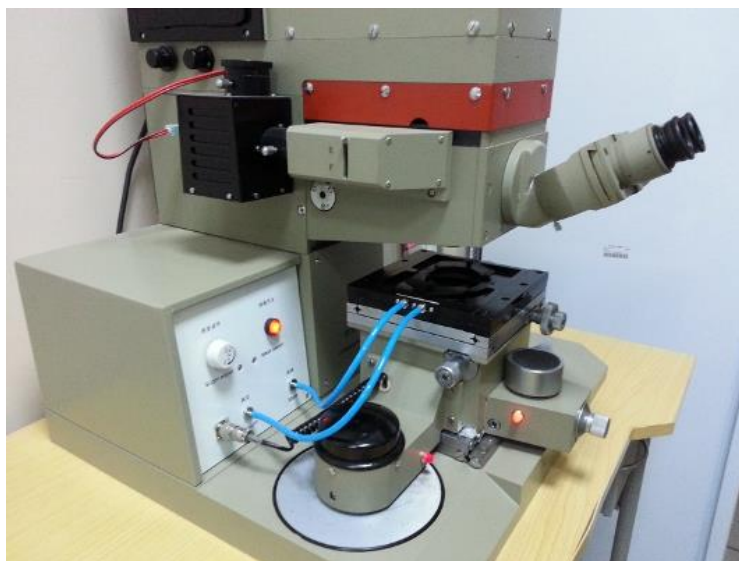
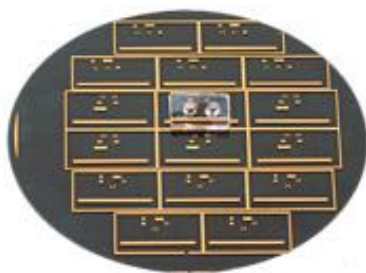


Національний університет "Львівська політехніка"

Олег Матвійків, Михайло Лобур

Мультимасштабне проектування рідинних мікросистем

Навчальний посібник



№530785-TEMPUS-1-2012-1-PL-TEMPUS-JPCR



Tempus

Навчальний посібник **"Мультимасштабне проектування рідинних мікросистем"** створено для допомоги вищим навчальним закладам України впровадити нову магістерську навчальну програму "Проектування мікросистем".

Посібник **"Мультимасштабне проектування рідинних мікросистем"** створено при підтримці Європейського Союзу за Спільним Європейським Проектом "Curricula Development for New Specialization: Master of Engineering in Microsystems Design" (MastMST), ідентифікаційний номер 530785-TEMPUS-1-2012-1-PL-TEMPUS-JPCR.

Координатор проекту проф. Збігнєв Лісік, Технічний університет м.Лодзь, Польща.

Учасники проекту:

- Національний університет "Львівська політехніка", м. Львів, Україна, координатор проф. Михайло Лобур.
- Київський Національний університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ, Україна, координатор проф. Валерій Скришевський.
- Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна, координатор проф. Володимир Хаханов.
- Донецький національний технічний університет, м. Красноармійськ, Україна, координатор проф. Володимир Святний.
- Технічний університет м.Ільменау, Німеччина, координатор проф. Іво Рангелов.
- Ліонський Національний інститут прикладних наук, Франція, координатор проф. Александра Апотолук
- Університет Павії, м.Павії, Італія, координатор проф. Паоло Ді Барба

Посібник схвалено редакційним комітетом (проф. Паоло Ді Барба (Університет Павії) - співголова, проф. Александра Апотолук(Ліонський Національний інститут прикладних наук) – співголова, члени: проф. Збігнєв Лісік(Технічний університет м.Лодзь), д-р Яцек Подгурські (Технічний університет м.Лодзь), Д-р Януш Возний (Технічний університет м.Лодзь), Д-р Валентин Ішук (Технічний університет м.Ільменау), Д-р Марія-Евеліна Могначі (Університет Павії), Д-р Роберто Галді (Університет Павії)) 6 травня 2016, м. Павія, Італія

Автори висловлюють глибоку вдячність керівництву вищеназваних університетів за всебічну підтримку Проекту.

Textbook "**Statistical design of microelectromechanical systems**" developed to help higher education institutions in Ukraine to introduce new master's educational program "Designing microsystems".

Textbook "Statistical design of microelectromechanical systems" was created with the support of the European Union within the Joint European Project "Curricula Development for New Specialization: Master of Engineering in Microsystems Design" (MastMST), identification number 530785-TEMPUS-1-2012-1-PL-TEMPUS-JPCR.

Project Coordinator prof. Zbigniew Lisik, Lodz University of Technology, Lodz, Poland.

Учасники проекту:

- Lviv Politechnical National University, Lviv, Ukraine ,
Coordinator prof. Mykhailo Lobur.
- Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine,
Coordinator prof. Valeriy Skryshevsky.
- Kharkiv National University of Radioelectronics, Ukraine ,
Coordinator prof. Vladimir Hahanov.
- Donetsk National Technical University, Krasnoarmiysk,
Coordinator prof. Volodymyr Sviatny.
- Ilmenau University of Technology, Germany,
Coordinator prof. Ivo Rangelow.
- Lyon Institute of Applied Sciences, France,
Coordinator prof. Alexandra Apostoluk.
- University of Pavia, Italy,
Coordinator prof. Paolo Di Barba.

The Handbook was approved by Editorial Committee (prof. Paolo Di Barba (University of Pavia) - Co-Chair, prof. Alexandra Apostoluk (Lyon Institute of Applied Sciences) – Co-Chair, members: prof. Zbigniew Lisik (Lodz University of Technology), Dr Jacek Podgorski (Lodz University of Technology), Dr Janusz Wozny (Lodz University of Technology), Dr Valentyn Ishchuk (Ilmenau University of Technology), Dr Maria Evelina Mognaschi (University of Pavia), Dr Roberto Galdi (University of Pavia) May 6, 2016, Pavia, Italy.

The authors express their deep gratitude to the aforementioned universities for full support of the project.

Національний університет "Львівська політехніка"

Олег Матвійків, Михайло Лобур

Мультимасштабне проектування рідинних мікросистем

Навчальний посібник

Роботу виконано за проектом Curricula Development for New Specialization: Master of Engineering in Microsystems Design / MastMST, ідентифікаційний номер 530785-TEMPUS-1-2012-1-PL-TEMPUS-JPCR. Програма фінансування ЄК: Міжрегіональна програма Європейського сусідства і партнерства. Цільова група: студенти, випускники, викладачі та адміністрація університетів, керівники промислових підприємств, міністерство освіти і науки України.

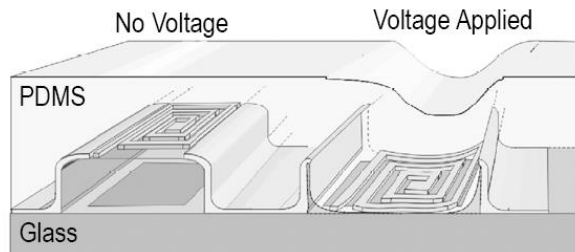
Основною метою проекту є створення умов в українських технічних університетах для наскрізного 3-рівневого навчання за спеціальністю "Проектування та інженерія мікросистем" відповідно до регіональних потреб ринку праці.

У навчальному посібнику розглянуто особливості автоматизованого проектування рідинних мікросистем. Коротко розглянуто моделі елементів і пристроїв МЕМС. Найбільшу увагу приділено статистичним методам проектування і моделювання МЕМС. Приведено практичні результати статистичного проектування акселерометра

Запропонований посібник буде корисним для студентів, аспірантів та науковців, які спеціалізуються в галузі автоматизованого проектування та

математичного моделювання мікросистем, деякі із них зображені нижче.

MEMS: Micro Electro Mechanical Systems

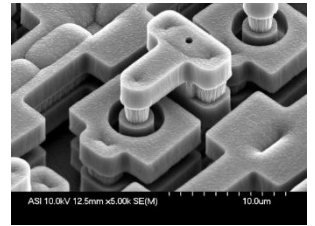


Electrostatic Actuator for chronic drug dosing

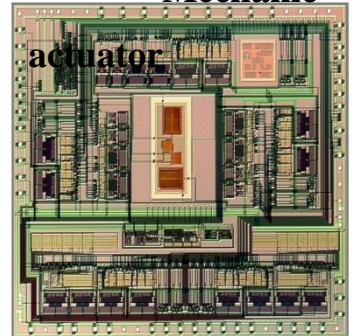
<http://www.wimserc.org>

<http://www.memx.com>

<http://mems.sandia.gov/about/electro-mechanical.html>



Mechanic



Accel

erometer

Зміст.....	6
Перелік умовних скорочень.....	9
ВСТУП	11
Розділ 1. Рідинні мікросистеми - методи та засоби їх проектування ..	15
1.1. Аналіз структури і складу рідинних мікросистем	15
1.2. Розвиток та застосування рідинних мікросистем	18
1.3. Базова класифікація діагностичних рідинних мікросистем.....	22
1.4. Проточні мікропотоківі цитометри для діагностичних рідинних мікросистем	25
1.5. Переваги та виклики у застосуванні рідинних мікросистем.....	34
1.6. Методи аналізу біохімічних сумішей в рідинних мікросистемах ...	34
1.7. Методи формування потоку в мікроканалах рідинних мікросистем	36
1.7.1. Конвективний потік	37
1.7.2. Електрокінетичний потік.....	38
1.7.3. Молекулярний дифузійний потік.....	41
1.8. Основні характеристичні числа для мікропотоків	42
1.9. Основні рідинні ефекти для мікропотоків	46
1.10. Технології та матеріали для виготовлення рідинних мікросистем	50
1.11. Методи та засоби проектування рідинних мікросистем	52
1.11.1. Сучасний стан автоматизованого проектування рідинних мікросистем.....	53
1.11.2. Засоби автоматизованого проектування РМСТ.....	55
1.11.3. Недоліки існуючих систем проектування.....	56
1.11.4. Вимоги до засобів автоматизованого проектування спеціалізованих РМСТ	57
Розділ 2. Методологія мультимасштабного проектування рідинних МСТ	61
2.1. Принципи і підходи до проектування рідинних мікросистем	61

2.2. Специфіка проектування РМСТ	63
2.3. Виділення рівнів та аспектів проектування РМСТ.....	66
2.4. Системні задачі мультимасштабного проектування	73
2.5. Мультимасштабна декомпозиція РМСТ	77
2.6. Формалізація задачі мультимасштабної декомпозиції.....	81
2.7. Розроблення структурної моделі процесу мультимасштабного проектування	85
2.8. Розроблення маршруту проектування РМСТ	89
2.9. Метод автоматизованого проектування топології РМСТ	94
2.10. Вимоги до моделей мультимасштабного проектування	97
Розділ 3. Середовище розподіленого мультимасштабного проектування	99
3.1. Мультидисциплінарний характер РМСТ	99
3.2. Використання гетерогенних САПР для проектування РМСТ	102
3.3. Технологія розподіленого колективного проектування.....	108
3.4. Розроблення моделі гетерогенного середовища проектування	112
3.5. Розроблення гетерогенного середовища для мультимасштабного проектування	114
3.5.1. Архітектура середовища проектування	115
3.5.2. Структура середовища для розподіленого проектування.....	116
3.5.3. Менеджмент конфліктів в середовищі проектування.....	118
3.5.4. Комунікаційна платформа для середовища проектування	122
3.5.5. Клієнтська частина середовища колективного проектування .	126
3.6. Коригування маршруту за допомогою мережі Петрі	130
3.7. Мультимасштабне моделювання РМСТ в гетерогенному середовищі	133
Література.....	143
Додатки	179
Додаток 1. Типові параметри РМСТ	179

Додаток 2. Рівняння потоку Нав'є-Стокса.....	181
Додаток 3. Основні інтегро-диференціальні оператори.....	183

Перелік умовних скорочень

Скорочення, термін, позначення	Пояснення
БД	база даних
ГМММ	гібридний мультимасштабний метод
ІС	інтегральна схема
Лаб-чіп	лабораторний чіп
МГРБ	метод ґраткових рівнянь Больцмана
МДДЧ	метод дисипативної динаміки частинок
МЕМС	мікроелектромеханічна система
ММД	метод молекулярної динаміки
ММК	метод Монте-Карло
МММ	мультимасштабна модель
ММП	мультимасштабне проектування
МП	маршрут проектування
МСЕ	метод скінченних елементів
МСТ	мікросистема
НРМД	нерівноважна молекулярна динаміка
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РМБ	рідинний мікроблок
РМСТ	рідинна мікросистема
СЕС	скінченно-елементна сітка
ТЗ	технічне завдання

LOC	лабораторія на чіпі (Lab-on-a-Chip)
μ TAS	мікросистема загального аналізу
POC	система експрес-тестування типу "Point-of-Care"

Δt	інтервал часу, <i>c</i>
D	коефіцієнт дифузії, m^2/c
<i>p</i>	тиск, <i>Pa</i>
<i>u, V</i>	швидкість, <i>m/c</i>
λ	теплопровідність, $Вт/(м*К)$
μ	коефіцієнт динамічної в'язкості, $Па*c$
<i>v</i>	коефіцієнт кінематичної в'язкості, m^2/c

ρ	густина, $кг/м^3$
c_p	питома теплоємність, $Дж/(кг \cdot K)$
T	температура, K

ВСТУП

За останнє десятиліття мікросистемні пристрої пройшли етап свого становлення і сформували широкі можливості прикладного застосування в різних областях. Одним із варіантів мікросистемних пристроїв є рідинні мікросистеми (РМСТ), які містять мережу мікроканалів для перенесення та дослідження біологічних рідин в мікро- або нанолітрових дозах. Такі інтегровані рідинні мікросистеми ще називають мікропотокowymi (або мікрофлюїдними) пристроями, оскільки властивості і поведінка біорідин у мікроканалах сильно відрізняється від властивостей аналогічних рідин у макро-об'ємах. Можливість точного контролю параметрів мікросередовища у відповідних часових і розмірних масштабах є однією з головних переваг застосування РМСТ для молекулярної біології, клітинної цитометрії, біохімічних аналізів, синтезі ферментів, виявлення білків тощо.

Найбільшим сегментом РМСТ є пристрої біомедичної діагностики, де в наші дні відбуваються дуже широкі дослідження та активна розробка. Завдяки своїй специфіці, РМСТ дають змогу зменшити тривалість виявлення хвороби від типових 1-2 днів до декількох годин. В 2010 році потенційний обсяг цієї ніші склав понад \$ 2 млрд, і стрімко зростає щороку, а в 2016 році повинен досягнути \$ 4 млрд [1]. Основними тенденціями протягом наступних декількох років буде розвиток: 1) систем загального аналізу біорідин; 2) вбудованих систем постачання ліків; 3) систем прецизійного дозування; 4) лабораторних чіпів для аналітичних приладів; 5) систем швидкої клінічної діагностики; 6) систем експрес-тестування типу Point-of-Care; 7) систем промислового та екологічного тестування; 8) фармацевтичних дослідних систем; 9) мікрореакторних технологій.

Біомедичні тести завжди проводять з обмеженою кількістю рідини в умовах строгого обліку концентрацій, температури та контролю забруднення. Ці фактори дають змогу передбачити, що найближчим часом діагностичні РМСТ отримають значний розвиток. Модульна конструкція та одноразовий характер

автоматизованих тестів значно спрощують саму процедуру діагностики та мінімізують ризики забруднення, зараження чи помилки.

Рідинні мікросистеми мають дві специфічні відмінності, які відрізняють їх від МЕМС та напівпровідникових ІС і накладають додаткові вимоги на технологію їх проектування. На відміну від ІС і подібно до МЕМС, РМСТ є мульти-дисциплінарними пристроями в яких відбуваються процеси різної природи (фізичні, хімічні, біологічні, електричні, інформаційні). Взаємодія цих процесів створює додаткові проблеми для формування математичних моделей та розв'язання задач автоматизованого проектування. Однак, на відміну від МЕМС, в РМСТ досліджують біологічні рідини та суміші зі складними біохімічними перетвореннями. Біологічні рідини - це субстанції, які є неоднорідними за своєю природою. Вони можуть містити незмішувані компоненти рідин з різною в'язкістю, колоїдні розчини, біологічні об'єкти типу вірусів, бактерій, клітин або макромолекул. Кінетика біохімічних процесів, в загальному випадку, залежить від складу, концентрації і температури рідинної суміші в кожній локальній точці РМСТ. Отже, для проектування РМСТ необхідно побудувати модель потоку, яка б описувала стан рідинної суміші в усіх точках системи мікроканалів.

Згідно класичного блочно-ієрархічного підходу до проектування, РМСТ розділяють на ієрархічні рівні та виконують проектування елементів кожного рівня незалежними проектними процедурами. Однак, поведінка та властивості рідинної суміші роблять кожну РМСТ, по суті, унікальним пристроєм, який вимагає розроблення власних математичних моделей та методів розв'язування рівнянь цих моделей. Один і той же потік рідини на різних ієрархічних рівнях буде описуватись різними законами (моделями). Чим важливішими і чим чутливішими є фізичні чи біохімічні процеси в рідинній суміші, тим точніші і детальніші моделі потрібно застосовувати для моделювання мікропотоків. Для РМСТ практично весь об'єм мікроканалів представляє собою "мікрорівень", який, з формальної точки зору, потрібно описувати за допомогою рівнянь мікрорівня - тобто рівнянь молекулярної динаміки. Таке моделювання описує

рух кожної окремої молекули, і вимагає величезних обчислювальних ресурсів, що не під силу класичним робочим станціям.

Вирішення цього протиріччя лежить в застосуванні мультимасштабної моделі мікропотуку, а саме: потік рідинної суміші описується загальними рівняннями для макрорівня, а в певних доменах (або в певні моменти часу) модель макрорівня об'єднують з моделлю мезорівня і/або моделлю мікрорівня, які уточнюють поведінку або параметри рідини.

Аналіз існуючих підходів показав, що проектування РМСТ повинно базуватись на використанні моделей багатокomпонентних і багатofазних потоків та складних мультифізичних перетворень в мікроканалах. Саме із-за наявності рідинних мікропотоків, процес проектування РМСТ вимагає використання макро-/мезо-/мікро- моделей потоку на усіх рівнях проектування. Однак, існуючі засоби автоматизованого проектування традиційно розбивають процес проектування на незалежні ієрархічні рівні, що не дає змоги суміщати різнорівневі моделі. Це не дає змогу врахувати вплив мікроскопічних ефектів рідини на макроскопічні параметри потоку в елементах РМСТ. А застосування мікромоделі потоку для проектування РМСТ на макрорівні є неможливим із-за великих обчислювальних затрат. Тому, процес проектування РМСТ є строго висхідним, вимагає застосування різнорідних САПР, здійснюється в основному методом "проб і помилок", що в цілому дає низький рівень автоматизації та невисоку якість проектних рішень.

Отже, існує науково-прикладна проблема підвищення автоматизації проектування проточних РМСТ в аспектах пов'язаних з описом складних потоків та мультифізичних перетворень рідинних сумішей. Зазначена проблема відбиває фундаментальне протиріччя між традиційними підходами і засобами автоматизованого проектування та особливістю проектування РМСТ, на подолання якого спрямовано дане дисертаційне дослідження. У дисертаційній роботі подано вирішення зазначеної науково-прикладної проблеми за рахунок розробленої методології автоматизованого мультимасштабного проектування,

вдосконалених моделей і методів мультимасштабного моделювання мікропотoku рідинної суміші, а також розробленого гетерогенного середовища проектування.

Розділ 1. Рідинні мікросистеми - методи та засоби їх проектування

Рідинні мікросистеми (або рідинні МЕМС) це пристрої, які базуються на підкладці, що містить канали для протікання рідини або суміші рідин, де один або декілька каналів мають характерний розмір менший ніж 1 мм, тобто ширина каналу знаходиться в діапазоні $1^0..10^3$ мкм. Першим і найбільш успішним прикладом РМСТ є головка струменевих друкарки, вперше запропонована фірмою HP. Успішний розвиток РМСТ пояснюють їх зв'язком з відлагодженою мікроелектронною технологією. Ці пристрої мають дуже високий рівень інтеграції рідинних, мікроелектромеханічних та типових електронних компонентів; а також існує дуже великий, стабільний і зростаючий ринковий попит на такі пристрої [2]. Всі ці аспекти в комплексі дають змогу розвивати і підвищувати якість РМСТ пристроїв.

1.1. Аналіз структури і складу рідинних мікросистем

Типовий пристрій РМСТ складається з мікроканалів і компонентів, які забезпечують такі функції як фільтрація, концентрування, змивання, змішування, очищення, ізоляція та розділення рідинних сумішей [3]. Склад, розмір і порядок сполучення компонентів РМСТ визначається метою пристрою - а) синтез сполук, б) ріст мікроорганізмів, в) виявлення та діагностика біорідин, г) визначення концентрації компонентів тощо. Робочим елементом і, одночасно, ядром такого пристрою є рідинний мікропотік. В РМСТ протікають складні рідинні суміші, наприклад, зразки крові, бактеріальні клітинні суспензії, суміш білків або антитіла та різні буферні розчини. Для керування мікропотокотом в РМСТ включають певну комбінацію вбудованих давачів (сенсорів), виконавчих механізмів (актюаторів), електронні системи керування (мікропроцесори, програмовані вентильні матриці, мікроконтролери) та програмне забезпечення,

які мають власну специфіку проектування [4].

Виконавчі механізми, які необхідні для регулювання руху рідини в мікроканалах, напр., клапани та мікропомпи, можуть бути як вбудованими, так і зовнішніми по відношенню до мікропотоківих пристроїв. Точне керування і контроль рідини є надзвичайно важливим, оскільки різні компоненти рідинної суміші повинні бути перенесені в певну точку мікросистеми і в певний момент часу для забезпечення необхідних перетворень чи успішного детектування.

При проведенні складних аналізів, РМСТ можуть вимагати опрацювання значних обсягів інформації. Напр., детектування білків або лікарських препаратів вимагає швидкого аналізу отриманих даних за допомогою засобів обчислювальної техніки. Тому, коли обсяг даних та сам аналіз не є складним, тоді відповідні компоненти обчислювальних процесорів можуть бути інтегровані в гібридні РМСТ. Однак, значно частіше, обчислювальна техніка використовується як зовнішні пристрої. Схема типової РМСТ представлена на Рис. 1.1.

