сперматозоидов является первым шагом в лечении бесплодия. Для решения задач ВРТ необходимо иметь микрофлюидные системы сортировки, способные отделять функциональные сперматозоиды от нефункциональных, а также от клеток крови.

Метод детерминированного бокового смещения (DLD) является одним из наиболее перспективных, универсальных и дешевых методов гидродинамической сортировки, который применяется как для твердых сферических частиц, так и для деформируемых объектов сложной формы. DLD-чипы могут быть использованы для сортировки и отбора циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) [1], эритроцитов [2], стволовых клеток [3] и ДНК [4]. Кроме того, недавний прогресс позволяет использовать массивы столбцов DLD в качестве платформы для обнаружения биомолекул, включая белки и везикулы, а также отбора функциональных сперматозоидов [5].

Тем не менее применение и развитие метода DLD ограничено рядом проблем. Например, критический диаметр сортировки D_c, которым определяется характерный размер сортируемых объектов, задаваемый геометрией устройства (размером, формой и расположением столбцов), является фиксированной величиной для конкретного чипа. Другой проблемой является увеличение рабочих объемов и пропускной способности DLD-устройств, что влечет за собой увеличение рабочих чисел Рейнольдса в устройстве. При этом поведение структуры течения в широком диапазоне чисел Рейнольдса и ее влияние на критический диаметр сортировки D_c остаются малоизученными.

В настоящей работе проведено экспериментальное и численное исследование влияния числа Рейнольдса на гидродинамику течения в DLD-чипе при вариации смещения в широком диапазоне чисел Рейнольдса ($0{,}01 < Re < 100$). Для измерения распределений скорости применялся метод micro-PIV (Particle Image Velocimetry). DLD-чипы были изготовлены с помощью фотоплимерной 3D-печати. Для засева потока использовались флуорес-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-79-10291).
© А. В. Ковалев, Г. Р. Туркия, М. В. Шестаков, А. А. Ягодницына, 2025

центные трассеры диаметром 2 мкм. Концентрация частиц в рабочей жидкости составляла 0,017 %. Кроме того, были выполнены 2D-расчеты с использованием прямого численного моделирования в Ansys Fluent.

Результаты расчетов показали, что при малых числах Рейнольдса структура течения слабо зависит от изменения параметра ε, который соответствует тангенсу угла наклона прямой, проведенной через центры столбцов, и, как следствие, определяет относительное смещение рядов столбиков в массиве. С помощью метода micro-PIV получена база экспериментальных данных по полям скорости в DLD-чипах при вариации числа Рейнольдса. Обнаружено, что, как и в случае 2D-моделирования, до значений числа Рейнольдса Re ~ 30–50 возвратных течений между столбцами не возникает. Продемонстрирована возможность сортировки объектов с использованием прототипа DLD-системы, изготовленном с помощью 3D-печати, а также сформулированы дальнейшие шаги по увеличению эффективности сортировки.

Литература

1. Okano H., Konishi T., Suzuki T. et al. Enrichment of circulating tumor cells in tumor-bearing mouse blood by a deterministic lateral displacement microfluidic device // Biomed. Microdevices. 2015. Vol. 17. P. 1–11.

2. Beech J. P., Holm S. H., Adolfsson K., Tegenfeldt J. O. Sorting cells by size, shape and deformability // Lab Chip. 2012. Vol. 12. P. 1048–1051.

3. Xavier M., Holm S. H., Beech J. P. et al. Label-free enrichment of primary human skeletal progenitor cells using deterministic lateral displacement // Lab Chip. 2019. Vol. 19. P. 513–523.

4. Chen Y., Abrams E. S., Boles T. C. et al. Concentrating genomic length DNA in a microfabricated array // Phys. Rev. Lett. 2015. Vol. 114. P. 1–5.

5. Chinnasamy T., Kingsley J. L., Inci F. et al. Guidance and Self-Sorting of Active Swimmers: 3D Periodic Arrays Increase Persistence Length of Human Sperm Selecting for the Fittest // Adv. Sci. 2018. Vol. 5. P. 1700531.