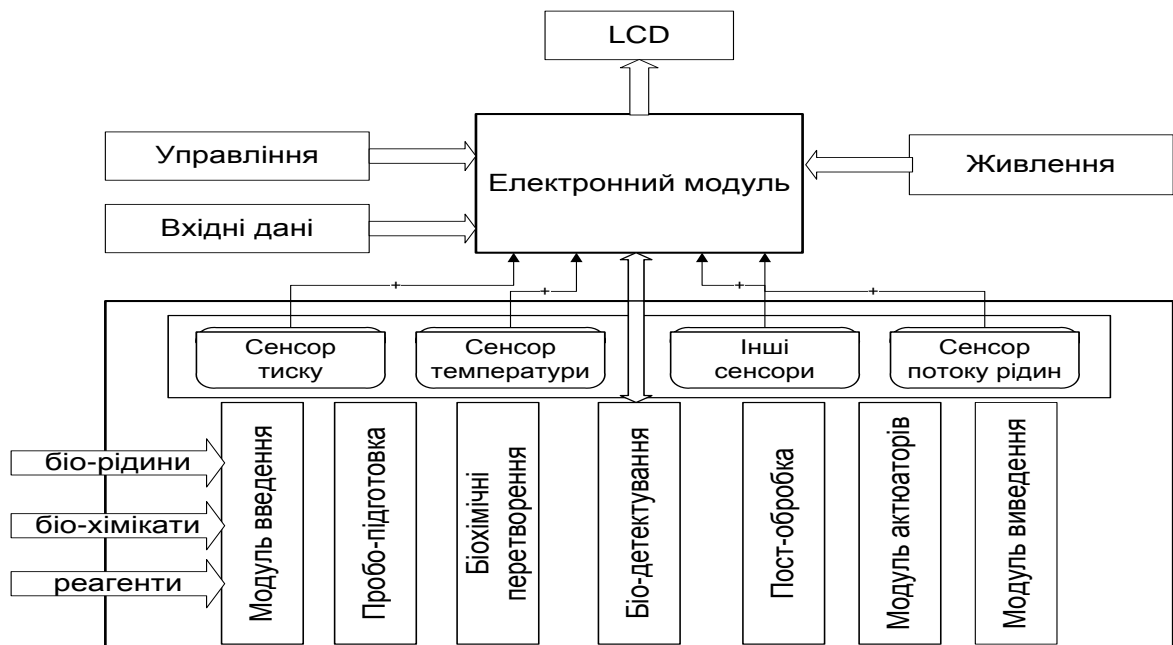


Рис. 1.1. Структурна схема автоматизованої РМСТ.

Рідинні мікросистеми використовують для проведення різноманітних хімічних, біологічних та біотехнологічних лабораторних досліджень [5, 6, 7].

Серед інших застосувань - біомедичні аналізи [8, 9, 10]: експрес тести, імунологічні аналізи, проточна цитометрія, аналіз та пошук білків, ампліфікація полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), аналізи ДНК, маніпуляції з живими клітинами та інші. Багато з них належать до сфери клінічної медичної та ветеринарної діагностики [11, 12].

Загальні методи інтеграції, що використовують в РМСТ, є аналогічними до мікроелектронних систем, що представлено на Рис. 1.2 [13, 14].



Рис. 1.2. Аналогія мікропотоків та мікроелектронних пристроїв.

Рідинний мікропотік відіграє роль електричного струму, а мікроканали - провідникових з'єднань в ІС. Замість резисторів, конденсаторів та діодів, в РМСТ інтегровано змішувачі, екстрактори, сепаратори та інші компоненти, що виконують функції керування мікропотоків. Такі мікрокомпоненти, як і у випадку ІС, можуть поєднуватись один з одним послідовно і паралельно для створення певної функціональності. Мікропотоків діагностична камера, як

правило, відіграє роль "центрального біохімічного процесора", оскільки саме тут відбувається виявлення рідинних сумішей та аналіз результатів. Для того, щоб практично реалізувати цю електро-рідинну аналогію, для РМСТ дуже важливими є наявність методів контролю багатокomпонентних і багатofазних мікропотоків.

1.2. Розвиток та застосування рідинних мікросистем

Область РМСТ є міждисциплінарною, яка зростає завдяки поєднанню і розвитку таких галузей науки, як фізика, хімія, мікробіологія, біохімія, мікротехнологія, електроніка, інформатика, а також механіка і матеріалознавство. Дослідження в усіх цих напрямках зробили свій внесок в розвиток підходів і концепцій проектування, виготовлення і використання РМСТ. Саме взаємодія між цими дисциплінами в значній мірі призвела до створення даного напрямку дослідження. Розвиток РМСТ бере свій початок з мікроелектромеханічних систем, які самі стали продовженням розвитку напівпровідникової електроніки. Перші примітивні МЕМС пристрої на основі кремнієвої мікротехнології зароджувались і досліджувались ще в 1970-х роках. А на початку 1980-х активні дослідження велись над газовими кремнієвими хроматографами, що можна вважати зародженням РМСТ. Подальші дослідження були направлені на вдосконалення кремнієвої мікроелектронної технології з метою розроблення таких компонентів, як мініатюрні помпи, клапани, міксери і різноманітні давачі [15].

На початку 1990-х прийшло розуміння, що рідинні МЕМС можуть бути застосовані в біологічних і хімічних дослідженнях. Виявилось, що один пристрій може виконувати багато різноманітних лабораторних операцій, включаючи підготовку тестового зразка, розділення сумішей, транспортування проб і виявлення необхідних компонентів [**Помилка! Закладку не визначено.**, 16, 17]. Саме тоді такі комплексні рідинні пристрої отримали назву Лабораторія-на-чипі

(LOC) та Мікросистема повного аналізу (μ TAS), і одразу викликали бурхливий інтерес серед науковців різних напрямків. Такі мініатюрні рідинні системи, розміром в декілька см^2 , можуть виконувати надзвичайно широкий спектр аналітичних досліджень при одночасному скороченні об'єму використовуваних реагентів. З того часу технологія виготовлення і методи детектування зазнали значного прогресу, однак дана концепція розвитку РМСТ є актуальною і до сьогоднішнього часу.

Один з найбільш широко застосовуваних компонентів РМСТ є електроосмотична помпа, в якій використовується напруга, що прикладена до подвійного електричного шару в рідинному мікроканалі. Пристрої, що використовують електроосмотичні помпи взагалі не містять механічних рухомих частин і клапанів. Зміна потоку тут відбувається за рахунок зміни напруги на різних ділянках чіпа. Такі рідинні електрофорезні пристрої - сепаратори, які використовують прикладену напругу не тільки для ініціалізації руху рідини, але й для розділення різних біологічних об'єктів, є досить популярними і до сьогоднішнього дня. Більшість таких біохімічних досліджень в даний час спрямовані на мікромініатюризацію аналітичних процесів та створення портативного діагностичного обладнання [18, 19, 20].

Рідинні мікросистеми зазнали бурхливого розвитку за останні 20 років, на що вказує кількість патентів за 1995-2015 роки [21, 22]. Важливою подією стало використання нових альтернативних матеріалів - простіших і дешевших за кремній. Такими матеріалами для РМСТ є різноманітні полімери та скло - поліметилметакрилат (ПММА), поліхлор-п-ксілілен (Parylene C), полідиметил-силоксан (PDMS) та SU-8. А з недавнього часу, на основі цих матеріалів виготовляють РМСТ для секвенування генів, дослідження клітин методом проточної цитометрії, діагностики захворювань та створення новітніх паливних елементів.

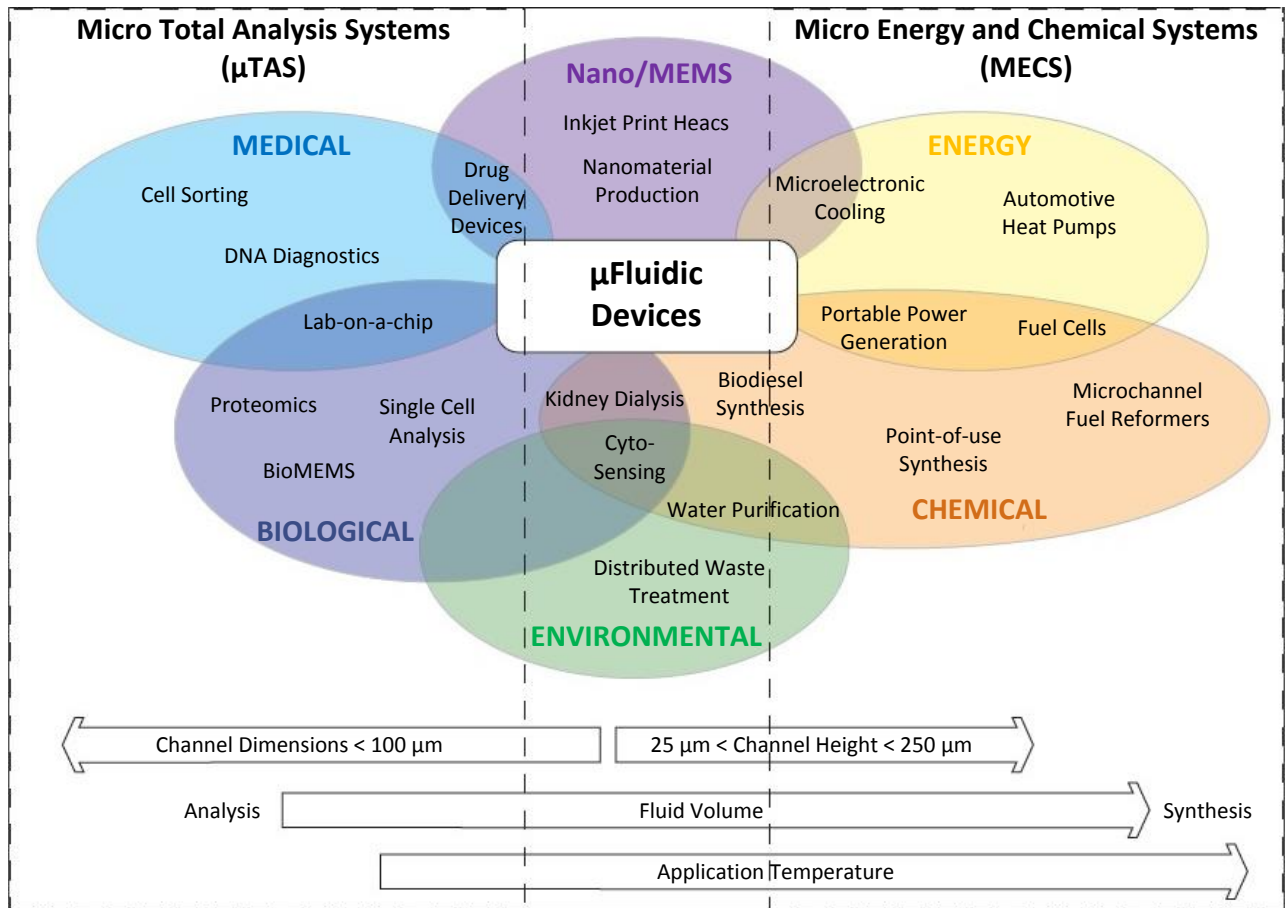


Рис. 1.3. Схематичне представлення областей застосування РМСТ [1].

Згідно дослідження Yole Développement [1], ринок РМСТ є дуже широким і перспективним (Рис. 1.3), а в 2016 році обсяг продажів повинен досягнути \$ 4 млрд (Рис. 1.4). Основними тенденціями протягом наступних декількох років буде розвиток: 1) Систем загального аналізу рідин; 2) Вбудованих систем постачання ліків; 3) Систем прецизійного дозування; 4) Лабораторних чіпів для аналітичних приладів; 5) Систем швидкої клінічної діагностики; 6) Систем діагностичного експрес-тестування типу "Point-of-Care"; 7) Систем промислового та екологічного тестування; 8) Фармацевтичних дослідних систем; 9) Мікрореакторних технологій.

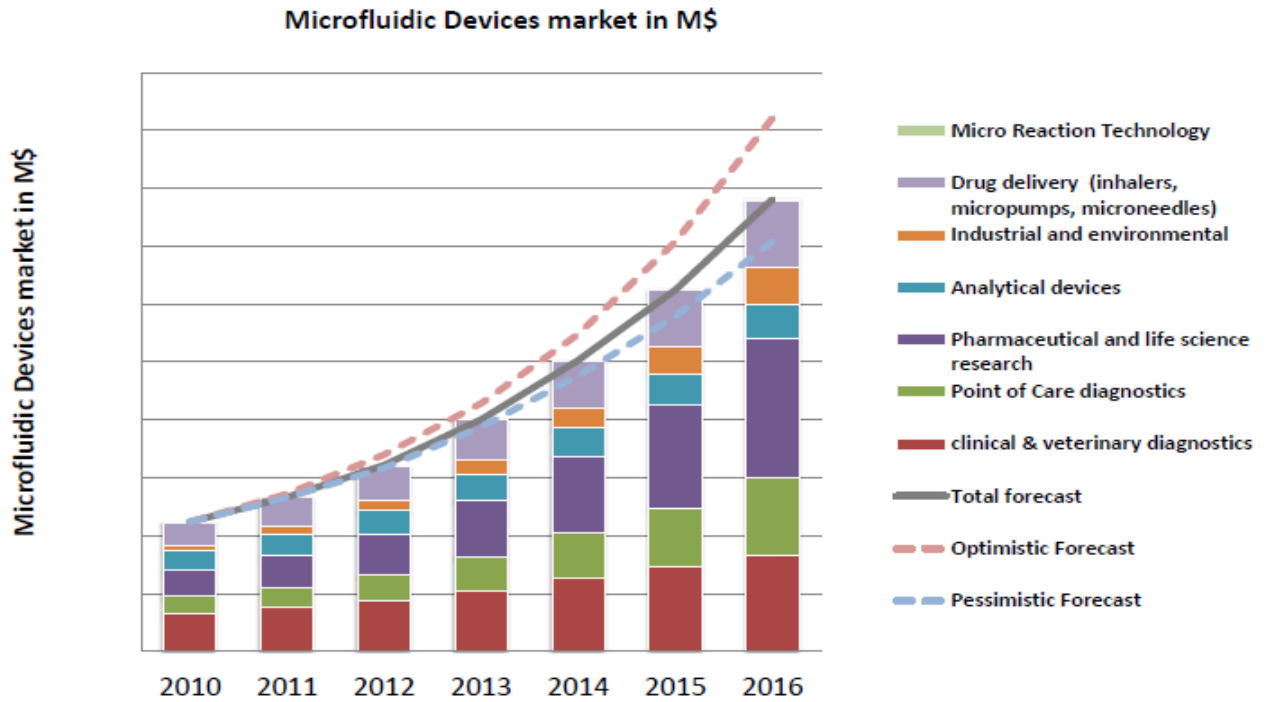


Рис. 1.4. Прогноз зростання світового ринку РМСТ [1].

Сучасний стан основних технологій та відповідних застосувань РМСТ відображений на діаграмах Рис. 1.5 і Рис. 1.5.

Технології	Застосування	In vitro діагностика				Дослідження та виробництво	
		Медичне застосування	Аналітичні пристрої	Клінічна та ветеринарна діагностика	Охорона здоров'я	Промислове та навколишнє середовище	Фармацевтичні дослідження
Дозування		Мікронасоси, мікроклапани					
	Інгалятори Мікроголки	Дозування					Дозування
Мікро-аналізатори		Аналізи	Картриджі для клінічної ветеринарної діагностики	Пристрої для охорони здоров'я, інтенсивної терапії	Ідентифікація патогенів (Агро продукти, аналіз води)	Геноміка Протеоміка Аналіз клітин	
Хімічний та біологічний синтез						Мікрореакції - Дослідні пристрої - Експериментальні пристрої	

= Мікрофлюїдні чіпи

Рис. 1.5. Сучасні технології та пристрої на основі РМСТ [1].

Незважаючи на бурхливий розвиток та значний прогрес у дослідженнях рідинних мікро потоків, промислове проектування, виготовлення та широке

практичне використання РМСТ є досить повільним та стикається з багатьма складнощами і проблемами. Тому, для широкого застосування РМСТ, вони повинні бути не просто компактними аналогами існуючих технологій, а стати значно простішими, зручнішими та дешевшими у використанні. Проведений аналіз показує, що розвиток РМСТ іде в двох напрямках [23, 24]:

1. *Практичне застосування.* Хоча деякі експериментальні прототипи були успішно реалізовані, в той же час досягнення тривалої стабільності в контролі мікро потоків, зокрема багатофазових, все ще є проблематичним, оскільки міжфазові інтерфейси є нестабільними і спотворюються. Це не дає змогу вийти на промислове використання розроблених прототипів. Для надійного контролю рідинних потоків потрібне подальше дослідження методів стабілізації або відновлення паралельних багатофазних мікро потоків. Крім того, для РМСТ особливо важливим є розробка рідинних інтерфейсів для точного контролю обсягів препаратів, зокрема нанолітрових об'ємів. Таку точність можна досягнути за рахунок нових інтелектуальних компонентів - клапанів і pomp для надійної прецизійної подачі рідин.
2. *Нові наукові підходи* для нанорозмірних пристроїв (10-1000 нм). Цей діапазон розмірів каналів РМСТ є важливою областю, в якій зустрічаються і зв'язуються два принципово відмінні світи - дискретний та неперервний. Загальний підхід розширення рідинних законів мікропростору на нанопростір, чи навпаки - дає адекватні результати лише у випадках простих рідин. А для опису поведінки багатокомпонентних сумішей, якими є біологічні рідини, потрібно розробити принципово нові теорії, моделі та методи.

1.3. Базова класифікація діагностичних рідинних мікросистем

Рідинні мікросистеми - це пристрої, що об'єднують дві великі групи: lab-on-a-chip (LOC, Lab-chip) - лабораторія-на-чипі або лабораторний чіп (Лаб-чип), та micro-total-analysis-system (μ TAS) - мікросистема повного аналізу [25, 26].

Відмінність між цими двома групами є дуже умовною, тому часто обидва терміни (LOC і μ TAS) використовуються як взаємозамінні. Ще одною групою пристроїв, яка може бути дотичною до рідинних мікросистем, є біологічні мікроелектромеханічні системи (БіоМЕМС). Ці пристрої побудовані на основі МЕМС і призначені для роботи з мікробіологічними об'єктами. Оскільки мікробіологічні об'єкти найчастіше переносять в рідинній фазі, то БіоМЕМС також можуть проводити і аналізувати рідинні суміші. Специфічною ознакою БіоМЕМС є наявність мікроелектромеханічної частини, яка, як правило, реалізується на основі н/п мікроелектронної технології. В свою чергу, типові рідинні мікросистеми (LOC і μ TAS), як правило, виготовляють на скляних чи полімерних підкладках, які не містять рухомих мікромеханічних компонентів.

У молекулярній біології, генетиці, біотехнології та інших галузях, діагностичні тести призначені виявляти і визначати кількість різних мікроорганізмів, в тому числі вірусів, бактерій, грибків, дріжджових клітин, рослинних клітин тощо [27, 28, 29].

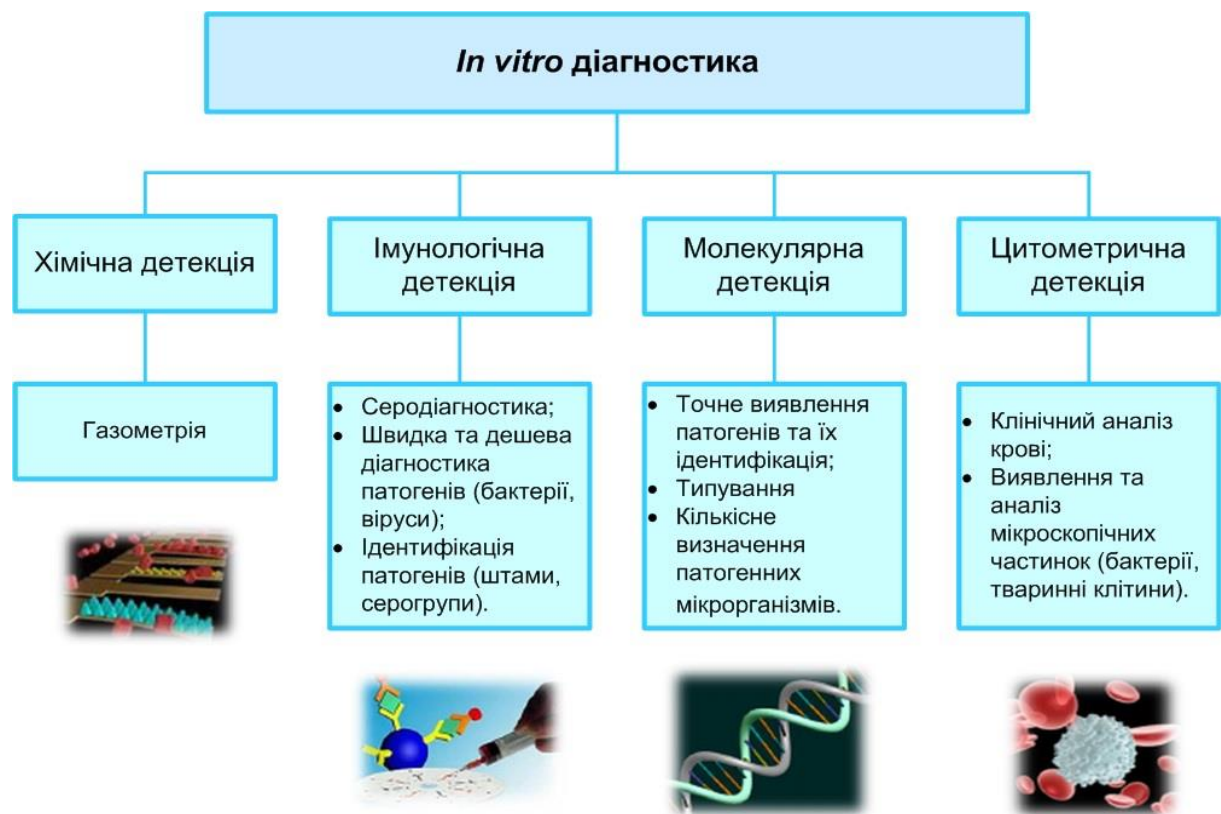


Рис. 1.6. Класифікація діагностичних РМСТ.

Такі дослідження можуть проводитись *in vivo* (в природних умовах існування), або *in vitro* (в пробірці), коли біохімічний процес проходить в штучному середовищі. Рідинні мікросистеми суттєво доповнили набір методів та засобів для біологічних і біохімічних досліджень завдяки розвитку різноманітних LOC і μ TAS. З їх допомогою дослідник може проводити маніпуляції та вимірювання, які були б неможливі в природних умовах. PMST дають змогу контролювати і керувати не тільки мікросередовищем навколо клітини, але і самими клітинами за допомогою неінвазійних оптичних методів фокусування і утримування (оптичний пінцет).

Щодо PMST для задач *in vitro* діагностики найчастіше застосовують термін Лаб-чип. Ці пристрої (найчастіше одноразові) застосовують для хімічного аналізу і визначення наявності окремих речовин, для імунологічних біомедичних досліджень, для детектування та ідентифікації патогенів в різних середовищах та харчових продуктах, для дослідження та діагностики окремих клітин за допомогою цитометрії. Важливим елементом будь-якої діагностичної PMST є хімічні і біологічні сенсори [30]. Блок-схема класичного процесу діагностики за допомогою сучасних цитометрів представлена на Рис. 1.7.



Рис. 1.7. Структурна схема типового діагностичного процесу для PMST.

Процес діагностування починається з введення та попередньої підготовки мікроразка, далі рідинну суміш подають на блок виділення (сепарації) потрібних компонентів, а потім на пристрій детектування. Після опрацювання інформації про зразок, його компоненти можна сортувати і передати на зберігання в спеціальні резервуари.

Таким чином, в діагностичному Лаб-чипі потрібно інтегрувати всі мікропотоківі компоненти РМСТ, які забезпечують проведення повного комплексу досліджень в автономному і автоматизованому режимі. Такі проточні Лаб-чипи стають основним інструментом для портативних індивідуальних діагностичних систем типу Point-of-Care. Простота цих систем дає змогу проводити самотестування навіть для пацієнтів старшого віку або з обмеженими можливостями.

1.4. Проточні мікропотоківі цитометри для діагностичних рідинних мікросистем

Одним з найбільш успішних та широко-використовуваних застосувань РМСТ є мікропотоківі цитометри [31]. Проточна цитометрія – це технологія вимірювання фізико-хімічних властивостей біологічних клітин в рідинному потоці, що використовується в молекулярній біології та біотехнології. Одним з важливих застосувань проточної цитометрії в області діагностики є виявлення, сортування та підрахунок клітин.

Проточні цитометри отримали свій розвиток завдяки синергетичному ефекту, отриманому від синтезу барвників та високошвидкісної обробки даних. Ці технології в комплексі вивели цитометрію в ряд потужних аналітичних інструментів для повсякденного клінічного та лабораторного використання в області генної діагностики, трансфузійної медицини, для аналізу бактерій, діагностики клітин, аналізу молекул ДНК, виявлення різноманітних мікроорганізмів та ін [32]. Проточна цитометрія - це метод для перевірки і

підрахунку мікроскопічних частинок, таких як клітини чи хромосоми, шляхом збирання їх в потоці рідини і пропускання через оптичний детектор. Сучасні детектори здатні вимірювати властивості окремих частинок. Для цього, випадково розподілені частинки повинні бути сфокусовані в послідовний потік частинок, які далі зможуть бути протестовані за допомогою оптичної системи.

Проточна цитометрія базується на трьох основних етапах: 1) фокусування, 2) виявлення та 3) сортування. Спочатку потік мікрочастинок потрібно сфокусувати в центрі каналу, щоб пропустити через оптичний детектор послідовно частинка за частинкою. В залежності від властивостей і необхідності, мікрочастинки можуть бути відсортовані по різних групах. Основні етапи проточної цитометрії та методи, що в ній використовуються зображені на Рис. 1.8.

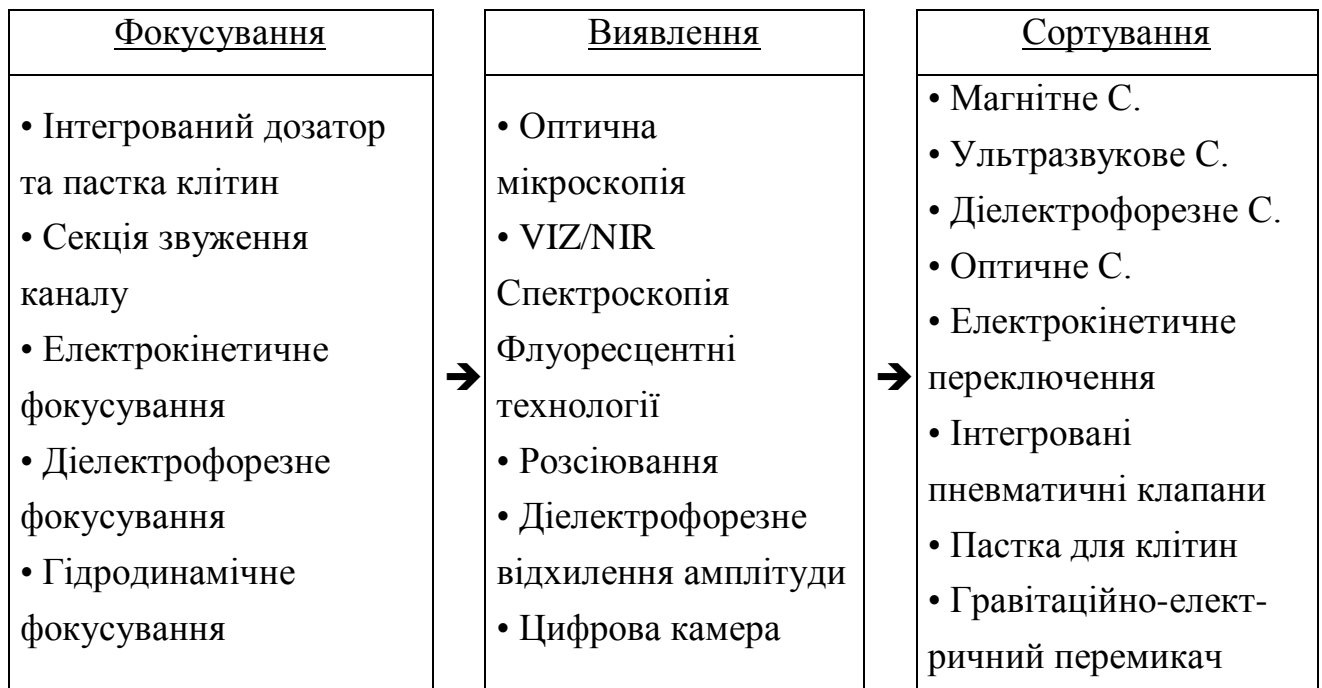


Рис. 1.8. Основні етапи та методи проточної цитометрії.

Проточний цитометр складається з чотирьох основних підсистем: рідинної, оптичної, електронної та програмної. Якщо провести подальшу декомпозицію цих підсистем, тоді отримаємо структуру, зображену на Рис. 1.9.



Рис. 1.9. Загальна структура проточного цитометра.

Рідинна підсистема проточного цитометра складається з джерела буферної рідини, джерела тестової речовини, системи переносу клітин та системи збору відходів. З Рис. 1.9 видно, що буферну та дослідну рідину зі зразками клітин вводять в пристрій з різних резервуарів таким чином, щоб забезпечити гідродинамічне фокусування і формування гладкого ламінарного потоку. В класичних цитометрах тиск створюється зовнішніми повітряними компресорами і контролюється диференціальною системою.

Оптична підсистема проточного цитометра є складнішою за рідинну систему. Оптична система починається з джерела випромінювання. Найчастіше в сучасних цитометрах використовують лазер або дугову лампу - конкретний вибір залежить від призначення системи. Якщо оптичний промінь попадає на флуоресцентні частинки, які прикріплені або включені в клітини, то вони випромінюють фотони з більш високою довжиною хвилі. З іншого боку проточного каналу розміщений оптичний об'єктив, який фільтрує і фокусує оптичні сигнали на детекторі цитометра. Заключним етапом є детектування оптичних сигналів за допомогою фотодіодних приймачів.

Електронна підсистема складається з детектора, підсилювача, регулятора чутливості, перетворювача і компенсатора. Детектор отримує оптичні сигнали і

перетворює їх в електричні. Підсилювач, відповідно, лінійно або логарифмічно підсилює амплітуду сигналу до необхідного рівня. Посилений сигнал далі проходить через пороговий обмежувач, який усуває випадкові фотони. Перетворювач необхідний для перетворення сигналів у вигляд, зручний для системи обрахунку. Компенсатор може застосовуватись для керування системою сортування виявлених клітин. Електростатичний принцип сортування клітин по різних каналах представлено на Рис. 1.10. Він дає змогу розділити клітини на три групи - позитивно заряджені, негативно заряджені та нейтральні.

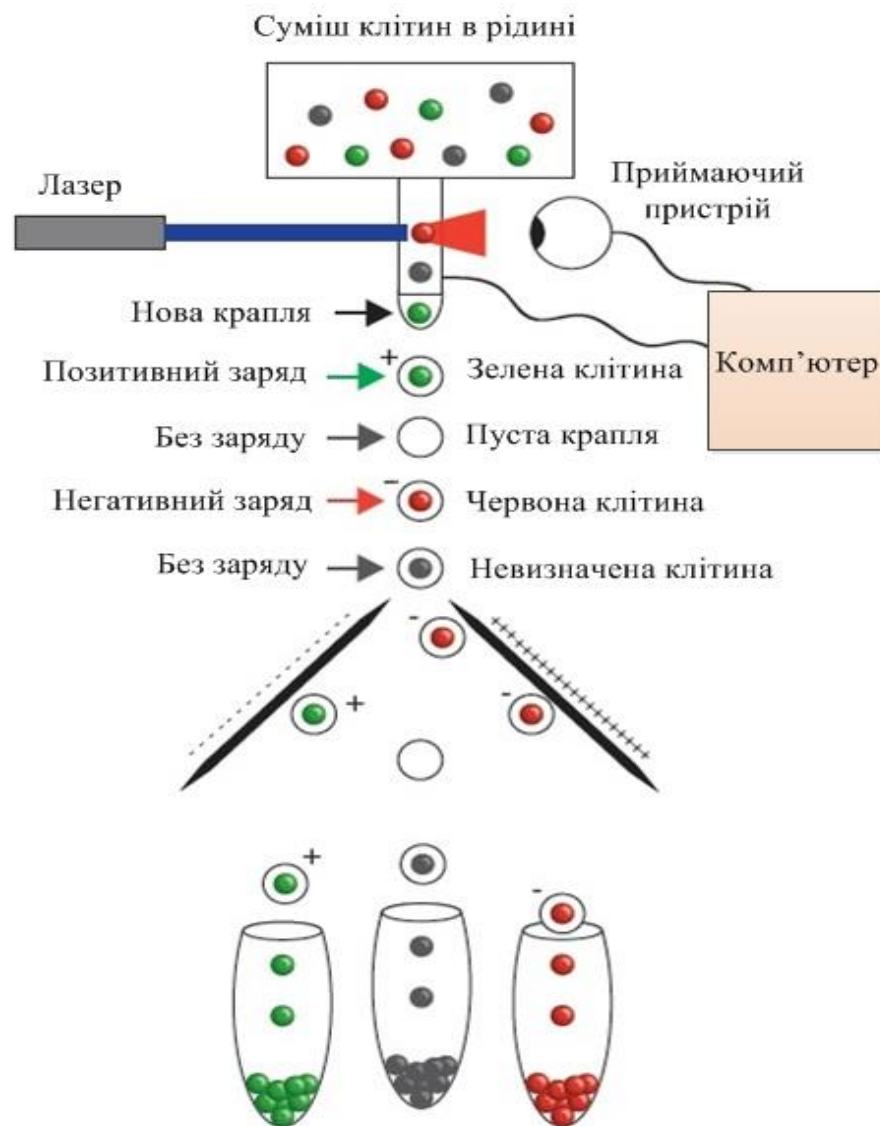


Рис. 1.10. Схема електростатичного методу сортування клітин.

Описані принципи лягли в основу побудови багатоцільових стаціонарних

проточних цитометрів. На сьогодні це повністю інтегровані багатопараметричні установки, які включають декілька типів лазерів та реалізують широкий спектр функцій. Основною перевагою стаціонарних потокових цитометрів є можливість швидкого вимірювання декількох характеристик для великої кількості клітин, що протікають зі швидкістю понад 1000 шт/с. Крім того, прилади проточної цитометрії мають можливість сортування клітин по субпопуляціях з високою ймовірністю (> 95%).

Проточна цитометрія широко використовується як в дослідженнях клітинної біології, так і в клінічних дослідженнях для безпосереднього аналізу імунних функцій. Однак, стаціонарні проточні цитометри дуже дорогі: вартість складає від \$ 75,000 до \$ 125,000, що робить їх доступними лише для великих централізованих лабораторій, Рис. 1.11 [33, 34]



а) BD FACSCalibur™



б) BD FACSCanto™

Рис. 1.11. Багатоцільові стаціонарні проточні цитофлуорметри.

Крім того, обсяги проб, як правило, великі - в діапазоні 1мл, тому обсяги необхідних реагентів також великі й дорогі. У зв'язку з цим, на сьогодні ведуться інтенсивні дослідження з метою проведення цитометричних аналізів в проточних Лаб-чіпах [35, 36]. Схему роботи мікропоточкового цитометра зображено на Рис. 1.12. Цей пристрій використовує традиційні гідродинамічні сили для фокусування потоку і перемикання напрямку виведення тестових частинок. Крім тискових мікропоточкових цитометрів досліджують електрокінетичні, в яких керування потоком здійснюють електричним полем за

допомогою інтегрованих електродів.

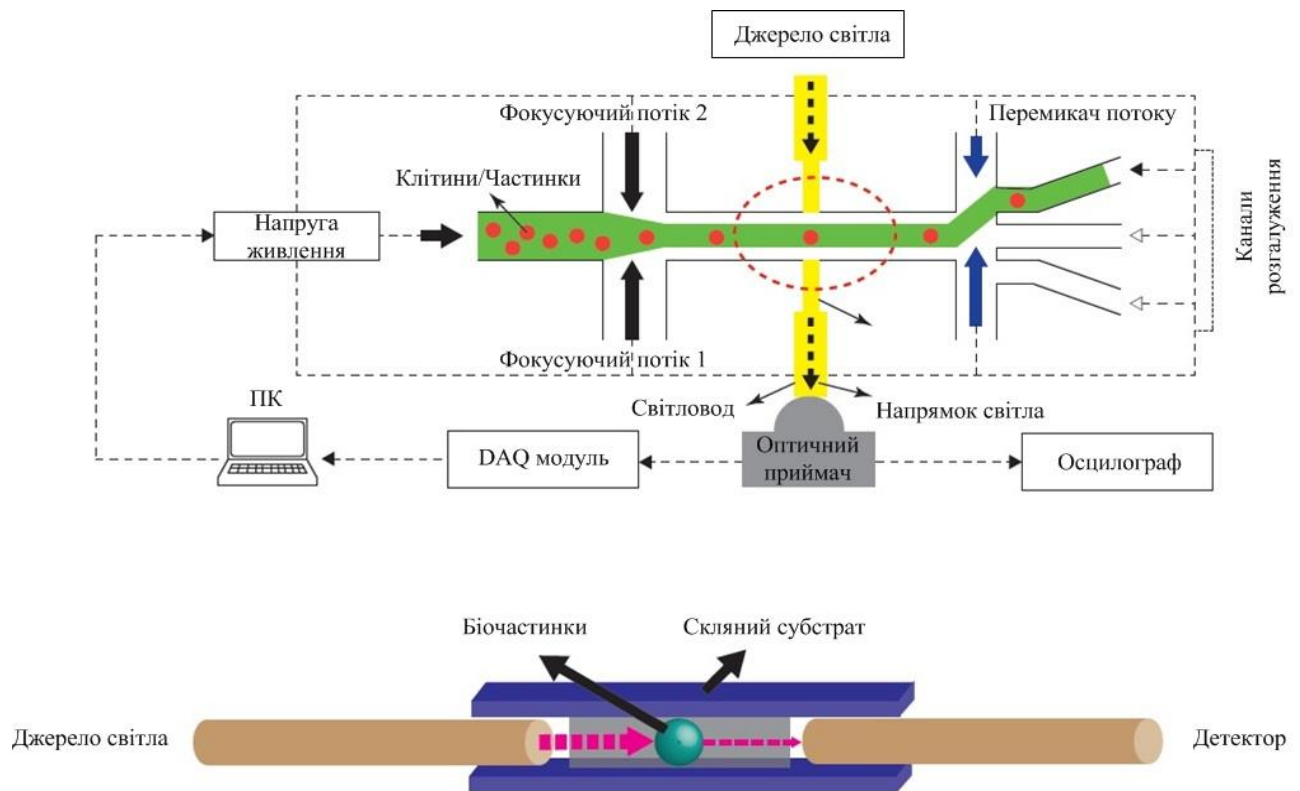


Рис. 1.12. Схема експериментального мікропоточкового цитометра:
(а) схема Лаб-чіпа; (б) зміна інтенсивності променя в хвилеводі при попаданні на мікрочастинку.

Багато клінічних методів вимагають проведення частих аналізів крові для моніторингу стану пацієнтів та ефективності терапії. Тут бажано використовувати тільки невеликі об'єми зразків крові для кожного тесту. Крім того, дуже важливо мати доступні і портативні прилади проточної цитометрії для їх використання в польових умовах, в безпосередніх точках надання невідкладної допомоги, а також в місцях обмежених ресурсів. Саме мікропоточкові технології дозволять задовільнити ці вимоги.

1.5. Переваги та виклики у застосуванні рідинних мікросистем

Мікромініатюризація хімічних лабораторій та біохімічних реакторів стала реальним трендом в XXI столітті. Зменшення розміру та інтеграція пристроїв біохімічної діагностики до рівня РМСТ дає значні переваги, пов'язані з

загальним підвищенням продуктивності [37]. Переваги представлено в табл.

Табл. 1.1.

Переваги рідинних мікросистем.

№	Особливість	Характеристика
1.	малі розміри і вага мікропотоків чіпів	- зменшення об'єму реагентів в 10^3 разів від лінійного розміру; - збільшення кількості тестів над однаковою кількістю речовини в 10^3 разів; - зменшення викидів хімічних і небезпечних речовин в навколишнє середовище в 10^3 разів; - зростання безпеки роботи з отруйними, вибухонебезпечними та біонебезпечними матеріалами; - зручність застосування в портативному клінічному обладнанні; - можливість створення мобільних Point-of-Care діагностичних пристроїв; - хороші перспективи для того, щоб стати основою для пристроїв-імплантів, напр., пристроїв постачання препаратів або пристроїв безперервного контролю крові тощо.
2.	мікронні розміри каналів для проведення тестів	- збільшення $S_{\text{пов.}}/V_{\text{об.}}$ дозволило збільшити швидкість хім. реакцій і зменшити тривалість діагностики; - дифузія і передача теплової енергії протікають значно швидше, що дає змогу скоротити час аналізу; - шляхом мультиплікації реакційних камер можна досягнути високої продуктивності; - можливість проведення повного набору різноманітних функціональних тестів над одним зразком; - можливість збільшити щільність тестових реакційних камер на одиницю площі; - забезпечується принципова можливість надзвичайної чутливості і селективності тестів: від окремих клітин до одиничних молекул.
3.	новітні матеріали, методи та мікроелектронна	- методи діагностики в РМСТ базуються на використанні оптичних та електричних принципів; - методи тестування є неінвазивними; - пристрої можуть бути одноразовими, що забезпечує стерильні умови для

	технологія	кожного тесту чи експерименту; - технологія виготовлення сумісна з добре розвиненою груповою мікроелектронною технологією; - розвиваються технології на основі дешевих матеріалів, напр., скла та різноманітних полімерів.
--	------------	--

В таблиці показано, що зменшення лінійних розмірів мікроканалів РМСТ лише в 10 разів приводить до зменшення об'єму реагентів до 10^3 разів. Отже, можна провести в тисячу разів більше аналізів з однаковим об'ємом речовини, і в стільки ж разів можна зменшити викиди хімічних речовин. У зв'язку із збільшенням відношення $S_{\text{пов.}}/V_{\text{об.}}$, значно зростає швидкість біохімічних реакцій та перетворень, що дає змогу отримувати результати діагностики в лічені хвилини, а не дні, як це традиційно відбувається. Мікророзміри реакційних камер та мала тривалість дифузії забезпечують високу швидкість реакції, яка обмежується лише самою кінетикою, а не тривалістю примусового перенесення речовин, що беруть участь в перетвореннях. Крім того, високе відношення площі поверхні до об'єму дає змогу забезпечити швидке й контрольоване нагрівання та охолодження рідинної суміші в локальних точках РМСТ. Завдяки компактним розмірам, з'явилась можливість проведення серії паралельних тестів на одному чіпі для збільшення пропускнуої спроможності. Мікронні розміри каналів дають можливість РМСТ контролювати обсяги рідин з точністю до нанолітра, що дає змогу понизити витрати на високовартісні реагенти, а також точніше контролювати процеси з високотоксичними і вибухонебезпечними речовинами. Тому, в РМСТ біохімічні процеси з такими речовинами є значно безпечнішими і менш ризикованими. Мікромініатюризація дає змогу розробляти універсальні і високопродуктивні діагностичні пристрої. Окремі експериментальні РМСТ можуть проводити тестові дослідження і діагностувати біохімічні зразки в тисячах реакційних камер одночасно. Зменшення розмірів мікрокамер суттєво підвищує чутливість і вибірковість діагностичних пристроїв. Розміри каналів в 1 мкм^2 дають змогу контролювати проходження окремих біомолекул. Єдиною

складністю є обмежений вибір методів виявлення, які базуються, в основному, на оптичних та електростатичних принципах. Кожна РМСТ потребує мінімальних витрат матеріалів на виробництво, а використання традиційних групових мікротехнологій забезпечує низьку вартість пристрою. Масове виробництво рідинних сенсорів дає змогу виробляти давачі низької вартості, що можуть застосовуватись в різноманітних додатках, таких як локальний контроль хімічних викидів, захист від біотерористичних атак, індивідуальний контроль водойм, продуктів, тощо. В одній РМСТ можуть бути інтегровані різні компоненти для проведення хімічних та біологічних тестів, що формує універсальну платформу з багатьма функціями.

Разом із перевагами, РМСТ характеризуються рядом викликів, які повинні бути вирішені. Наприклад, складність перемішування рідинних сумішей: в більшості досліджень багатоконпонентна суміш повинна бути однорідною, однак розміри мікроканалів, ламінарний характер потоку, дифузійний механізм змішування, наявні концентрації рідин та інші фактори викликають складнощі в утворенні однорідної суміші.

Основними викликами розвитку РМСТ є:

- 1) зовнішні системи постачання рідин повинні бути вдосконалені для поєднання їх з характеристиками РМСТ для забезпечення належної герметизації та точного контролю за обсягом реагентів;
- 2) потрібний точніший контроль за поведінкою і складом рідинної суміші в мікроканалах, оскільки неочікувана поява в мікроканалах навіть невеликої кількості дрібних іншофазових компонентів може викликати руйнівні збої в роботі пристроїв;
- 3) хоча типові розміри мікропотоків чіпів є достатньо малими, однак зовнішні детектори, пристрої введення проб, тискові системи перенесення рідин та інші компоненти, що забезпечують роботу РМСТ є громіздкими;
- 4) виявлено, що проста мініатюризація вже існуючих приладів не завжди покращує функціональність у порівнянні з існуючими опрацьованими

технологіями, тому вони вимагають додаткових досліджень для опрацювання та оптимізації нових методів;

- 5) наскрізна інтеграція усіх мікропотоккових технологій, методів та матеріалів дотепер залишається проблемою: існує багато зразків геніальних автономних пристроїв, але дуже мало з них використовуються на ринку через відсутність інтегрованих мікросистем;
- б) потоки багатокомпонентних і багатофазних рідинних сумішей недостатньо точно описуються існуючими моделями, що робить неможливим розрахунок та проектування надійних і повторюваних лабораторних систем.

Вирішення цих і інших подібних задач вимагає застосування сучасних засобів моделювання потоків та проектування конструкції мікроканалів, мікрокомпонентів та рідинних чіпів загалом.

1.6. Методи аналізу біохімічних сумішей в рідинних мікросистемах

Задача аналізу та діагностики рідинних компонентів в РМСТ потребує наявності виявників з достатньою чутливістю та вибірковістю. Загальні технології виявлення базуються на оптичних, електрохімічних, магнітних, електричних (провідність і / або ємність), механічних та теплових механізмах. Усі ці методи мають різну ступінь чутливості, точності, продуктивності, простоти інтеграції та вартості. Оптичні методи виявлення характеризуються високою вибірковістю та чутливістю, але їх реалізація приводить до великих розмірів. Електромагнітні методи менш селективні і менш чутливі, але вони можуть бути легко і просто реалізовані в мікроканалах РМСТ.

Оптичні методи, напр., лазерно-індукована флуоресценція широко використовується в РМСТ завдяки своїй високій чутливості, але ні лазер, ні пристрій визначення не інтегруються безпосередньо в мікроканали РМСТ. Для більшості оптичних методів визначення, "мітки", тобто молекули, які світяться

або сильно поглинають світло обраної довжини хвилі, повинні біохімічним способом кріпитись до "цільового" об'єкту, що іноді досить складно реалізувати. Високочутливі оптичні системи визначення, як правило, будуються на зовнішній оптичній системі, яка займає значний фізичний простір, споживає багато енергії, і може бути найдорожчою частиною РМСТ.

Неоптичні системи визначення (електричні, електрохімічні, механічні, термічні та деякі магнітні) вимагають взаємозв'язаного вбудованого електрода, за допомогою якого вимірюють зміни в рідинному мікропотоці та передають електричні сигнали до зовнішнього електронного пристрою. Таку конструкцію, як правило, легше реалізувати, ніж інтеграцію оптичної системи.

Флуоресцентний аналіз. Цей аналіз базується на флуоресценції - короткотривалій (до мілісекунд) люмінесценції, яка виникає внаслідок опромінення речовини світлом, іонізуючим промінням, проходження крізь неї електричного струму, при хімічних реакціях, механічному впливі тощо. За допомогою флуоресцентного аналізу можна ідентифікувати наявність певних речовин (маркерів), порахувати їх кількість, концентрацію та розміщення в мікропотоці.

- **Фотолюмінісценція.** В РМСТ найчастіше використовують лазерно-індуковану флуоресценцію за допомогою VIS/NIR типів лазерів. Як правило, застосовують зовнішній лазер та приймач, а в мікропотоковий пристрій вбудовують інтерфейси, світловоди, систему фокусування та систему моніторингу. Також існують спроби безпосередньо інтегрувати н/п лазери та приймачі в тіло РМСТ, однак такі мікросистеми є ще занадто дорогими і не знайшли широкого застосування.

- **Хемілюмінісценція.** Найбільш привабливими перевагами хемілюмінесцентного методу є простий інструментарій, тобто немає необхідності в джерелі світла. Світіння об'єктів викликане хімічною реакцією і відбувається при утворенні продуктів хімічної реакції в збудженому стані, який надалі релаксує із випромінюванням квантів світла. Хемілюмінесценція

пов'язана з екзотермічними хімічними процесами.

Електрохімічний аналіз. Це сукупність методів якісного і кількісного аналізу, заснованих на електрохімічних явищах, що відбуваються в рідинній суміші або на кордоні розділу фаз, і пов'язані із зміною структури, хімічного складу або концентрації аналізованої речовини. Електрохімічні методи діляться на п'ять основних груп: потенціометрію, вольтамперометрію, кулонометрію, кондуктометрію і діелектрометрію. В РМСТ ці методи визначення почали застосовувати в останні роки через простоту експлуатації, низьку вартість, змінну вибірковість, високу чутливість і мініатюрність засобів. Виготовлення, інтеграція і застосування цього типу аналізу в РМСТ є особливо перспективним в хімічних мікрореакторах.

1.7. Методи формування потоку в мікроканалах рідинних мікросистем

Перенесення та контроль біохімічних рідин та реагентів відбувається в мікроканалах, які з'єднують різні компоненти РМСТ. Ці мікроканали мають розміри від сотень нанометрів до сотень мікрометрів. Поведінка рідинних потоків в мікро- і макроканалах суттєво відрізняються. У мікроканалах в'язкість і, часто, поверхневий натяг рідини переважають над інерційними силами. Тому, рух рідини характеризується плавним ламінарним потоком. Турбулентність в РМСТ ніколи не виникає, хоча в каналах можуть бути створені конвективні потоки (без завихрень), часто досить складними способами. А швидке та ефективне змішування є одним з найбільш цікавих і широко досліджуваних проблем в мікроканалах РМСТ. У багатьох випадках, завдяки розмірам мікроканалів і складу компонентів, дифузія є основним механізмом змішування рідинних сумішей. Але часто задача змішування є доволі складною, напр.: два потоки рідини входять паралельно один до одного в мікроканал шириною 200 мкм зі швидкістю 1 мм/с і на ділянці в 3 мм вони повинні бути перемішані й

утворити гомогенну суміш, перш ніж покинути цей короткий канал [38].

Завдяки властивостям матеріалів (або покриття) каналів РМСТ, поверхневі ефекти можуть впливати на поведінку рідинної суміші [39]. Такі поверхневі ефекти широко використовують в цифрових РМСТ, в яких для формування і переміщення крапель емульсії використовують капілярні сили. Поверхневі ефекти і топологія мікроканалу визначає напрям руху рідинної суміші в мікроканалах. Контроль і зміна різних параметрів мікроканалу дає змогу вносити корективи в характер потоків. Напр., шляхом зміни геометрії мікроканалу, він може виконувати роль змішувача, фільтра, форсунки, розділювача, тощо.

Існує декілька методів, за допомогою яких формують перенесення рідини в мікроканалах: завдяки різниці тисків, різниці електричних потенціалів, різниці температур, тощо. Однак, два з них є найпоширенішими:

- класичний тисковий метод, тобто перепад тиску між входом і виходом мікроканалу за рахунок прокачування рідини [40],
- електрокінетичний метод, який формує потік завдяки електричному полю, прикладеному на кінцях мікроканалу і руху іонів рідини [41].

1.7.1. Конвективний потік

У класичному тисковому методі мікропотік рідини формують завдяки різниці тисків: рідина прокачується через пристрій за допомогою поршневих (шприцевих) pomp. Один з основних законів механіки рідини для тискових ламінарних потоків - гранична умова на стінках каналу: швидкість рідини при стінках дорівнює нулю. Ця умова призводить до параболічного профілю швидкості в каналі, Рис. 1.13 [42].

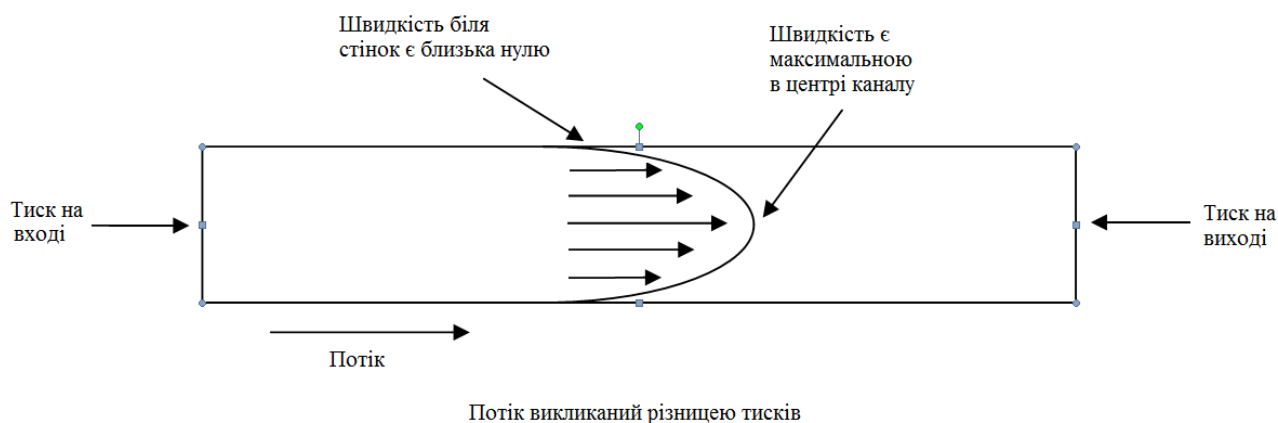


Рис. 1.13. Типовий профіль швидкості напірного потоку в мікроканалі.

Параболічний профіль швидкості впливає на розподіл молекул та різнофазних компонентів, що переміщуються в межах мікроканалу. Це може ускладнити задачу розділення компонентів потоку. Такий метод є відносно недорогим і цілком відтворюваним методом прокачування рідини в мікроканалах Лаб-чіпа. Однак, для створення потоку рідини в мікро- і особливо - наноканалах необхідно прикладати дуже великий гідродинамічний тиск, так як гідравлічний опір обернено пропорційний до 4-го ступеня поперечного розміру каналу. А це робить використання тискового методу у багатьох конструкціях Лаб-чипів проблематичним, оскільки виготовлення потужних мікропомп та їх інтеграція в скляні та полімерні основи Лаб-чипів є серйозною технологічною проблемою.

1.7.2. Електрокінетичний потік

В електрокінетичному методі різниця електричних потенціалів на кінцях мікроканалу формує електричне поле в іонізованих розчинах, яке ініціює потік. Електричне поле змушує іони рухатись вздовж каналу, а це створює конвективний рух молекул рідини, який передається на весь мікроканал завдяки силам в'язкості. Електрокінетичні потоки легко контролювати і вони не залежать від розмірів каналу. Під електрокінетичним методом розуміють дві різновидності потоків - електроосмотичний та електрофорезний потоки.

Електроосмотичний потік виникає в скляних та пластикових Лаб-чіпах, оскільки на поверхнях мікроканалів з цих матеріалів утворюється шар з негативним зарядом. Негативно заряджені стінки каналів притягують до себе позитивно-заряджені іони рідини, утворюючи подвійний шар в рідині. Шар позитивних іонів не сильно зв'язується зі стінками мікроканалу. Тому, покрокове прикладення електричного поля вздовж каналу викликає рух іонів та усієї рідини в напрямку електричного поля. Утворюється електроосмотична помпа, в якій, за умови відсутності зворотніх тисків, формується ідеальний потік рідини. Цей потік має рівномірний профіль швидкості і не залежить від розміру каналу за умови, що діаметр каналу \gg Дебаєвської довжини (1 ~ 10 нм для типових умов) [43].

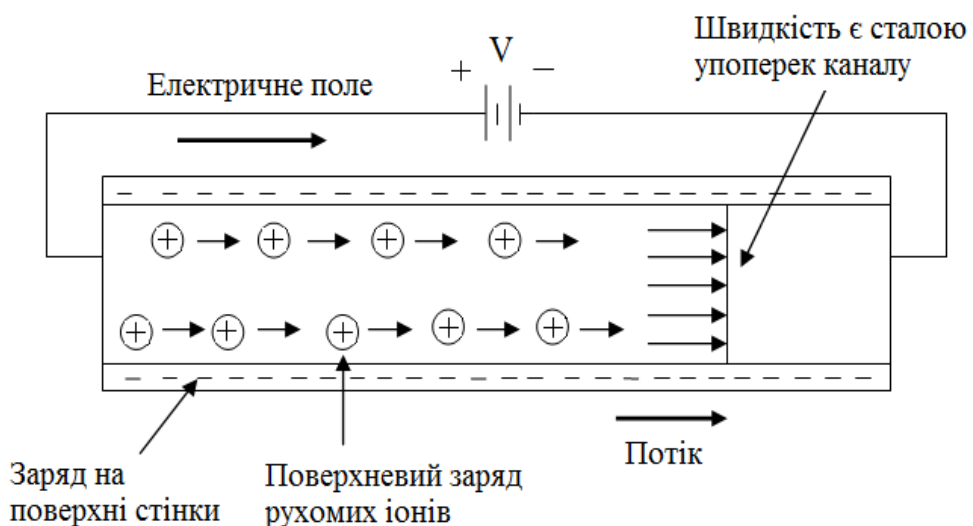


Рис. 1.14. Схема утворення електроосмотичного потоку рідини у відкритому мікроканалі.

Однак, якщо електричне поле прикладене до закритого каналу (або існує зворотній тиск, що компенсує роботу помпи), тоді в мікроканалі утворюється рециркуляційний потік, в якому рідина в центрі каналу рухається в напрямку, протилежному до того, що при стінках (Рис. 1.15). У закритих каналах, швидкість уздовж осьової лінії каналу складає до 50% від швидкості на стінках [44].

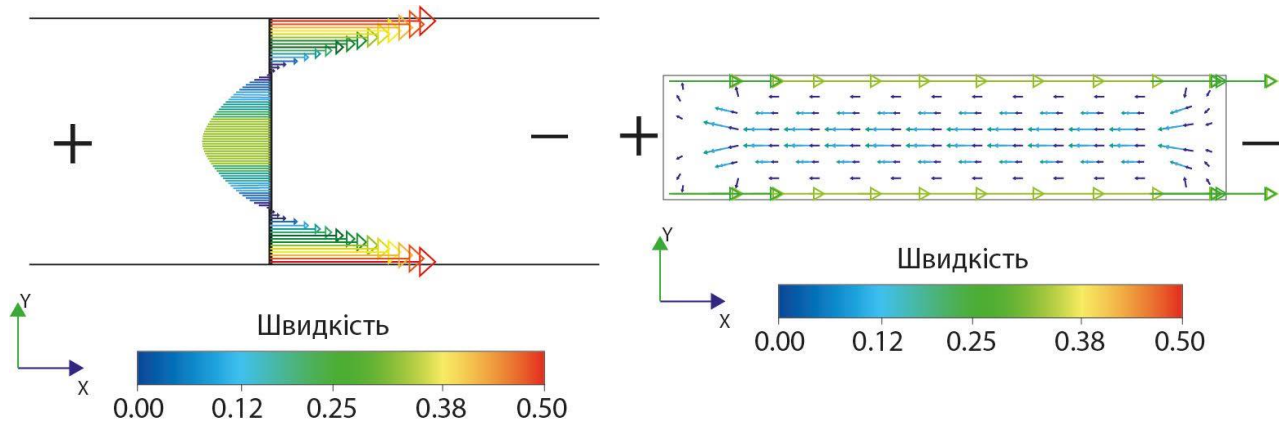


Рис. 1.15. Профіль швидкості електроосмотичного потоку рідини у закритому мікроканалі.

Електрофоретичний потік виникає в рідинному середовищі з іонізованими частинками (твердо-, геле- або газоподібними), під впливом просторово-однорідного електричного поля. Тобто, відбувається рух іонів рідини в електричному полі постійного струму під дією електрокінетичних сил.

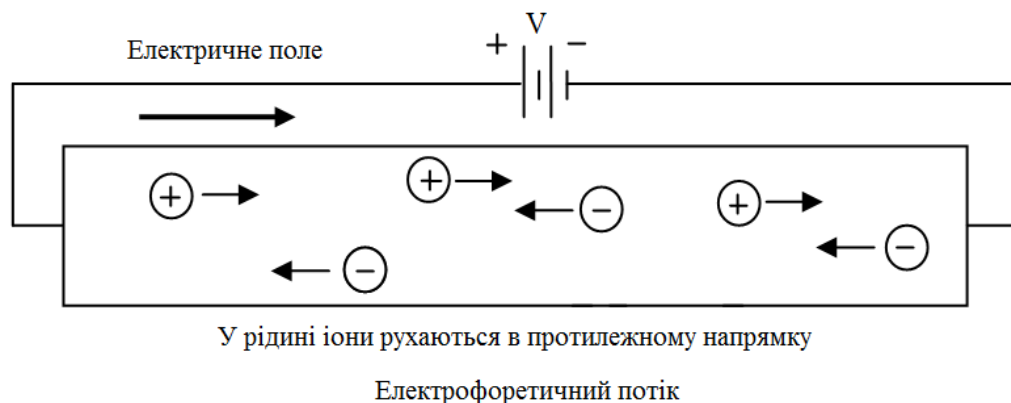


Рис. 1.16. Схема утворення електрофорезного потоку у відкритому каналі.

Рухомі частинки набувають поверхневий електричний заряд, який формується зовнішнім електричним полем під дією електростатичних сил Кулона. Відповідно до теорії подвійного шару [45], всі поверхневі заряди в рідині покриваються дифузним шаром іонів, який має таке ж абсолютне значення заряду, що й поверхневий заряд, але протилежного знаку. Електричне поле створює також силу, що діє на іони в дифузному шарі, з напрямом, протилежним до сили, що діє на поверхневий заряд. Ця остання сила фактично не

прикладається до частинок рідини, а лише до іонів в дифузному шарі, розташованому на певній відстані від поверхні частинки. Саме вона викликає електрофоретичний потік.

Основною перевагою цих електрокінетичних методів є забезпечення рівномірного профілю швидкості потоку, що дає змогу уникнути багатьох дифузних неоднорідностей, які з'являються в конвективних потоках. Іншою перевагою є їхня сумісність з електричними компонентами РМСТ, тобто потоком рідини можна керувати безпосередньо шляхом зміни величини електричного поля.

Недоліком електрокінетичних методів є те, що інколи для генерування потрібної швидкості потоку потрібно застосовувати дуже високу напругу. Іншим істотним недоліком електрокінетичних потоків є зміни властивостей поверхні мікроканалів. Напр., білки можуть адсорбуватись стінками мікроканалів, при тому істотно змінюються характеристики поверхневого заряду і швидкість переміщення рідини.

Загалом, електрокінетичні механізми відіграють значну роль в мікро- і нанорідинних системах. Вони широко використовуються в Лаб-чіпах для керування потоком, мікрозмішування, створення градієнтів концентрацій, розділення, сортування тощо. Тому, для застосування електрокінетичних механізмів потоку необхідно провести відповідне моделювання руху рідинної суміші, особливо в багатофазних багатокомпонентних рідинах.

1.7.3. Молекулярний дифузійний потік

За відсутності в мікроканалі конвективних або електрокінетичних сил, основним механізмом переносу компонентів рідини стають процеси молекулярної дифузії. У мікроканалах (і, особливо, в наноканалах) дифузійні відстані є малими, тому можна очікувати, що хімічні процеси будуть відбуватись дуже швидко. Тривалість дифузійного перенесення речовин можна оцінити з рівняння Ейнштейна-Смолуховського для колоїдних розчинів [46]:

$$t = \frac{\bar{l}_D^2}{2D}, \quad (1.1)$$

де l_D - квадрат середнього значення дифузійного переміщення частинки вздовж будь-якої осі за час t , D - коефіцієнт дифузії частинки у розчині.

В мікроканалі шириною 100 мкм тривалість дифузії складає всього 0,1 с для компоненти, що має коефіцієнт дифузії 10^{-9} м²/с. Таким чином, малі молекули компонентів, що мають високий коефіцієнт дифузії, напр., хелати металів, під дією молекулярної дифузії переносяться досить швидко в мікроканалах. Однак, для компонентів, з коефіцієнтом дифузії 10^{-6} м²/с - тривалість дифузії рівна 100 с. Тому, рідинні компоненти з низьким коефіцієнтом дифузії, напр., великі молекули ДНК і білки не можуть достатньо швидко переноситись навіть в рідинних мікроканалах.

1.8. Основні характеристичні числа для мікропотоків

Домінуючими мікропотоківими ефектами, які потрібно розглядати в задачах проектування РМСТ є: напруження зсуву, опір потоку рідини, багатокомпонентна дифузія, довжина розвитку потоку, швидкість потоку тощо [47]. Традиційно, в гідродинаміці застосовують критерії подібності у вигляді безрозмірних характеристичних чисел, які розраховуються з параметрів і характеристик рідини чи багатофазної суміші.

Для мікропотоківих систем важливими є такі критерії, як [48, 49]: число Рейнольдса (Re), число Кнудсена (Kn), число Пекле (Pe), капілярне число (Ca), число Бонда (Bo). А основними критеріями подібності в процесах теплопередачі між рідиною (газом) і обтічним тілом є число Прандтля (Pr), число Нуссельта (Nu), а також число Стентона (St). Інші характеристичні числа, напр. Грасгофа (Gr) та Релея (Ra) практично не застосовують, оскільки вони характеризують природньо-конвективні потоки, якими нехтують в умовах мікроканалів. Найбільш вживані характеристичні числа подано в таблиці.

Табл. 1.2.

Характеристичні числа для мікропотоків в РМСТ.

Параметр	Характеристика	Вираз	Одиниця
Динамічна в'язкість, (абсолютна / Ньютонівська)	вимірює внутрішній молекулярний опір потоку або зміщенню шарів рідини під впливом прикладеної сили	$\tau = \mu \cdot \frac{\gamma}{h}$	[Н с/м ²], [кг/м с]
Кінематична в'язкість	відношення динамічної в'язкості до густини рідини	$\nu = \frac{\mu}{\rho}$	[м ² /с]
Число Маха	відношення швидкості частинки до швидкості звуку в цьому середовищі	$M = \frac{c}{c_s}$	-
Число Рейнольдса	відношення адвекційних інерційних сил до дисипативних сил в'язкості; характеризує турбулентність потоку	$Re = \frac{\rho u L}{\mu} = \frac{u L}{\nu}$	-
Число Пекле	відношення конвективного потоку до дифузійного	$Pe = \frac{u L}{D}$	-
Капілярне число	характеризує відношення сил в'язкості до сил натягу на межі розділу фаз	$Ca = \frac{\mu u}{\gamma}$	-
Число Вебера	характеризує відношення інерційних сил до сил натягу на межі розділу фаз	$We = \frac{\rho u^2 L}{\gamma}$	-
Число Бонда	характеризує відношення сили тяжіння до сили натягу на межі розділу фаз	$Bo = \frac{\rho g L^2}{\gamma}$	-
Число Кнудсена	відношення довжини вільного пробігу молекул до характерного розміру (діаметр мікроканалу, перешкоди, рухомої частинки тощо)	$Kn = \frac{\lambda}{L}$	-

де: μ - коефіцієнт динамічної в'язкості рідини (суміші); τ - напруження зміщення; h - відстань між шарами; γ - швидкість зміщення одного шару відносно до іншого; ν - коефіцієнт кінематичної в'язкості; ρ - густина рідини (суміші); c - швидкість руху частинки в рідині; c_s - швидкість звуку в рідинному середовищі; u - характерна макроскопічна швидкість потоку; L - характерний геометричний розмір каналу (напр., гідравлічний діаметр, який визначають через ширину b_k та

висоту h_k каналу як $L = \frac{4(b_k \cdot h_k)}{2(b_k + h_k)}$); λ - середня довжина вільного пробігу

молекул; D - коефіцієнт дифузії.

Число Рейнольдса (Re) - це співвідношення між силою інерції і силою в'язкості. Його можна використовувати для визначення домінуючої сили в потоці (сили інерції чи сили в'язкості). В залежності від числа Рейнольдса, потік рідини можна класифікувати як турбулентний чи ламінарний. Якщо число Рейнольдса мале, тоді в'язка взаємодія між рідиною і стінкою є набагато сильнішою, а, отже, немає турбулентності або вихорів. Якщо частинки (клітини), розсіяні по рідині, на них буде діяти як сила в'язкості, так і сила інерції, що вносить зміни до визначення числа Рейнольдса:

$$Re_p = Re \frac{D_p^2}{L^2} = \frac{\nu D_p^2}{L\mu}, \quad (1.2)$$

де Re_p - число Рейнольдса для частинок; Re - число Рейнольдса для потоку; D_p - діаметр частинок.

В типових РМСТ, у зв'язку з малими розмірами мікроканалів ($\sim 10^{-6}$ м), та повільним переміщенням рідинної суміші потік завжди є ламінарним.

Число Пекле. За рахунок ламінарного характеру мікропотoku, змішування компонентів рідинної суміші може відбуватися лише завдяки дифузії. Число Пекле встановлює зв'язок між середньою швидкістю потоку рідини, шириною каналу та коефіцієнтом дифузії частинок:

$$Pe = \frac{v_0 L}{D_p} \cong \frac{z}{L}, \quad (1.3)$$

де v_0 - середня швидкість руху рідини; L - гідравлічний діаметр мікроканалу; D_p - коефіцієнт дифузії частинок.

Число Кнудсена - це відношення середньої довжини вільного пробігу молекул до характерного розміру течії:

$$Kn = \frac{\lambda}{L} = \frac{k_B T}{\sqrt{2\pi\sigma^2} pL}, \quad (1.4)$$

де λ - середня довжина вільного пробігу молекул; L -характерний розмір каналу або об'єкту (напр., довжина обтічного тіла, діаметр трубопроводу, діаметр

вільного струменя), k_B - стала Больцмана, p - тиск, T - температура, σ - поперечний розмір частинки.

В динаміці розрідженого газу λ стає великою в порівнянні з розміром системи ($Kn \rightarrow 1$). В умовах рідинних мікропотоків число Кнудсена є великим не завдяки великій довжині вільного пробігу, а завдяки малому розміру каналу. Залежно від значення числа Кнудсена, отримуємо такі режими потоку:

- неперервний потік : $Kn < 0.01$
- ковзаючий потік: $0.1 > Kn > 0.01$
- перехідний потік : $10 > Kn > 0.1$
- молекулярний потік : $Kn > 10$

При малих значеннях числа Кнудсена ($Kn \ll 1$) газ поводить себе як неперервне середовище. В інтервалі значень $0,01 < Kn < 0,1$ потік також можна моделювати за допомогою неперервних рівнянь, однак в граничні умови на твердій поверхні слід вводити поправку на так звані ефекти «ковзання» і «стрибки температури». При дуже великих значеннях числа Кнудсена ($Kn > 10$) прикордонний шар біля поверхні каналу не утворюється, тому отримуємо режим "вільно молекулярної течії". Тертя і теплообмін на поверхні твердого тіла розраховуються з умови одноразового зіткнення молекул з поверхнею. Перехідна область між режимом ковзання і вільно-молекулярним режимом залишається досі мало вивченою, оскільки доводиться враховувати як зіткнення молекул між собою, так і неодноразові їх зіткнення з твердим тілом, а це створює великі обчислювальні труднощі для існуючих моделей потоку.

Число Бонда використовують для опису багатофазних рідинних сумішей. Воно показує важливість міжфазних сил з врахуванням сили тяжіння:

$$Bo = (\Delta\rho)gL^2\sigma^{-1}, \quad (1.5)$$

де $\Delta\rho$ - різниця густин між двома незмішуваними компонентами (газ-рідина або рідина-рідина); L - характерний розмір каналу (гідрравлічний діаметр), який в даному випадку можна оцінити, як:

$$L = 4S / P', \quad (1.6)$$

де S - площа поперечного перерізу каналу; P' - периметр змочення.

Число Вебера. Для прогнозування поведінки багатофазних потоків в мікроканалах і формулювання рекомендацій щодо застосування відповідних математичних моделей, використовують капілярне число та число Вебера.

Для характеристики співвідношення в'язких і поверхневих сил:

$$\text{капілярне число} \quad Ca = \frac{\mu U}{\sigma} \frac{\mu}{\mu_d}, \quad (1.7)$$

а для оцінки відношення в'язкостей компонентів багатофазної суміші:

$$\text{число Вебера} \quad We = \frac{\rho U^2 d_h}{\sigma}, \quad (1.8)$$

де μ , μ_d - в'язкість неперервної та дисперсної фаз, відповідно; σ - коефіцієнт поверхневого натягу; U - швидкість потоку рідинної суміші.

Низькі значення капілярного числа вказують на домінування міжфазних сил та формування крапельного потоку. І навпаки, високі капілярні числа вказують на значні сили в'язкості, які мають тенденцію подовжувати фазові границі, що призводить до стратифікованого (шаруватого) потоку.

Для однофазних потоків при незмінних швидкості U та характерному гідравлічному діаметрі d_h , число Рейнольдса ($Re = We/Ca$) є постійним, а потік є сталим. Однак, у випадку багатофазних потоків, зміна компонентів суміші приводить до зміни в'язкості і може призвести до зміни характеру потоку.

1.9. Основні рідинні ефекти для мікропотоків

Напруження зсуву та в'язкість. Біохімічні рідинні суміші - це скупчення різних молекул та частинок. Якщо вважати, що розмір частинок значно менший за розміри каналу, а в каналі прикладено достатній тиск, необхідний для подолання в'язкості та переміщення рідини через канал, тоді напруження зсуву τ [50, 51]:

$$\tau = \eta \frac{dU(y)}{dy}, \quad (1.9)$$

де η - динамічна в'язкість рідинної суміші, $U(y)$ - швидкість потоку на відстані y від поверхні (стінок) мікроканалу.

Ламінарний потік Стокса. Потоки в мікро- і наноканалах характеризуються малими числами Рейнольдса, тобто вони є ламінарними. У такому потоці швидкість частинок в рідині не є випадковою функцією часу. Частинки рідини рухаються вздовж гладких ліній в шарах, не змішуючись. Якщо ($Re \ll 1$), ламінарний потік можна класифікувати як потік Стокса у зв'язку з високим впливом ефектів в'язкості.

Навіть, якщо керовані потоки будуть досягати швидкості рідини до 1 м/с, (в крайніх випадках) і швидкість зсуву досягатиме 10^6 с^{-1} , то типові значення числа Re , як і раніше, будуть значно менші від одиниці через мікронні розміри каналів. Таким чином, в мікропотоківих системах неможливо увійти в неламінарний режим. Тому, гідродинаміку нестискуваних Ньютонівських рідин можна описувати формулою Стокса [52]:

$$\mu \cdot \Delta \vec{u} = -\rho \vec{F}_{ext} + \vec{\nabla} p \quad (1.10)$$

де u - локальна швидкість рідини, F_{ext} - зовнішня об'ємна сила, p - локальний тиск, μ - динамічна в'язкість рідини. Для мікросистем з таким режимом рух рідини в мікроканалі визначають два основні чинники - властивості поверхні мікроканалу і гідродинамічні взаємодії в рідині.

Молекулярна дифузія. Дифузія являє собою хаотичний рух молекул (або мікрочастинок) з області з високою концентрацією в область низької концентрації. У мікроканалах дифузія є домінуючим механізмом переносу частинок на малі відстані [53]. Перший закон Фіка використовується для зв'язування дифузійного потоку з концентрацією:

$$J = -D \frac{dc_j}{dx} \quad (1.11)$$

де J - дифузійний потік частинок, D - коефіцієнт дифузії, c_j - концентрація j -ї компоненти, x - відстань. З формули (1.1) можна виразити дифузійну відстань для одновимірної задачі дифузії:

$$d^2 = 2Dt \quad (1.12)$$

де d – середня дифузійна відстань, на яку переноситься частинка за час t .

Отже, в мікроканалі в ламінарному режимі дві сусідні рідини можуть змішуватись тільки завдяки дифузії, яка характеризується коефіцієнтом D , що обернено пропорційний до розміру частинок дифундуючої рідини, згідно формули Стокса-Ейнштейна [52]:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu\delta}, \quad (1.13)$$

де μ - в'язкість рідини, δ - радіус частинок, k_B - стала Больцмана, T - абсолютна температура.

Незважаючи на те, що ряд теоретичних коефіцієнтів дифузії представлені в літературі, існує багато специфічних речовин, для яких коефіцієнт слід визначати експериментально, напр. методом ядерного магнітного резонансу.

Ділянка формування потоку. При проектуванні мікропотоків фокусуємих компонентів РМСТ необхідно враховувати декілька факторів. Досягнення прецизійного контролю над мікропотокотом має важливе значення для проточних цитометрів. Ширина сфокусованого мікропотокоту повинна бути співмірною з розміром частинок (клітин) для їх точного оцінювання, сортування та підрахунку. Для гідродинамічного фокусування частинок, необхідно розрахувати довжину області формування потоку.

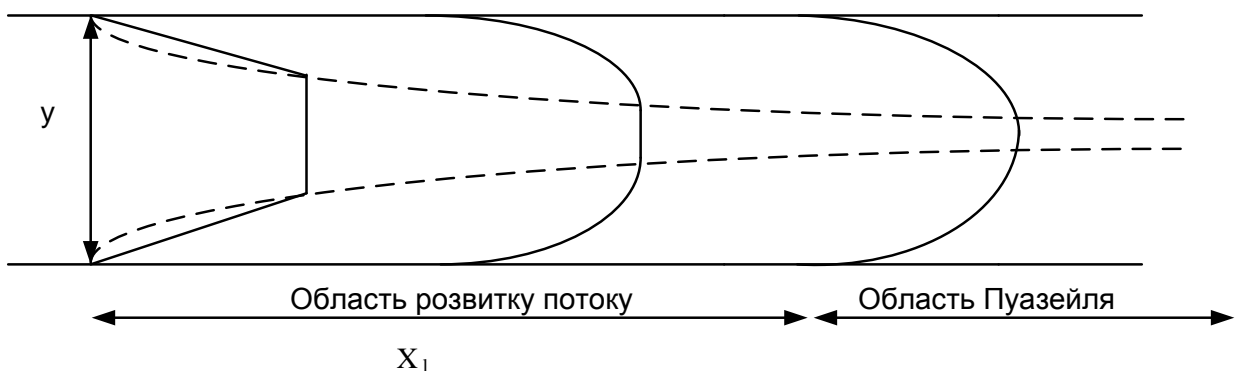


Рис. 1.17. Початкова область розвитку потоку.

Коли рідина входить в канал, її можна розбити на дві області: область

розвитку потоку і область повністю сформованого потоку [54, 55]. Якщо діаметр (ширину) каналу позначити як y , а довжину області формування потоку як x_l , тоді для оцінки довжини області формування потоку можна використати таку емпіричну залежність [56]:

$$\frac{x_l}{y} = 0.04 \cdot Re. \quad (1.14)$$

Застосовуючи цю формулу до потоку рідини з числом Рейнольдса $Re = 1$ для каналу з поперечним розміром від 1 до 100 мкм, отримаємо довжину області формування потоку рівну 4..5 мкм.

Опір потоку. Об'ємну витрату рідини, що проходить через мікроканал, можна розраховувати за допомогою рівняння рідинного опору [57]:

$$Q = \frac{\Delta p}{R}, \quad (1.15)$$

де Δp - падіння тиску в каналі; R - опір каналу; Q - об'ємна витрата через канал. Для каналу з квадратним перерізом, опір можна визначити з рівняння [58]:

$$R = \frac{12\mu L}{wh^3} \left\{ 1 - \frac{h}{w} \left(\frac{192}{\pi^5} \sum_{n=1,2,3,5}^{\infty} \frac{1}{n^5} \tanh h \left(\frac{n\pi w}{2h} \right) \right) \right\} \quad (1.16)$$

Аналогічно можна сформулювати рівняння гідродинамічного опору для каналу круглого перерізу.

Поверхневий натяг. У рідинних середовищах з мікронними розмірами каналів сила поверхневого натягу домінує над іншими силами. Поверхневий натяг можна приблизно описати рівнянням [59]:

$$\sigma = \frac{E}{\delta^2} \quad (1.17)$$

де σ - поверхневий натяг, E - середня загальна енергія зв'язку молекул, δ - характерний діаметр молекули. Якщо S - загальна поверхня розділу фаз, а δ^2 - відповідно площа поверхні молекули, тоді загальну енергію поверхні розділу фаз E можна записати як:

$$E = \sigma \cdot S. \quad (1.18)$$

Всі описані вище властивості роблять мікропотоківі пристрої ідеальною платформою для проточної цитометрії. Однак, для практичного використання необхідно детальне дослідження і розроблення моделі рідинних потоків в мікроканалах, моделі поведінки біоклітин, біоматеріалів тощо.

1.10. Технології та матеріали для виготовлення рідинних мікросистем

Мікропотоківі системи складаються з базових компонентів для відбору рідинних проб, контролю, моніторингу, транспортування, змішування, реакції, інкубації та аналізу. Для побудови мікропотоківих систем (або Лаб-чипів), ці компоненти необхідно функціонально інтегрувати на мікропотоківій платформі з використанням відповідних методів і технологій виготовлення.

Класичні РМСТ складаються з 2-х базових деталей: підкладки, в якій сформовано мережу мікроканалів, та кришки для герметизації каналів, яку монтують на клейовий композит. Кришку, зазвичай, роблять прозорою - зі скла або пластику, а для підкладки використовуються найрізноманітніші матеріали.

У даний час, у вигляді підкладки для мікропотоківих пристроїв використовуються 3 основні матеріали: скло, полімери, кремній. Кремній є одним з найпопулярніших матеріалів в мікроелектроніці, його обробка є добре освоєна і широко використовується протягом десятиліть. Основною перевагою кремнію є високі механічні властивості, висока хімічна стійкість, добре відлагоджена технологія, а також можливість інтеграції в мікропотоківий чіп н/п схем в якості систем керування. Останнім часом найперспективнішим із доступних матеріалів для Лаб-чипів стали полімерні матеріали. Вони відрізняються від скла високою технологічністю і низькою вартістю. Загальний огляд основних матеріалів і процесів, що застосовуються при виготовленні РМСТ, представлено на рисунку й в таблиці.

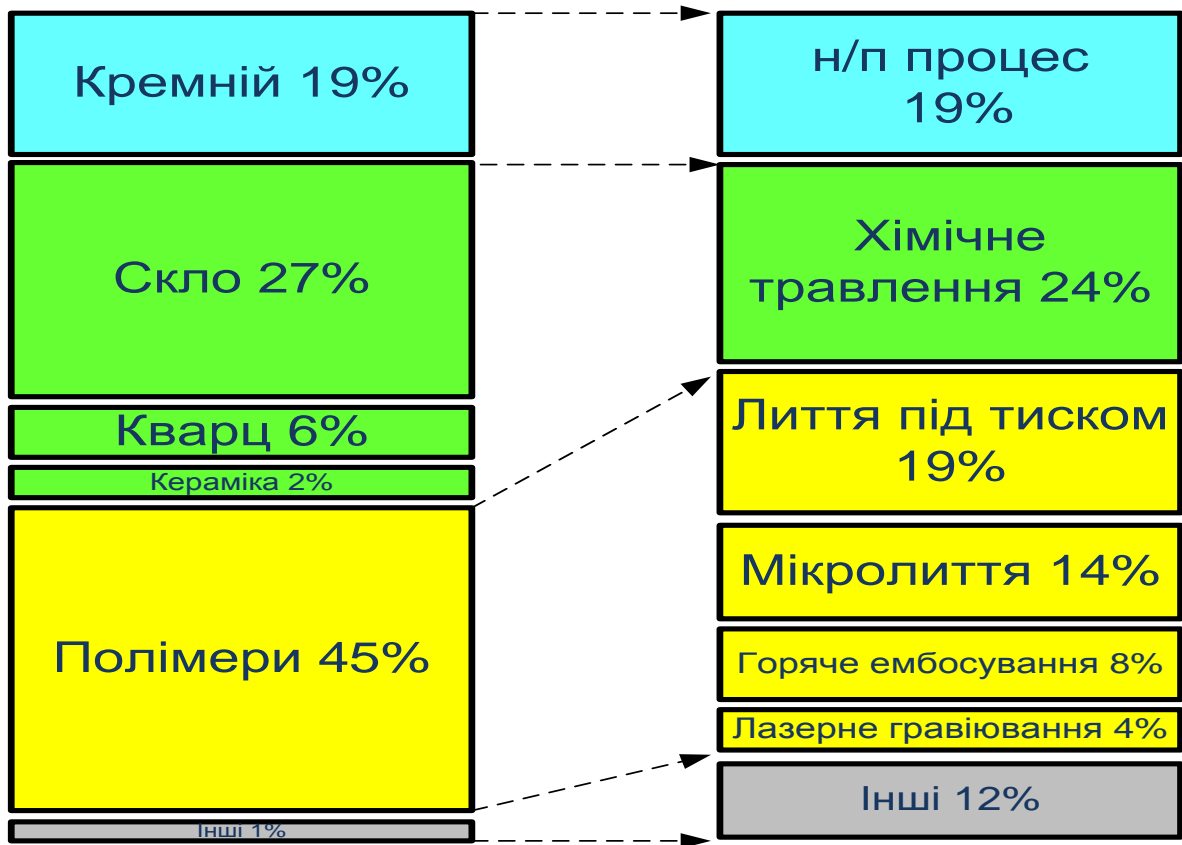


Рис. 1.18. Типові матеріали і процеси у виробництві РМСТ.

Короткий огляд матеріалів для виготовлення РМСТ та характеристики такого вибору проаналізовано та представлено в таблиці на основі [60, 61, 62].

Табл. 1.3.

Матеріали для виготовлення РМСТ.

<u>Матеріал</u>	<u>Характеристика</u>
кремній	Дуже висока інтеграція з мікроелектронною технологією
кераміка	Термічна і хімічна стійкість, але характеризується високою вартістю виготовлення і проблемою усадки після спікання
скло	Простота візуалізації, загальна стійкість до хімічних речовини, але несумісність з деякими сильними основами
пластик	Низька вартість і швидке виготовлення, але несумісність з органічними розчинниками, високою температурою і тиском
силікон	Сумісність з високою температурою і тиском, хороша можливість дизайну, але несумісність з сильними основами

нержавіюча сталь	Сумісність з високою температурою і тиском, але непрозорість і чутливість до агресивних рідин
тефлон	Інертність до хімічних речовин, виняткова стійкість до всіх розчинників, але мало використовується

В даний час полімери є найпоширенішими матеріалами, що використовуються для виготовлення РМСТ завдяки їх низькій вартості, а також універсальності та економічно ефективним технологіям обробки підкладок та формування мікроканалів. Найчастіше використовують такі полімери, як РММА і PDMS [63]. Хоча, в біомедичних системах через жорсткі вимоги до біологічної сумісності, а також у випадку формування наноканалів, полімери не можуть повністю замінити традиційні кремній і скло. Кремній є значно дорожчим матеріалом, ніж полімери і скло, але його привабливість пов'язана з потенційною можливістю глибокої інтеграції мікропотоківих компонентів РМСТ з іншими електронними компонентами, включно з давачами, детекторами, мікроактюаторами тощо.

1.11. Методи та засоби проектування рідинних мікросистем

Незважаючи на те, що технологія виготовлення РМСТ вийшла з МЕМС, які, в свою чергу, успадкували класичну технологію ІС, проектування РМСТ має власну специфіку, а саме: функції РМСТ залежать від складу і характеру мікропотоків [64]. Це призвело до того, що навіть сучасні методології проектування РМСТ базуються на великій кількості ручних операцій. Це є серйозним бар'єром на шляху нарощування складності конструкції та розширення меж застосування мікропотоківих пристроїв. Так, конфігурацію лаб-чипів зазвичай розробляють в середовищі AutoCAD, з ручним контролем розміщення компонентів, ручною організацією логіки подачі та керування мікропотоківими тощо. Далі графічний файл проекту передається в програму моделювання (типу LabView, Comsol, Ansys чи ін.) для аналізу та верифікації

розробленої конструкції. Таким є типовий маршрут «ручного» проектування. Він незручний, погано масштабується, дуже чутливий до навіть незначних змін конструкції (напр., додавання декількох клапанів тягне за собою переробку усього проекту і проходження заново усього маршруту проектування). Таким чином, зростання складності мікропотоккових пристроїв викликає невідкладну необхідність вдосконалення методології та інструментів автоматизованого проектування.

1.11.1. Сучасний стан автоматизованого проектування рідинних мікросистем

Характерна відмінність між MEMS та PMST переміщення рідини, яка, з одного боку залежить від геометричних розмірів мікроканалів і прикладених параметрів, а з іншого - визначає фізичні та біохімічні процеси в PMST. Саме це обмежує застосування класичних електронних та електромеханічних САПР для проектування мікропотоккових пристроїв [65]. В мікропотоккових пристроях розташування компонентів є дуже обмеженим через високу вартість додаткових шарів керування. Зокрема, типовий мікропотокковий лаб-чіп, як правило, має тільки один шар для організації керування потоками. З цієї причини більшість мікропотоккових пристроїв є однорівневими, а методи розроблені для багаторівневої комутації мають бути адаптовані до задач мікропотоків. Через високу коштовність і складність інтеграції позачіпових елементів PMST, їх кількість намагаються звести до мінімуму.

Оскільки, дотепер складні мікропотоккові лаб-чіпи керуються, в основному, вручну, при проектуванні їх конструктивних вимог формулюють додаткові інтерфейсні та естетичні обмеження. Завдяки тому, що мікропотоккові лаб-чіпи не потребують складного технологічного обладнання і їх досить легко виготовляти, конструкція цих пристроїв дуже часто змінюється і вдосконалюється. Це різко контрастує з MEMS та електронними ІС, які

модифікуються дуже рідко. Тому, для проектування РМСТ необхідно мати абстрактні проектні елементи з гнучкими інтерфейсами, а також відповідні алгоритми, які швидко працюють в режимі реального часу.

Часто біохімічні РМСТ містять зв'язані повторювані блоки з комплексними мультифізичними процесами (напр., електростатику, мікропотік, перенесення біоречовин, передача тепла), в яких відбувається зміна фазового середовища (напр., проточне перемішування компонентів потоку, біохімічні реакції та перехідні процеси розділення компонентів). Прикладом таких мікропотоківих систем є імуноаналізатор [66]. Він складається з шести незалежних блоків, в яких відбуваються операції змішування, хімічної реакції, ін'єкції та поділу, а також чотирьох блоків керування, Рис. 1.19.

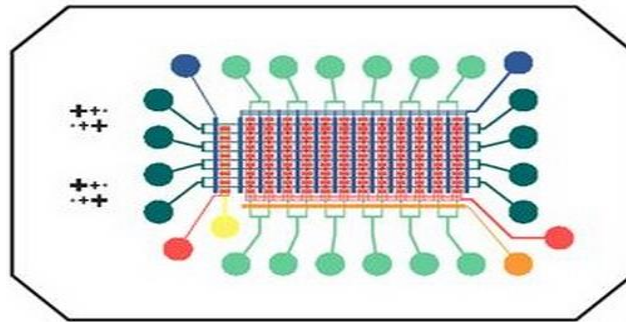


Рис. 1.19. Мультиплексування мікропотоківих імуноаналізатора.

Всі блоки цієї РМСТ працюють синхронно і паралельно. Чисельний аналіз мікропотоків для таких чіпів є дуже складним. Тому, враховуючи, що існуючі системи автоматизованого проектування РМСТ не завжди ефективні для аналізу навіть невеликих конструкцій, їх застосування для таких інтегрованих біочіпів взагалі є неможливим.

Вцілому, методологія проектування складних об'єктів і систем є добре опрацьованою, а більшість засобів проектування використовують блочно-ієрархічний підхід до проектування [67, 68]. Згідно цього підходу, складна РМСТ функціонально і геометрично розкладається в набір повторно уживаних елементів - як і класичні ІС чи МЕМС. Блочно-ієрархічний підхід забезпечує зменшення складності системи, оскільки дає змогу окремо аналізувати кожний з

компонентів системи. Такий підхід вимагає встановлення тісних зв'язків між суміжними елементами з метою передачі параметрів на моделювання. Для РМСТ таку передачу можна забезпечити шляхом визначення контрольних електричних та рідинних параметрів для кожного компонента, через які можуть передаватись дані про стан середовища. На макрорівні для цього можна застосовувати закони Кірхгофа та теорію проходження сигналів для розрахунку гідравлічних параметрів в усій мережі каналів [69].

1.11.2. Засоби автоматизованого проектування РМСТ

Внаслідок специфічних відмінностей мікропотокових компонентів від електромеханічних, більшість існуючих САПР MEMS не можуть безпосередньо використовуватися для проектування мікропотокових лаб-чипів. Виділяють три типи програмних засобів для аналізу й проектування РМСТ:

- Комерційні пакети гідродинамічного аналізу CFD, в яких модифіковано модулі для моделювання мікропотокових ефектів і компонентів РМСТ – CFD-ACE+, Flow-3D [70, 71].
- Комерційні пакети по проектуванню/моделюванню MEMS, в які вбудовано модулі для моделювання мікропотокових рідинних компонентів – Coventor, InteliSuite, COMSOL, Ansys-Fluent [72, 73, 74, 75].
- Спеціалізовані дослідницькі пакети, як правило - корпоративні або університетські, які створено безпосередньо для проектування одного або декількох типів РМСТ.

Кожен тип має свої переваги і недоліки. Найефективнішим є застосування спеціалізованих програмних засобів, які орієнтовані на проектування саме мікропотокових рідинних пристроїв. І хоча такі програми на сьогодні вже використовуються, однак їх базова методологія висхідного проектування не відповідає сучасним вимогам щодо постійного розширення функцій і конструкцій лаб-чипів. Засоби низхідного проектування рідинних MEMS на

системному рівні найкраще розвинені в промислових пакетах, оскільки вони базуються на проектуванні ІС, які традиційно є низхідними. Промислові САПР включають мікропотокові імітаційні моделі для низхідного проектування на системному рівні. Однак, такі системи є універсальними і не можуть поки що задовільнити всі запити проектувальників щодо якісних фізичних моделей для компонентного рівня. Комерційні інструменти не мають достатньо широкого набору моделей компонентів, бажаних до використання проектувальниками замовних мікропотокових лаб-чипів.

Отже, деякі сучасні САПР надають інтегроване середовище, до якого підключено спеціалізований модуль для моделювання мікропотоків. Область застосування включає проточні Лаб-чипи, цифрові РМСТ, рідинні біосенсиори та інші пристрої. Модуль мікропотоків включає певний набір моделей для опису одно- і багатофазних потоків, ефектів масопереносу, хімічних реакцій та потоків в пористих середовищах. Окремі САПР містять теплові та електромагнітні модулі, які теоретично можуть бути об'єднані з мікропотоковим модулем і, таким чином, виконувати комплексне проектування мультифізичних РМСТ.

1.11.3. Недоліки існуючих систем проектування

Основними перепонами для успішного автоматизованого проектування РМСТ засобами сучасних САПР є :

1. Відсутність моделей, які б враховували різноманітні мультифізичні явища в РМСТ - напр., дисперсію мікропотуку, викликану електрофорезними поворотами при використанні електрокінетичних методів прокачування, вплив молекулярно-дифузійних процесів на змішування та перенесення компонентів потоку, вплив Джоулевого нагріву на масоперенос в електрокінетичних мікропотоках тощо. Відсутність таких моделей не дає змогу проектувальнику адекватно оцінити функціональну поведінку мікросистеми, що призводить до великої кількості похибок та тривалого циклу проектування [76, 77, 78].

2. Існує цілий ряд специфічних обмежень, пов'язаних саме з мікропотоками: деякі мікропотокові компоненти (напр. клапани, циркуляційні міксери тощо) потребують дискретизації робочої області з високою роздільною здатністю або спеціальних адаптивних сіток для точного відображення обмежувальних контурів; мікропотокові клапани можуть зв'язуватись один з одним, утворюючи, складну систему спільного підключення і керування; мікроканали, що використовуються для підключення клапанів, часто можуть бути діагональними. Ці та інші конструктивні особливості ускладнюють задачу вибору й адаптації математичних моделей компонентів [79, 80, 81].
3. Критична невідповідність між вимогами, потребами та можливостями обчислювальних ресурсів (процесорний час, пам'ять, кваліфікація тощо), які витрачаються на моделювання окремих мікропотокових задач наявними чисельними процедурами. Традиційні чисельні методи розв'язку 3D нестационарної задачі тепломасопереносу може вимагати декількох годин процесорного часу. Така обчислювальна вартість є непомірно високою для реального проектування РМСТ і стає перешкодою для практичного застосування автоматизованих систем [82, 83, 84].

1.11.4. Вимоги до засобів автоматизованого проектування спеціалізованих РМСТ

Проектування РМСТ, як і будь-якого складного об'єкта, носить ітераційний характер. У кожній ітерації, проектувальник хоче оцінити якість проміжного проектного рішення з точки зору якості, ефективності, надійності тощо. На основі проведеного вище аналізу, можна сформулювати вимоги до САПР РМСТ:

1. *Наявність різних моделей мікропотоку.* Моделі мікропотоків повинні описувати однофазні одно- і багатокомпонентні потоки, багатофазні багатокомпонентні потоки, а також молекулярні потоки в пористих середовищах. Для багатофазних потоків повинні бути розроблені різні моделі

потоків.

2. *Наявність моделей усіх ефектів потоку рідинної суміші в мікроканалах.* Мікропотоки можуть включати декілька ефектів одночасно, напр., таких як електрофорез, магнітофорез, діелектрофорез, електроосмос, електрозмочування, молекулярну дифузію, хімічну кінетику, тощо.
3. *Можливість конструювання складних систем.* Сучасні РМСТ можуть включати широку мережу каналів з мульти-функціональністю (напр., розділення, змішування і реакція) і формувати масиви таких структур на одному лаб-чипі.
4. *Можливість обробки фізичних явищ з різних дисциплін.* Різні фізичні явища з декількох доменів можуть співіснувати і взаємодіяти навіть в одному мікроканалі. Напр., рідинний мікропотік може формуватись за допомогою електричного струму і конвективної складової, в ньому можуть рухатись біооб'єкти та проходити біохімічні реакції.
5. *Можливість обробки локальних неідеальних ефектів переносу.* Сучасні засоби моделювання мікропотоків обмежені одною вибраною моделлю. Однак, процеси в реальних мікропотоках можуть включати в себе різноманітні локальні ефекти. Тому, моделі повинні мати змогу описувати неідеальні транспортні явища, такі як групове зміщення напрямку потоку, або нерівномірність концентрації компонентів потоку.
6. *Швидка оцінка якості прийняття рішення.* Оскільки процес проектування - це ітераційний процес, бажано, щоб системи автоматизованого проектування мали моделі для швидкого оцінювання проміжних проектних рішень, що значно прискорить весь процес проектування.
7. *Достатня точність моделювання.* В інтерактивному автоматизованому проектуванні, оцінку ефективності зроблених змін в конструкції пристрою (топології, розмірах) здійснюють на основі результатів аналізу. Тому точність і швидкість моделювання мають важливе значення.
8. *Повторне використання проектних рішень.* Проектування зазвичай охоплює

розроблення мережі мікроканалів, встановлення геометрії каналів, вибір матеріалу та експлуатаційних параметрів. Таким чином, важливе значення отримують параметричні моделі компонентів рідинних мікросистем, які повинні зберігатись та повторно використовуватись в різних проектах.

Отже, на сьогодні існує досить велика кількість комерційних САПР, що містить широкий ряд моделей MEMS-компонентів та орієнтованих на поверхневу полікремнієву MEMS технологію. Також, існує багато інструментів для низькорівневого моделювання MEMS структур, що дає змогу проводити 3D/2D моделювання, віртуальне прототипування та відповідний електромеханічний аналіз окремого MEMS пристрою. Комерційні САПР більш високого рівня дають змогу отримати абстрактні моделі та здійснити проектування пристрою на системному рівні. Однак, ситуація з автоматизацією проектування РМСТ є складнішою: інструментів для проектування мікрорідинних систем значно менше, ніж для класичних MEMS.

Проектування кремнієвих РМСТ є достатньо проробленим за рахунок того, що ці пристрої базуються на вже усталеній MEMS технології. Інша ситуація складається з проектуванням скляних та полімерних пристроїв. Спеціалізовані програмні засоби для таких РМСТ ще не розроблені. Це пов'язано як з новизною і бурхливим розвитком різноманітних технологій, так і з тим, що фізико-хімічні ефекти в РМСТ є набагато різноманітніші. Така ситуація обумовила широке використання висхідної стратегії проектування, коли поведінку базових компонентів мікропотоків РМСТ моделюють за допомогою стандартних пакетів типу COMSOL, ANSYS. Тому, запровадження системного рівня проектування та використання прогресивної методології проектування для РМСТ є надзвичайно важливою та актуальною проблемою, рішення якої дозволить підвищити рівень автоматизації та якість проектування.

Проведений аналіз показав, що розвиток і застосування РМСТ буде прискорюватись, а мікропотоківі пристрої ставатимуть складнішими з більшою різноманітністю базових компонентів. Проектування РМСТ відрізняється від

MEMS та ІС наявністю рідинних потоків зі складними рідинними ефектами. Тому, автоматизоване проектування РМСТ вимагає наявності сучасної методології мультимасштабного проектування, ефективних моделей та програмних засобів аналізу поведінки рідинних сумішей в мікроканалах, які можна інтегрувати в сучасні САПР. Використання цих складових дасть змогу, аналогічно до проектування ІС та MEMS, підвищити рівень автоматизації процесу проектування та ефективність проектування РМСТ в цілому.

Розділ 2. Розроблення методології мультимасштабного проектування рідинних МСТ

Зазвичай, процес проектування будь-якої складної системи має ієрархічну структуру, яка відображає структуру самого об'єкту проектування [85]. Кожен фрагмент цього процесу, відповідає вершині певного рівня технічної системи. Декомпозиція загальної задачі проектування може бути виконана різними способами, проте зазвичай завдання групують по ієрархічних рівнях і аспектах.

Всередині РМСТ відбуваються складні фізичні, хімічні та біологічні процеси, тому проектування нових надійних пристроїв вимагає розроблення нових методик, які б враховували взаємодію між просторовими та часовими ефектами на усіх ієрархічних рівнях [86]. Поєднання класичних рідинних явищ тепломасопереносу з молекулярними взаємодіями на границях розділення фаз є ключовим питанням у проектуванні різноманітних РМСТ. Поведінка рідини, або багатофазної суміші на мікрорівні перестає бути неперервною і проявляє дискретну (молекулярну) природу [87, 88]. Все це разом створює аномальні і часто нелінійні мікропотоківі ефекти, які перешкоджають адекватному опису процесів тепломасопереносу в багатокомпонентних багатофазних РМСТ. Саме для подолання цих перешкод для автоматизованого проектування РМСТ в даному розділі буде розроблено мультимасштабну методологію проектування.

2.1. Принципи і підходи до проектування рідинних мікросистем

При розробленні методології автоматизованого мультимасштабного проектування РМСТ будемо спиратись на базові принципи, які використовують при проектуванні складних об'єктів і систем [89, 90]:

- декомпозиції - формулює розбиття складної задачі на більш прості, доступні для розуміння проектувальника. Розбиття може бути проведено за кількісними ознаками (по числу компонентів РМСТ) або згідно деталізації опису параметрів мікросистеми (модулі, блоки).

- ієрархічності - передбачає розбиття складної РМСТ на простіші складові згідно структурних ієрархічних рівнів.
- ітераційності - спрямований на послідовне наближення результатів проектування до заданих вимог на кожному етапі проектування.
- уніфікації - дає змогу мінімізувати різноманіття проектних блоків для компонування складних РМСТ та автоматизувати процес їх структурного синтезу.

Дані принципи лежать в основі трьох загальних підходів до проектування мікросистем: неструктурованого, структурованого і блочно-ієрархічного [91]:

1. *Неструктурований підхід* полягає у відсутності будь-якої спеціальної методології проектування і може застосовуватись для проектування лише найпростіших варіантів РМСТ. Його також застосовують при проектуванні взаємодії електронних схем та мікромеханічних компонентів в МСТ.
2. *Структурований підхід* полягає в поєднанні різних областей - мікромеханіки, фізики, хімії та електроніки, в єдиний маршрут проектування з фокусуванням на ядро (призначення) пристрою. Для мікроелектроніки таким ядром є електрична принципова схема, для МЕМС - кінематична схема. Такий структурований підхід до проектування добре зарекомендував себе при проектуванні МЕМС. Однак, для РМСТ таке еквівалентне ядро не завжди існує. В деяких дослідженнях пропонують використати принцип гідроелектричної аналогії і створити принципову гідравлічну схему РМСТ [92, 93]. На рівні мікро- і нанорідинних біохімічних систем вступають в дію складні біологічні механізми (напр. хімічна кінетика, біокаталіз, біо-дифузія тощо), які суттєво змінюють характер процесів в каналах. Тому, використання цього принципу не призводить до спрощення процесу проектування РМСТ, а вносить додаткові складнощі.
3. *Блочно-ієрархічний підхід* є універсальним класичним підходом до проектування складних систем, що базується на системному аналізі об'єкта проектування [94]. Стосовно мікросистем, класичний блочно-ієрархічний

підхід має цілий ряд недоліків, зокрема - орієнтація на сам процес проектування. В ньому не враховуються ні задачі автоматизації проектування, ні засоби проектування мікросистем [95]. Це в повній мірі стосується і РМСТ. Тим не менше, блочно-ієрархічний підхід традиційно лежить в основі низхідної та висхідної методології проектування МЕМС.

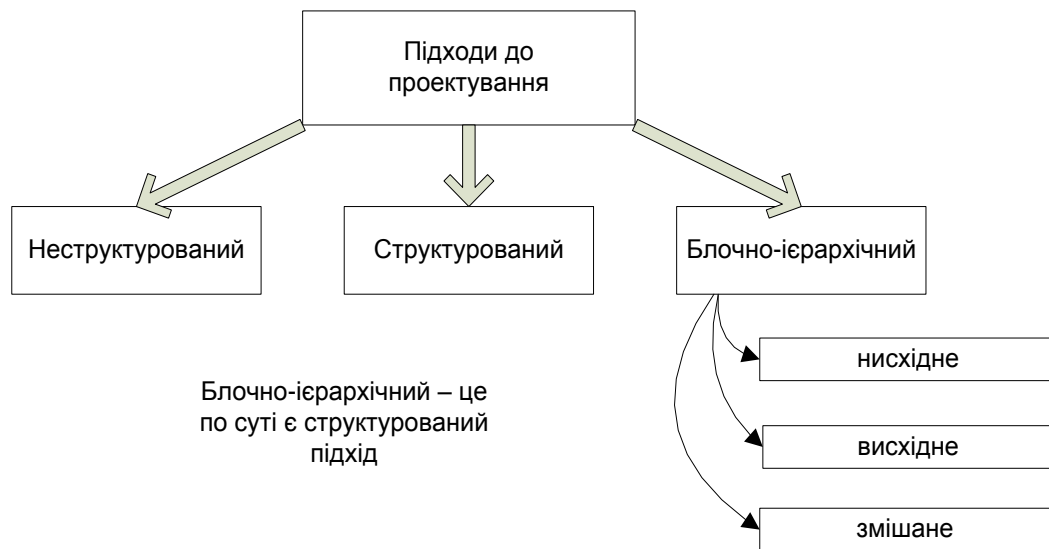


Рис. 2.1. Класифікація підходів до проектування РМСТ.

Залежно від послідовності розгляду ієрархічних рівнів, може застосовуватись низхідне, висхідне і змішане проектування [69]. Традиційно, в автоматизованому проектуванні складних об'єктів використовують низхідне проектування («зверху - вниз»). Однак, а для деяких об'єктів проектування краще застосувати висхідне (або композиційне) проектування («знизу - вгору»). Так, висхідне проектування доцільно застосовувати на рівнях, де передбачається використання типових проектних рішень. Тому, функціональне проектування складних об'єктів найчастіше є низхідним, а конструкторське - висхідним.

2.2. Специфіка проектування РМСТ

Проектування РМСТ є відносно молодою областю знань в порівнянні з історією проектування МЕМС та ІС. Хоча останнім часом інструментальні засоби для проектування МЕМС досягнули високого рівня розвитку [96, 97, 98],

інструменти для автоматизації проектування РМСТ все ще формуються. Через специфічні відмінності РМСТ і МЕМС, існуючі САПР МЕМС не можуть бути безпосередньо використані для проектування мікропотоків пристроїв. Окремі інструментальні засоби автоматизації були запропоновані для проектування Лаб-чипів на основі ДНК-масивів, однак сьогодні існують цілі класи пристроїв, які є складнішими і універсальнішими, ніж ДНК масиви [99].

Крім типових Лаб-чипів, біохімічні й діагностичні РМСТ працюють з багатокомпонентними і багатофазними потоками. Такі незмішувані рідинні суміші можуть з'являтися через специфічні біохімічні реакції, або завдяки наявності компонентів із різними фізичними станами: газ-рідина, тверде тіло-рідина або газ-тверде тіло-рідина. Коли такі багатофазні суміші формуються в мікроканалах РМСТ, модель потоку може змінюватись між неперервною течією та крапельним потоком, в залежності від фізико-хімічних властивостей рідин, крапельних компонентів, матеріалу поверхонь і геометрії мікроканалу, фізичних умов в мікропотоці тощо [100, 101].

Тому, додатково до основних проблем, пов'язаних з необхідністю врахування зв'язаного тепломасопереносу, при проектуванні РМСТ виникають задачі хімічної та біологічної інженерії - розділення, каталіз, термодинаміка, життєзабезпечення та біорозвиток. Моделювання таких рідин в мікроканалах є набагато складнішим, ніж в необмеженій або однофазній системі. На рис. 2.2 сформовано структуру мікрорідинного розділювача, яка відображає типову структуру РМСТ, до складу якої можуть входити такі компоненти:

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Мікрокамера/мікрореактор. | 7. Мікроперемикачі. |
| 2. Мікрозмішувачі. | 8. Мікрорезервуари. |
| 3. Мікророзділювачі. | 9. Мікроклапани. |
| 4. Мікропомпи. | 10. Мікромембрани/мікрофільтри. |
| 5. Мікропастки. | 11. Мікроінтерфейси/вводу-виводу. |
| 6. Мікроканали. | 12. Мікродавачі, тощо. |

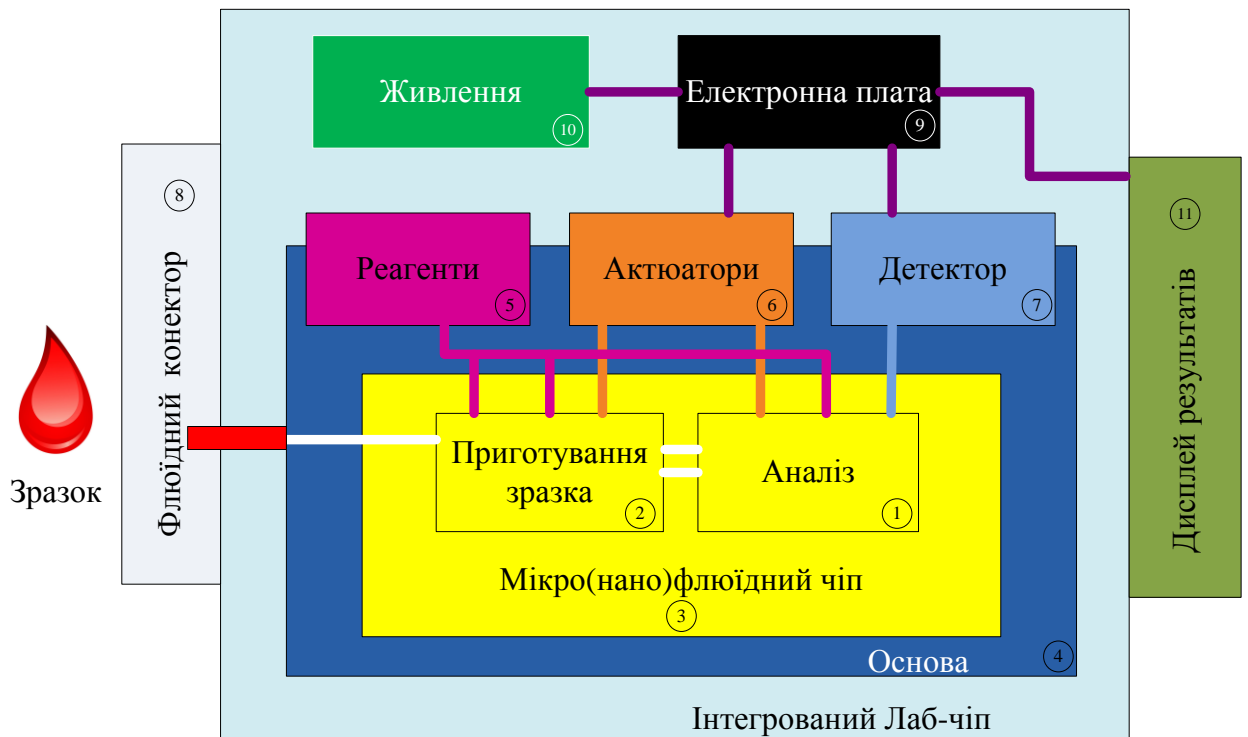


Рис. 2.2. Типова структура інтегрованої РМСТ.

Контролювання складних рідинних біологічних потоків в компонентах РМСТ завжди викликає чимало проблем, оскільки кожен новий пристрій має унікальний дизайн і власну специфіку мікропотоків. Будь-які зміни в мікроканалах і компонентах відразу впливають на траєкторію потоку рідини, а також на розподіл компонентів рідинної суміші, що змінює постачання хімічного і біологічного матеріалу. Вцілому, проходження рідини в мікроканалах може описуватися аналогічно до процесів переносу на макрорівні, але окремі мікроскопічні ефекти, як поверхневий натяг, в'язкість, електричні заряди значно сильніше впливають на поведінку і фізико-хімічну активність рідинної суміші (через відношення поверхні до об'єму).

Отже, особливістю РМСТ порівняно з традиційними МЕМС є те, що в мікропотоків в мікроканалах системи відбуваються складні масообмінні, фізико-хімічні та біохімічні процеси. Для РМСТ характерно те, що:

- склад і структура рідинного мікропотоків повністю визначає всі фізико-хімічні процеси, що можуть відбуватися в мікропотоківому пристрої;
- структура рідинного мікропотоків, окрім зовнішніх параметрів, також

- визначається матеріалами, типом, розмірами і геометрією мікроканалів;
- розподіл теплового поля впливає як на фізико-хімічні процеси (швидкість реакції, швидкість дифузії), так і на сам характер мікропотуку;
 - мікропотуки в РМСТ можуть бути багатокомпонентними і багатофазними, і ці компоненти й фази можуть змінюватись під дією внутрішніх і зовнішніх чинників, як в об'ємі потоку, так і на поверхнях мікроканалу.

Наведені вище особливості РМСТ вказують на те, що для проектування пристрою загалом, кожен компонент повинен включати модель поведінки рідини та опис фізико-хімічних взаємодій її компонентів, оскільки саме це визначає загальну роботу всієї РМСТ [102].

2.3. Виділення рівнів та аспектів проектування РМСТ

Всі складні інженерні системи можуть, і як правило, розглядаються як ієрархічні системи, для яких можна провести декомпозицію на ієрархічні рівні. Традиційно, в САПР мікросистем розглядають ієрархічні рівні в масштабі простору. Так, декомпозиційний блочно-ієрархічний підхід до проектування РМСТ призводить до поділу об'єкта на ієрархічні рівні. На кожному ієрархічному рівні всі елементи групуються в окремі блоки згідно свого функціонального призначення. Склад рівнів в різних задачах проектування може бути різним, але зазвичай виділяють [103, 104]:

- системний рівень, на якому вирішують найбільш загальні завдання, результатами служать структурні схеми, діаграми потоків даних і т.п. (прикладом є структурні схеми біохімічних мікрофабрик);
- схемотехнічний рівень, на якому проектують елементарні схеми для опрацювання рідинних компонентів (аналог базових схем в електроніці);
- компонентний рівень, на якому проектують окремі пристрої (вузли); результатами є функціональні, електричні, гідравлічні, кінематичні та інші схеми й креслення загального вигляду;

- елементний рівень, на якому на основі тепломасообмінних процесів проектують окремі деталі та компоненти мікросистем. Це є найбільш затребуваний рівень при проектуванні РМСТ.

Згідно такого блочно-ієрархічного підходу, конструкторська ієрархія елементів РМСТ представлена на

Рис. 2.3.

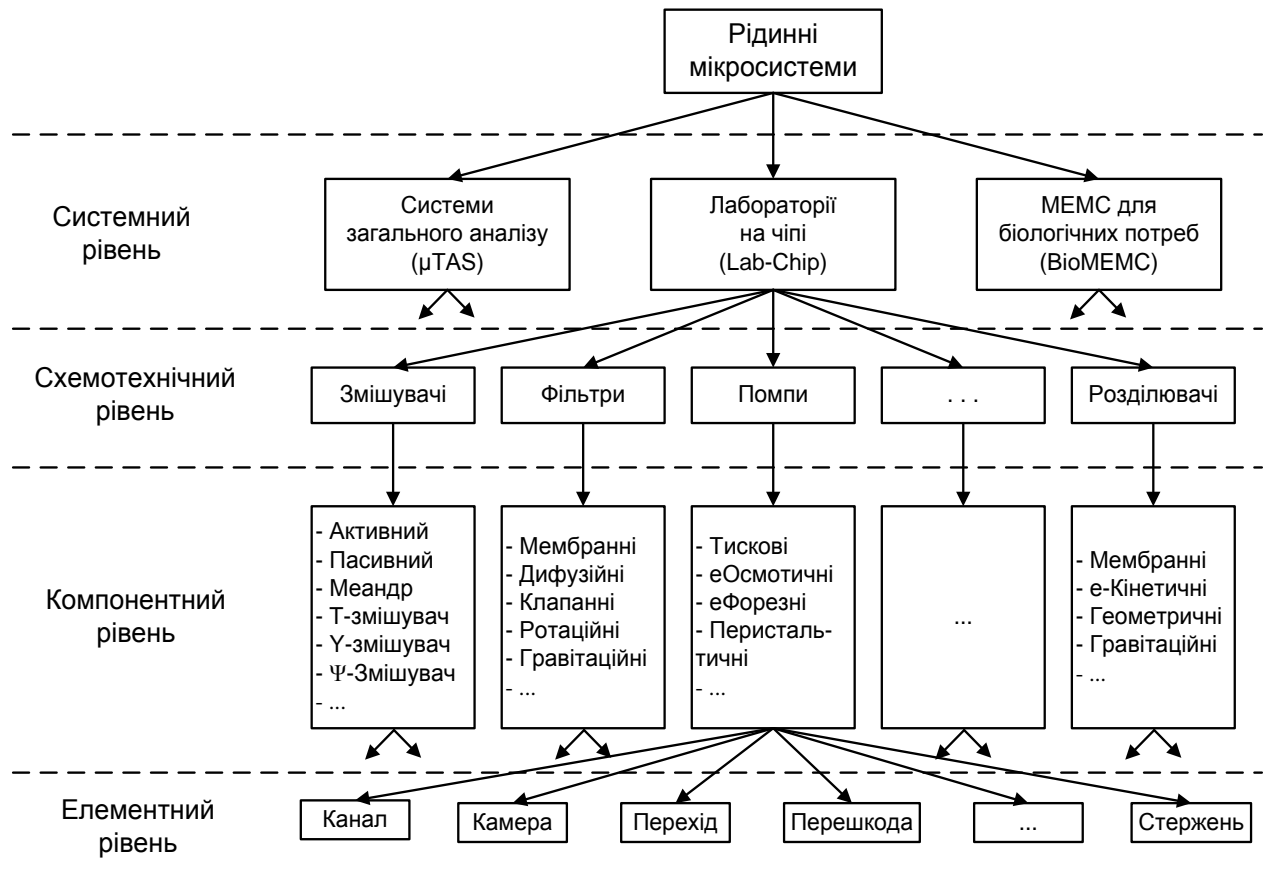


Рис. 2.3. Конструкторська ієрархія рівнів в проектуванні РМСТ.

Крім блочно-ієрархічної класифікації, згідно з теорією стратифікації складних систем, виділяють групи задач, які пов'язані з проектуванням окремих аспектів - напр., проектування механіки, конструкції, технології тощо [105, 106]. Ці групи задач разом з використовуваними для їхнього рішення моделями, методами і формами документів утворюють аспекти проектування - функціональний, конструкторський, гідравлічний, механічний, технологічний. Такі групи (комплекси) завдань, як і окремі задачі, також можна подати в

термінах «вхід - процес - вихід», табл. 2.1.

Табл. 2.1.

Типові аспекти проектування РМСТ.

Характеристики задач	Функціональне проектування	Конструкторське проектування	Технологічне проектування	Виробниче проектування
Вхід	специфікація на РМСТ	загальний опис конструкції	повний опис конструкції	повний опис технології виготовлення
Вихід (результат)	укрупнений опис конструкції	повний опис конструкції	повний опис технології	опис елементів виробничої системи
Форма представлення	схеми і креслення	конструкторська документація по ЄСКД	технологічна документація по ЄСТД	технологічні маски, програми для ЧПУ

Для отримання заданої функціональності РМСТ, та для подальшого контролю процесів, проектувальник повинен чітко розуміти та контролювати мікропотоківі процеси в компонентах пристрою. Тому, глибоке розуміння фізики і хімії поверхні, як на рівні атомно-молекулярних зв'язків, так і механізмів біохімічних реакцій, в поєднанні з механікою рідини на макро- і мікро- рівнях, має першорядне значення для проектування проточних РМСТ. Це вказує на зв'язок між мікрорівнем пристрою та процесами експлуатації РМСТ на макрорівні, які формують вимоги до пристрою в цілому. Крім того, більшість біохімічних процесів є нелінійними і нерівноважними, які належать до складних мультимасштабних систем.

Це вимагає комплексного міждисциплінарного системного підходу на основі мультимасштабного моделювання складних, обмінних і кінетичних процесів, які відбуваються в різних масштабах:

1) використовуються різні масштаби часу (10^{-15} – 10^8 с), від фемтосекунд і пікосекунд для руху атомів у молекулі в ході хімічної реакції, та наносекунд для молекулярних вібрацій, до декількох годин для роботи промислових процесів;

2) на практиці зустрічаються різні просторові масштаби (10^{-9} – 10^{-1} м), від

нанорівня (молекулярні процеси, активні атомні зв'язки) і мікрорівня (бульбашки, краплі, часткове змочування і завихрення) до мезорівня (кластери, агрегати, тромби) і макрорівня (реактори, колони та рідинні мікросистеми).

Розмірні особливості типових об'єктів в РМСТ представлено на Рис. 2.4.

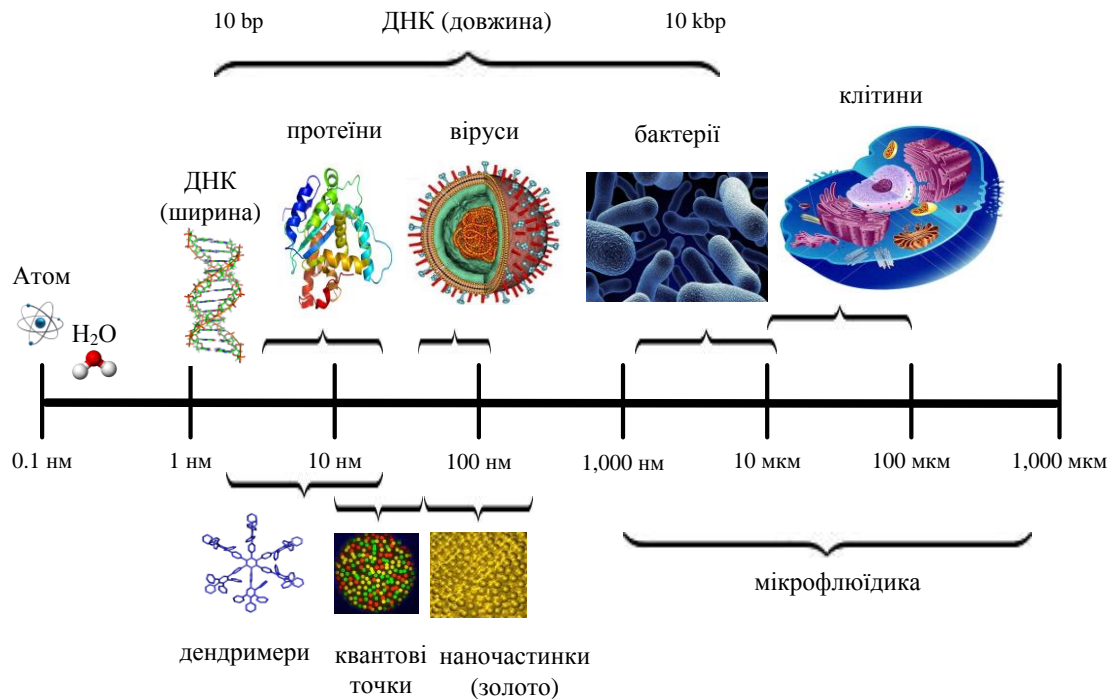


Рис. 2.4. Просторово-часові масштаби для процесів і компонентів РМСТ.

При проектуванні РМСТ, крім типової структурної ієрархії, важливо враховувати ще й відмінності часових масштабів. Перенесення рідини в рамках цілого рідинного пристрою відповідає макрорівню, оскільки його розміри досягають десятка см², а тривалість відповідних процесів - може досягати декількох годин. Разом з тим, розміри каналів і процеси тепломасопереносу на рівні каналів мають, як правило, мікронні розміри і відносяться до мікрорівня. Якщо в РМСТ відбуваються біохімічні реакції, або процеси фільтрування через нанопористі мембрани, тоді ці процеси відносять до нанорівня. Якщо рідинні мікропотоки складаються з багатокомпонентної багатофазної суміші, тоді слід розглядати процеси на поверхнях розподілу фаз/компонентів, які являють собою атомно-молекулярний рівень і займають нано- чи пікосекунди. Крім того, в багатофазних рідинних потоках можуть утворюватись кластери молекул, або

частинки різних фаз, які взаємодіють з каналами РМСТ, і для моделювання яких потрібні спеціальні методи мезорівня.

Проведена класифікація просторово-часових масштабів, що мають місце в РМСТ, дала змогу сформуванати наступну ієрархію рівнів проектування.

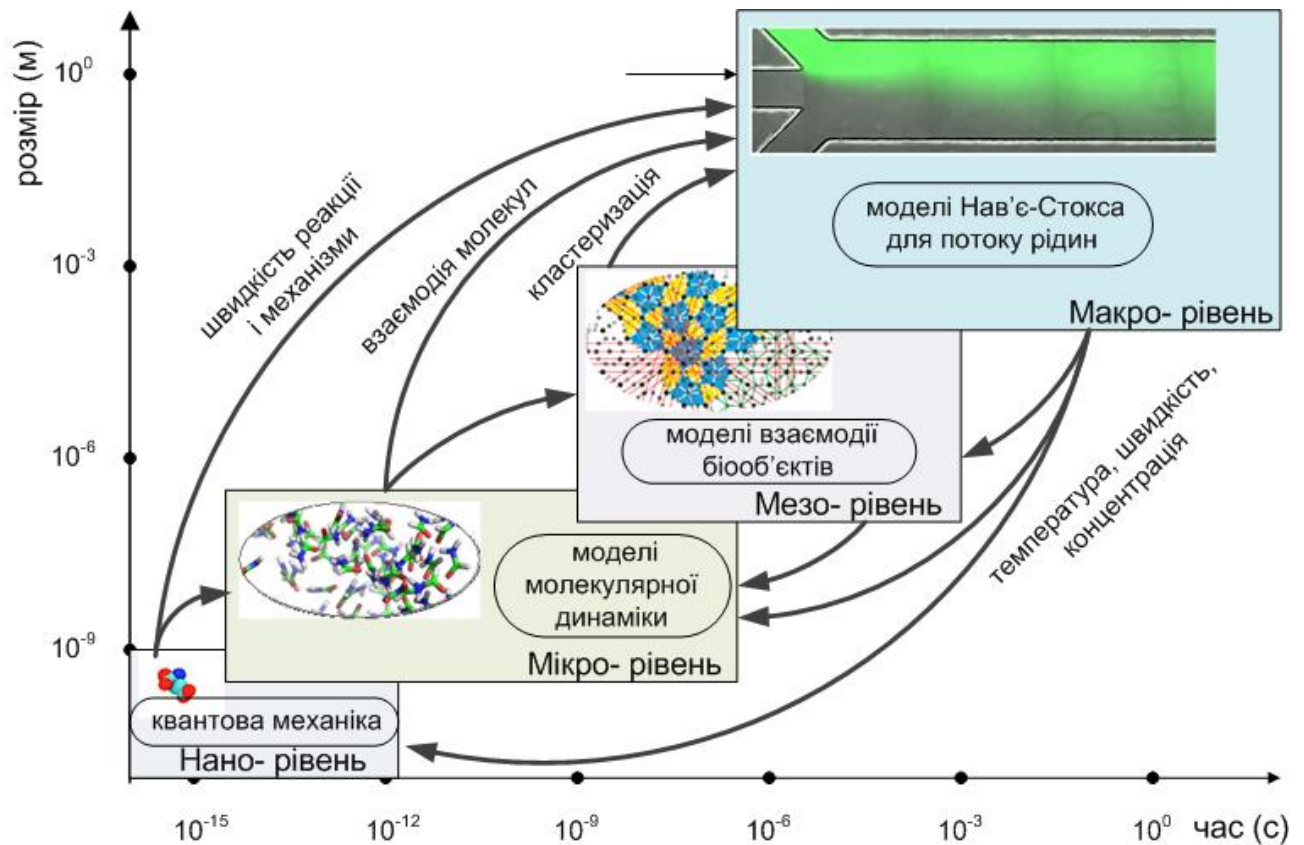


Рис. 2.5. Просторово-часова ієрархія рівнів та структурні зв'язки в РМСТ.

До найнижчого нанорівня можна віднести процеси на рівні генів ДНК та формування білків. На мікрорівні аналізують поведінку мікроорганізмів (вірусів, бактерій) та біокаталітичні процеси в середовищі. На мезорівні основними процесами є групування і поведінка колоній біоб'єктів та кластеризація біохімічних сполук. На макрорівні розглядають функціонування пристроїв загалом. Основними процесами тут є перенесення рідинних сумішей та розподіл концентрацій в компонентах РМСТ. Верхня межа кожного ієрархічного рівня визначається, головним чином, вибраною моделлю і обчислювальними методами. Нижні межі рівнів є розмитими, а самі границі рівнів можуть переміщуватися і перекриватися. Стрілки між рівнями вказують на необхідність

обміну інформацією між ними.

Таким чином, декомпозиція РМСТ на просторово-часові ієрархічні рівні дає змогу описати рідинні процеси в усіх масштабах й оптимізувати конструкцію РМСТ для отримання заданих вихідні характеристики (чутливість, точність, продуктивність). Для цього, в класичному підході до проектування, молекулярні процеси описують макроскопічними феноменологічними рівняннями. Це широко використовують в хімії, біології і біотехнології для контролю поведінки ферментів, мікроорганізмів та у виробництві структурованих біоматеріалів. Якщо ж в цих та інших випадках застосувати мультимасштабне проектування, то це дозволить описати вплив довільного масштабного рівня (починаючи з рівня генів) на кінцевий пристрій загалом.

Декомпозиція складних систем дає змогу отримати ієрархічні рівні, які можуть взаємодіяти один з одним - як у горизонтальних, так і у вертикальних площинах, Рис. 2.6.

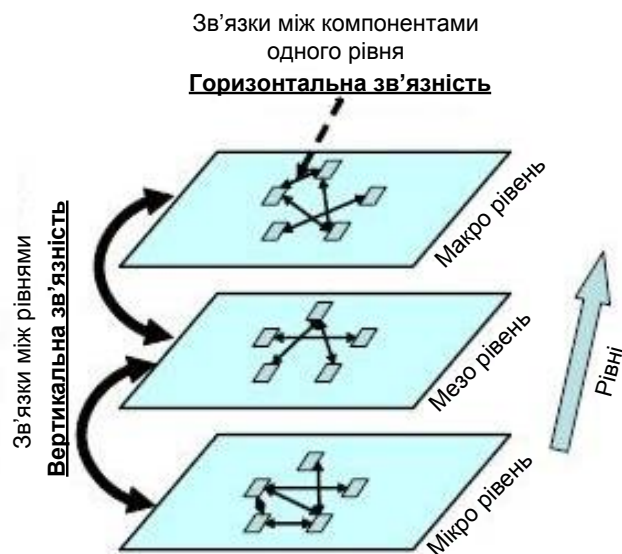


Рис. 2.6. Схема горизонтальних і вертикальних зв'язків в складних РМСТ.

В класичних ієрархічних системах фізична взаємодія між елементами існує тільки на спільному рівні. Тому, для таких систем задача спряження вимагає узгодження зв'язків лише між елементами одного ієрархічного рівня - горизонтального. Такі ієрархічні рівні не є тісно пов'язаними один з одним, і це

дає змогу проводити незалежне проектування окремих компонентів ієрархічної системи, які далі можна використати, або сформувати ТЗ для розробки іншого рівня - в низхідному, висхідному чи змішаному проектуванні [107].

Складність проектування РМСТ полягає в тому, що ієрархічні рівні сильно зв'язані між собою у вертикальній площині, незважаючи на те, що кожен рівень описується (моделюється) за допомогою різних фізичних принципів і моделей. Тісний зв'язок між різними ієрархічними рівнями обумовлений наявністю процесів тепломасопереносу в мікропотоці. Один і той же компонент РМСТ (напр. мікроканал) буде характеризуватись різними параметрами рідинної суміші у моделях потоку різних масштабів. Через це послідовна чи, навіть, наскрізна технології проектування виявились занадто грубими і не відповідають вимогам для проектування. РМСТ є не лише ієрархічними, але й мультимасштабними - тому, всі рівні таких систем необхідно проектувати (і моделювати) одночасно - за допомогою паралельних (синхронних) технологій та з використанням мультимасштабних моделей [108]. Тому, у мультимасштабних системах зв'язки між рівнями є складнішими порівняно зі звичайними ієрархічними системами. Вони вимагають досягнення суперечливих цілей в рамках мультидисциплінарної моделі у різних просторових і часових масштабах.

Всі складні об'єкти (і системи) проектування характеризуються трьома типами з'єднань: а) між компонентами системи, б) між фізичними явищами, і в) між різними масштабами (рис. 2.7). Сила кожного з цих зв'язків є різною в різних системах. В деяких випадках окремі зв'язки є слабкими і можуть бути ігноруватись при проектуванні, в той час як інші є сильними і повинні обов'язково враховуватись. У класичних МЕМС, міцність зв'язку між компонентами системи є високою, а сила зв'язків між фізичними явищами і в різних масштабах є, зазвичай, слабкою. У РМСТ, які за природою є мультимасштабними, всі три типи зв'язків є настільки сильними, що вимагають явного моделювання і повинні враховуватись при прийнятті проектних рішень [109].

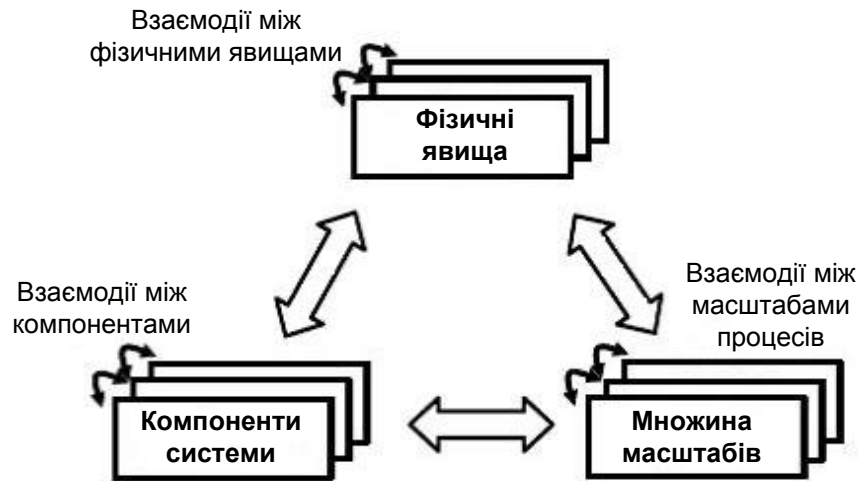


Рис. 2.7. Схема взаємодії між рівнями, елементами та фізичними ефектами в складних системах.

Проектування мультимасштабних систем також можна здійснювати незалежно на кожному рівні, однак розуміння нових фізичних ефектів досягається лише при зв'язуванні цих рівнів між собою. Тому, для проектування РМСТ необхідно застосовувати структуровану методологію проектування мультимасштабних систем та використати відповідні мультимасштабні моделі та методи.

Існуючі методології проектування, які базуються на класичних моделях, не мають необхідного набору моделей і критеріїв для отримання результатів проектування з урахуванням змінних в усіх масштабах, зокрема такої, що описує структуру мікропотуку через систему загалом.

2.4. Системні задачі мультимасштабного проектування

Мультимасштабне проектування вимагає врахування всіх аспектів системи - від найнижчого рівня атомно-молекулярної взаємодії матеріалів до рівня цілої системи впродовж усього життєвого циклу. Це дозволить приймати *обґрунтовані проектні рішення* на всіх етапах проектування. Основне завдання проектування, в зв'язку з мультимасштабною постановкою задачі - це взаємодія

між рівнями/масштабами. Вона вимагає від проєктувальників належного зв'язування масштабів, оскільки це впливає на кінцеву поведінку всієї системи.

Метою мультимасштабного проєктування є пряме використання інформації, отриманої з мультимасштабних моделей для задоволення проєктних вимог. Сучасні САПР мікросистем та методи проєктування, які вони реалізують, не дають змоги використовувати дані з усіх ієрархічних рівнів. Складнощі мультимасштабного проєктування пов'язані з відсутністю цілісної методології побудови і використання мультимасштабних моделей та методів їх розв'язання для задач проєктування в різних масштабах. Головною метою при будь-якому проєктуванні є розробка і виробництво все більш складних продуктів з меншими витратами і коротший термін. Для проведення мультимасштабного проєктування необхідною умовою є розроблення мультимасштабних моделей. Мультимасштабне проєктування створює додаткові складнощі для задачі синтезу й прийняття оптимальних рішень. На відміну від мультимасштабного моделювання, де шукають компроміс між тривалістю моделювання і точністю, в мультимасштабному проєктуванні потрібно знайти компроміс між метою проєктування та обчислювальними витратами на проєктування.

Процес мультимасштабного проєктування характеризується 6-ма специфічними проблемами.

1. Збільшення числа проєктних змінних та взаємозв'язків між ними.

Взаємозв'язки між мультимасштабними моделями викликають складнощі для процесів проєктування, особливо у випадку мультидисциплінарного об'єкту проєктування. Такі проєкти вимагають залучення експертів з різноманітних дисциплін та використання розподілених моделей. Ці фактори ще більше ускладнюють процес проєктування. Щоб зменшити складність процесу проєктування, в процесі проєктування необхідно враховувати тільки ті взаємозв'язки, які є найбільш важливими для прийняття рішень. Таким чином, розробники стикаються з рішеннями, пов'язаними з об'єктом проєктування, а також з рішеннями, пов'язаними з організацією процесу

проектування. Ці рішення вимагають знаходження компромісу між складністю процесів проектування, і задоволенням цілей проекту.

2. *Конфігурація складних процесів проектування.* Очевидно, що процеси, які використовуються для проектування мультимасштабних систем мають вплив і на обчислювальні витрати, і на ефективність проектування. Тому, правильно організовані процеси проектування можуть швидше привести до кращих проектних рішень. В мультимасштабному проектуванні потрібно ретельно структурувати процес проектування. Мультимасштабне проектування включає в себе прийняття рішень на трьох рівнях: 1) рівень архітектури, де встановлюються прецедентні відносини між завданнями та рішеннями, 2) рівень прийняття індивідуальних проектних рішень, і 3) рівень окремих моделей, де визначають параметри і наближення, пов'язані з моделлю.
3. *Прийняття рішень в умовах невизначеності.* Невизначеності в проектуванні мультимасштабних систем виникають з 3-х причин: 1) системі властиві випадковості, 2) недостатність знань щодо системи, і 3) помилки, що вносяться через спрощення моделей і процесів проектування. Найкращим способом подолання впливу невизначеності є прийняття таких рішень, які були б стійкими до невизначеності у моделях, а також пом'якшення впливу невизначеності уточненням моделі. Коректне опрацювання невизначеності є особливо важливе в мультимасштабному проектуванні через можливість поширення невизначеності на різні моделі і масштаби. Тому, методи мультимасштабного проектування повинні забезпечити надійне прийняття рішень в умовах невизначеності моделі і непоширення цієї невизначеності на інші рівні.
4. *Еволюція математичних моделей і вимог.* Мультимасштабне проектування РМСТ повинно забезпечити: 1) підвищення точності математичних моделей завдяки розширенню знань про об'єкт проектування, і 2) уточнення проектних вимог з плином часу. Завдання полягає в тому, щоб використовуючи поточні моделі, доступні на усіх рівнях, необхідно

розробляти "попередній" проект, який в подальшому буде вдосконалюватись якщо з'являться додаткові знання про моделі або вимоги. Ієрархічний характер мультимасштабних моделей дає надію на покращення обчислювальних результатів, особливо на ранніх стадіях процесу проектування, розглядаючи моделі лише такої точності, наскільки це необхідно для отримання рішення на даній ітерації. Важливо зосередитись на уточненні тих аспектів, які мають найбільший вплив на остаточне задоволення цілей проектування. Таким чином, методи проектування мультимасштабних систем повинні бути відкриті для уточнення математичних моделей.

5. *Розроблення нових методів дослідження.* Мультимасштабні проблеми, як правило, характеризуються збільшенням кількості параметрів, які можна змінювати для досягнення мети проектування. Для традиційних методів проектування збільшення кількості параметрів вимагає пропорційного збільшення витрат на проектування. Тому, постає питання розроблення більш швидких і ефективних методів проектування, що не вимагають збільшення обчислювальних ресурсів. Крім того, проектування мультимасштабних систем вимагає застосування тривалих процедур моделювання з великими ступенями свободи. Витрати на використання таких моделей в ітераційних циклах проектування є непомірно високими. Тому, ефективне планування проектних процедур і застосування методів метамоделювання для створення спрощених математичних виразів дозволить спростити процес мультимасштабного проектування.
6. *Розподілений характер прийняття рішень.* Територіальна розділеність проектувальників додає складності процесам проектування через збільшення обсягів переданої інформації і, пов'язаної з цим, тривалості проектування. У таких випадках, формування процесу проектування визначається не тільки фізичними зв'язками між параметрами, але й досвідом проектувальників і наскільки ефективно вони можуть обмінюватися інформацією. Це вимагає

розвитку методів та інструментів колективного проектування, яке враховує вимоги щодо організаційної та територіальної розподіленості процесу проектування.

Таким чином, для реалізації мультимасштабного проектування РМСТ необхідно задати усі рівні та аспекти конкретного об'єкту проектування, які формують мультимасштабний характер структури і її поведінку. Процес проектування є мультимасштабним в тому сенсі, що проектні рішення приймають з врахуванням інформації з кожного масштабного рівня. Тому, мультимасштабні моделі повинні глибоко інтегруватись з системою прийняття проектних рішень. А елементи РМСТ будуть проектуватись за допомогою проектних процедур з різних просторово-часових ієрархічних рівнів. Це дозволить отримувати повну інформацію про проектні обмеження та забезпечить прийняття ефективних проектних рішень на всіх етапах та рівнях проектування.

2.5. Мультимасштабна декомпозиція РМСТ

Конструкція РМСТ залежить від глибокого розуміння мікрогідродинаміки усього пристрою. Розміри більшості РМСТ є великими в порівнянні з МЕМС, і тому, процеси тепломасопереносу в мікроканалах підкоряються класичним законам механіки суцільних середовищ. Більшість САПР гідродинамічних процесів використовують моделі потоку, що базуються на рівняннях Нав'є-Стокса. В літературі ці моделі добре описані і перевірені для каналів з розмірами до декількох мікрон. Однак, при подальшому зменшенні розмірів системи або при використанні складних рідинних сумішей, мікропотоківі пристрої переходять в режими, коли принципи гідромеханіки суцільних середовищ порушуються, і звичайні скінченно-елементні моделі застосовувати не можна. Поведінка рідин стає дискретною, що призводить до аномальних і нелінійних ефектів в моделюванні. При цьому, зростає вплив поверхні каналів та взаємодії між компонентами рідинної суміші на характер мікропотоків. Найчастіше

проявляються такі ефекти:

- зростає вплив механізмів розсіювання багатоконпонентних рідинних сумішей в мікропотоці;
- зростає вплив механізмів зміни густини в мікропотоці, що вимагає застосування спеціальних методів для їх врахування;
- поведінка рідинних сумішей стає менш жорсткою і більш гнучкою, ніж це прогнозується МСЕ;
- молекулярно-кінетичні процеси переважають (домінують) навіть у тих областях, де тепловими флуктуаціями можна знехтувати.

Поява впливу нових фізико-хімічних та біофізичних ефектів в мікроканалах РМСТ негативно впливає на точність класичного МСЕ. Наявні засоби проектування не здатні описувати ці та інші явища, що перешкоджає застосуванню існуючих (відомих) САПР для проектування нових РМСТ.

Природньо, що субмікронні пристрої вимагають молекулярного моделювання, але таке моделювання є дуже ресурсо-затратним. Тому, лише окремі критичні області пристрою, розміри яких наближаються до мікронів, можуть бути змодельовані за допомогою молекулярного підходу, але моделювання всього пристрою є за межами можливостей навіть потужних суперкомп'ютерів. Звідси випливає концепція мультимасштабної декомпозиції РМСТ на атомістичні та неперервні регіони (див. рис. 2.8). Розглянемо довільну область РМСТ Ω , де відбуваються різноманітні фізико-хімічні та біохімічні перетворення. Оскільки вказані перетворення відбуваються не по всьому об'ємі пристрою, а лише в окремих регіонах, можна їх виділити і присвоїти їм ознаку дискретного регіону Ω_d . Решта невиділених регіонів залишаються неперервними Ω_k . Для дискретних регіонів, де відбуваються інтенсивні процеси взаємодії мікрооб'єктів і важливі біохімічні реакції та перетворення, застосуємо моделі дискретного середовища, а для інших регіонів, де такі процеси не відбуваються, або є несуттєвими - застосуємо неперервні моделі.

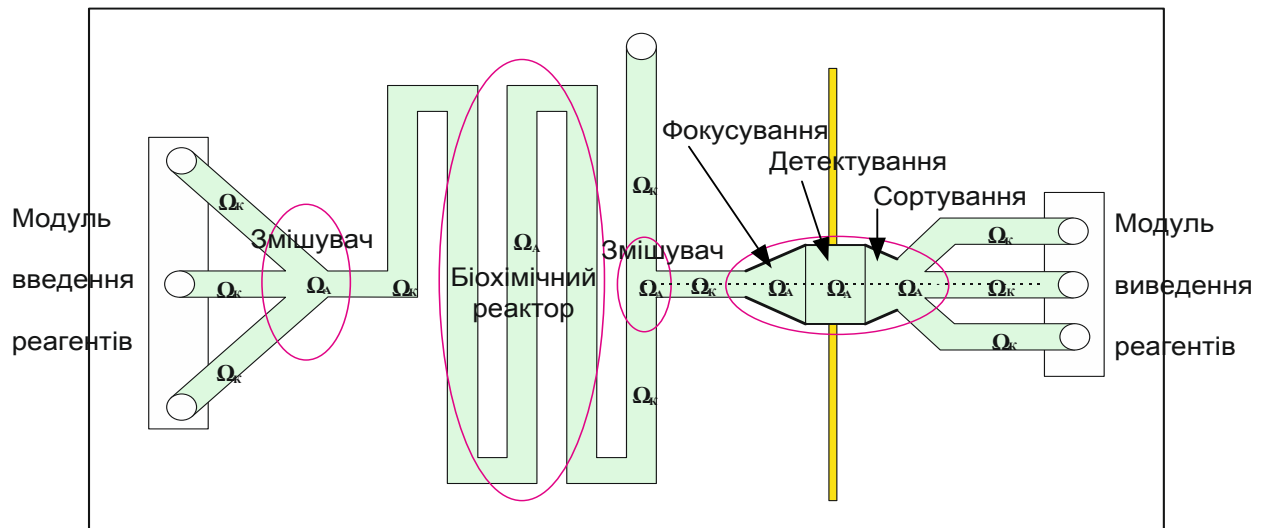


Рис. 2.8. Схема мультимасштабної декомпозиції РМСТ на підобласті (Ω_K - неперервна, Ω_M - мезоскопічна і Ω_A - молекулярна).

Далі неперервні та дискретні підобласті можуть піддаватись подальшому розбиттю на субелементи. На кожному субелементі РМСТ можуть бути виділені найбільш важливі біохімічні процеси, встановлені власні граничні умови і обмеження, застосовані специфічні спрощення та припущення. Така мультимасштабна декомпозиція дає змогу гнучко змінювати як точність представлення моделей, так і саму структуру моделей при моделюванні РМСТ.

Потреба в мультимасштабній декомпозиції може бути обумовлена не тільки геометричними розмірами об'єктів, але й часовими масштабами фізико-хімічних та біохімічних процесів, які відбуваються в РМСТ. Зведення в одну модель відносно повільних конвективно дифузійних процесів та швидких біохімічних реакцій викликає значні труднощі [110]. Тому, в РМСТ застосування мультидисциплінарних моделей обумовлене різними фізичними процесами взаємодії в широкому часовому діапазоні. Розглянемо коротко найтипівіші приклади застосування мультимасштабної декомпозиції РМСТ, пов'язаної з мультидисциплінарними задачами.

1. *Задача моделювання хімічної динаміки* [111, 112].

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c_1}{\partial t} - k_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} = \alpha - (\beta + 1)c_1 + c_1^2 c_2 \quad x \in (0,1), t > 0 \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} - k_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} = \beta c_1 - c_1^2 c_2 \quad x \in (0,1), t > 0 \\ c_1(0,t) = c_1(1,t) = \alpha; \quad c_2(0,t) = c_2(1,t) = \beta/\alpha; \quad t > 0 \\ c_1(x,0) = c_{1,0}(x); \quad c_2(x,0) = c_{2,0}(x) \quad x \in (0,1) \end{array} \right. \quad (2.1)$$

де c_1 , c_2 та k_1 , k_2 - відповідно, концентрації та коефіцієнти дифузії двох компонентів рідинної суміші; α , β - константи в рівнянні швидкості хімічної реакції.

Дана задача об'єднує два різних фізико-хімічних процеси - реакцію і дифузію в одному рівнянні. Тут достатньо швидкий процес хімічної реакції дестабілізує систему та взаємодіє з відносно повільним, але стабілізуючим процесом молекулярної дифузії. Таким чином, фізичні компоненти цього процесу мають як різні часові масштаби, так і різні властивості стабільності.

2. Задача теплообміну між рідиною і твердим тілом.

Розглянемо потік теплопровідної рідини навколо циліндричного тіла. Модель складається з рівнянь збереження імпульсу, маси і енергії в рідині та рівняння теплопровідності у твердому тілі. Для спрощення, використаємо наближення Буссінеска для рівнянь руху в рідині [42, 113].

Нехай Ω_F та Ω_S є полігональними областями (доменами) в просторі R^2 з границями $\partial\Omega_F$ і $\partial\Omega_S$, що перетинаються вздовж границі $\Gamma_i = \partial\Omega_S \cap \partial\Omega_F$. Модель такої взаємодії можна записати за допомогою відповідної системи рівнянь з граничними умовами Діріхле та Неймана для швидкостей і температури на границях розрахункової області [114, 115]:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\mu\Delta v + \rho_0(v \cdot \nabla)v + \nabla p + \rho_0\beta T_F g = \rho_0(1 + \beta T_0)g \quad x \in \Omega_F \\ -\nabla \cdot v = 0 \quad x \in \Omega_F \\ -k_F \Delta T_F + \rho_0 c_p (v \cdot \nabla T_F) = Q_F \quad x \in \Omega_F, \\ \text{інтерфейс} \left\{ \begin{array}{l} T_S = T_F \quad x \in \Gamma_l \\ k_F (n \cdot \nabla T_F) = k_S (n \cdot \nabla T_S) \\ -k_S \Delta T_S = Q_S \quad x \in \Omega_S \end{array} \right. \end{array} \right. \quad (2.2)$$

де v - вектор швидкості; ρ_0 і T_0 - еталонні значення густини і температури, відповідно; μ - молекулярна в'язкість, β - коефіцієнт теплового розширення, c_p -

питома теплоємність, k_F і k_S - теплопровідність рідких і твердих тіл відповідно; Q_F і Q_S - джерела тепла, n - одиничний вектор нормалі направлений в рідину.

Система рівнянь (2.2) узагальнює клас задач, в яких фізика тепло-масообміну і різні фізичні ефекти потоку об'єднують через спільну границю.

2.6. Формалізація задачі мультимасштабної декомпозиції.

Методологія мультимасштабного проектування складних мультифізичних систем, якими є РМСТ, повинна базуватись на просторово-часовій декомпозиції відповідної задачі [116]. Загальний підхід полягає в розкладі мультифізичних і/або мультимасштабних задач на складові, які включають прості фізичні процеси у відносно вузькому діапазоні розмірних чи часових змінних. Далі розв'язуємо систему загалом за допомогою ітераційних процедур, включаючи чисельні розв'язки для окремих компонентів. Цю процедуру представлено на рис. 2.9.

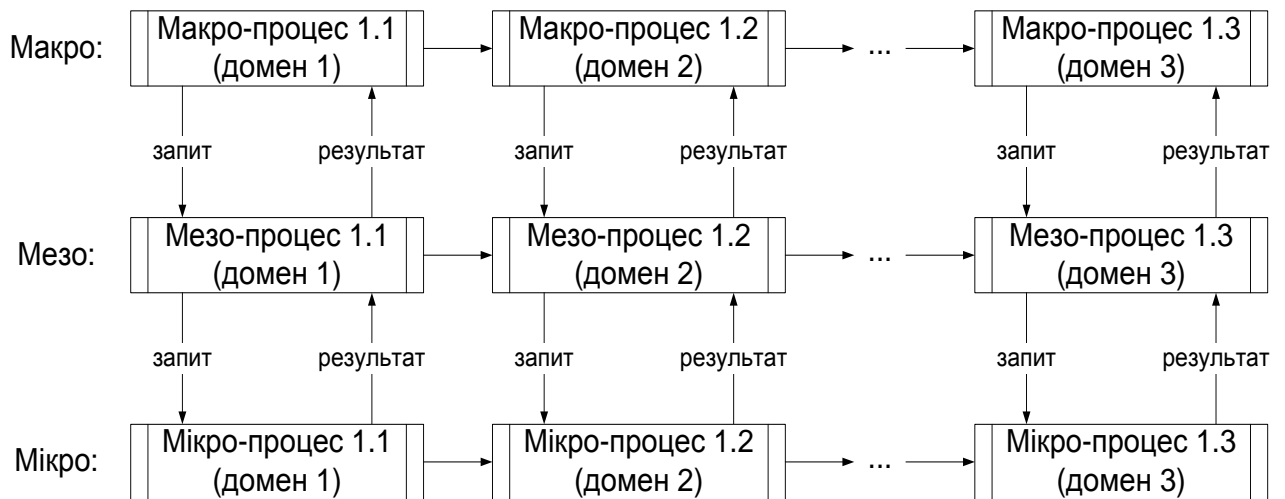


Рис. 2.9. Схема мультимасштабної декомпозиції мультифізичних процесів.

Нехай L буде диференціальним оператором в деякому рівнянні з частковими похідними, що описує процеси в мультимасштабній області Ω :

$$Lv = f, \quad (2.3)$$

де v - змінна, що формується мультимасштабними силами; а f - сама мультимасштабна сила. Граничні умови для відповідної функції записуємо у

вигляді $v = g$ на Γ_g . Тоді, відповідно варіаційне формулювання може бути отримане за допомогою стандартної процедури [117]:

$$(w, Lv) = (w, f), \quad (2.4)$$

де (w, Lv) та (w, f) - означає скалярний добуток, а w - вагова функція. Вираз (2.4) також може бути лінеаризованою формою відповідних нелінійних рівнянь в часткових похідних. Тоді, права сторона описує незбалансовану залишкову силу в конкретній задачі.

Для запису виразу для мультимасштабної декомпозиції, розділимо обмежену область Ω на n_{el} підобластей (Ω_{en}^e), що не перекриваються, з границями Γ^e , де $e = 1, 2, \dots, n_{el}$, тобто:

$$\Omega = \bigcup_{e=1}^{n_{el}} \Omega^e. \quad (2.5)$$

Позначимо об'єднання внутрішніх елементів та елементів границь відповідно через Ω' та Γ' :

$$\Omega' = \bigcup_{e=1}^{n_{el}} \Omega_{вн}^e, \quad \Gamma' = \bigcup_{e=1}^{n_{el}} \Gamma^e. \quad (2.6)$$

Припустимо, що існує деяка додаткова декомпозиція загального рішення V , що складається з логічно необхідного рівня \tilde{v} (тобто макрорівня, який може бути змодельований за допомогою стандартних методів) і нижчого субрівня v' , який зазвичай не враховується в стандартному підході:

$$V = \tilde{v} + v', \quad (2.7)$$

де \tilde{v} - грубий розв'язок вищого рівня, а v' - уточнюючий розв'язок нижчого рівня.

Аналогічно, задаємо таку вагову функцію w , яка також піддається адитивному розкладу:

$$w = \tilde{w} + w', \quad (2.8)$$

де \tilde{w} - вагова функція для грубого розв'язку вищого рівня, а w' - вагова функція для уточнюючого розв'язку нижчого рівня, відповідно.

Вибір вагових функцій обмежується стабільністю формулювання. Вагові функції для грубого і уточнюючого (дрібного) масштабів повинні бути лінійно

незалежними. Тому, у разі дискретизації розрахункової області, вагові функції для грубого (верхнього) рівня можуть бути визначені із стандартного скінченно-елементного розбиття, а вагові функції для нижчого рівня можуть задаватись через скінченно-вимірні апроксимації.

Для простоти вважаємо, що на границях між підобластями уточнююча складова нижнього рівня є несуттєвою, тобто $v' = w' = 0$ на Γ' . Це припущення допомагає сформулювати прості і лаконічні вирази. А його відкидання призводить до більш загального рішення, в якому використовуються множники Лагранжа для забезпечення неперервності дрібномасштабних полів через Γ' .

Розглянемо тепер додатково декомпозицію функції сили на грубомасштабну складову \tilde{f} (середнє або ефективне значення сили), та дрібномасштабну складову f' (уточнене локальне значення сили):

$$f = \tilde{f} + f'. \quad (2.9)$$

В задачах механічної динаміки \tilde{f} асоціюється з низькочастотною складовою, а f' - з високочастотною. В задачах гідродинаміки - це будуть, відповідно, макро- і та мікроскладові потоку. Підставляючи v , w і f в (2.4) отримаємо:

$$(\tilde{w} + w', L(\tilde{v} + v')) = (\tilde{w} + w', \tilde{f} + f'). \quad (2.10)$$

В лінійних задачах (або лінеаризованих нелінійних рівняннях) мультимасштабну силу в правій частині рівняння можна далі розкласти для отримання мультимасштабних рішень:

$$\begin{aligned} \tilde{v} &= \tilde{v}_{\tilde{f}} + \tilde{v}_{f'}, \\ v' &= v'_{\tilde{f}} + v'_{f'}, \end{aligned} \quad (2.11)$$

де $\tilde{v}_{\tilde{f}}$ і $v'_{\tilde{f}}$ - грубо- та дрібномасштабні компоненти рішення, які обумовлені компонентою \tilde{f} .

Аналогічно, $\tilde{v}_{f'}$ і $v'_{f'}$ - грубо- та дрібномасштабні компоненти рішення, які виникають через компоненту f' . Підставляючи дані вирази в (2.10), отримаємо

вираз для лінійної задачі:

$$\left(\tilde{w} + w', L\left(\left(\tilde{v}_{\tilde{f}} + \tilde{v}_{f'} \right) + \left(v'_{\tilde{f}} + v'_{f'} \right) \right) \right) = \left(\tilde{w} + w', \tilde{f} + f' \right). \quad (2.12)$$

Для нелінійних задач, лінеаризація рішення дає змогу сформулювати дві підзадачі:

$$\begin{aligned} \left(\tilde{w} + w', L\left(\tilde{v}_{\tilde{f}} + v'_{\tilde{f}} \right) \right) &= \left(\tilde{w} + w', \tilde{f} \right) \\ \left(\tilde{w} + w', L\left(\tilde{v}_{f'} + v'_{f'} \right) \right) &= \left(\tilde{w} + w', f' \right). \end{aligned} \quad (2.13)$$

Тут лінійність вагової функції дає змогу для грубого рівня сформулювати 2 задачі, які можуть бути розв'язані:

$$\begin{aligned} \left(\tilde{w}, L\left(\tilde{v}_{\tilde{f}} + v'_{\tilde{f}} \right) \right) &= \left(\tilde{w}, \tilde{f} \right) \\ \left(\tilde{w}, L\left(\tilde{v}_{f'} + v'_{f'} \right) \right) &= \left(\tilde{w}, f' \right). \end{aligned} \quad (2.14)$$

Крім того, лінійність вагової функції утворює дві задачі для субсіткових масштабів:

$$\begin{aligned} \left(w', L\left(\tilde{v}_{\tilde{f}} + v'_{\tilde{f}} \right) \right) &= \left(w', \tilde{f} \right) \\ \left(w', L\left(\tilde{v}_{f'} + v'_{f'} \right) \right) &= \left(w', f' \right). \end{aligned} \quad (2.15)$$

Загалом, цей вираз показує необхідність розв'язання дрібномасштабних задач в локальних областях, за допомогою або аналітичних, або чисельних методів, та отриманні уточнюючих складових $v'_{\tilde{f}}$ та $v'_{f'}$. Ці значення далі можуть добавлятися до відповідних грубомасштабні розв'язків (2.14), уточнюючи, таким чином, вплив дрібномасштабних ефектів на кінцевий розв'язок.

Відповідно до наведеного формулювання, мультимасштабна декомпозиція потоку в РМСТ приводить до наступних адитивних виразів для швидкості потоку (v), тиску (p), температури (t), концентрації (c):

$$\begin{aligned} v &= \tilde{v} + v' + v'' & t &= \tilde{t} + t' + t'' \\ p &= \tilde{p} + p' + p'' & c &= \tilde{c} + c' + c'' \end{aligned} \quad (2.16)$$

які можуть бути розв'язані на дискретизованій області Ω з границею Γ за допомогою виразів (2.15) та (2.14). Граничні умови накладаються лише на грубомасштабні моделі, в той час як дрібномасштабні компоненти на всіх

границях передбачаються рівними нулю.

Геометрична інтерпретація адитивного характеру мультимасштабного впливу зовнішньої сили подано на рис. 2.10.

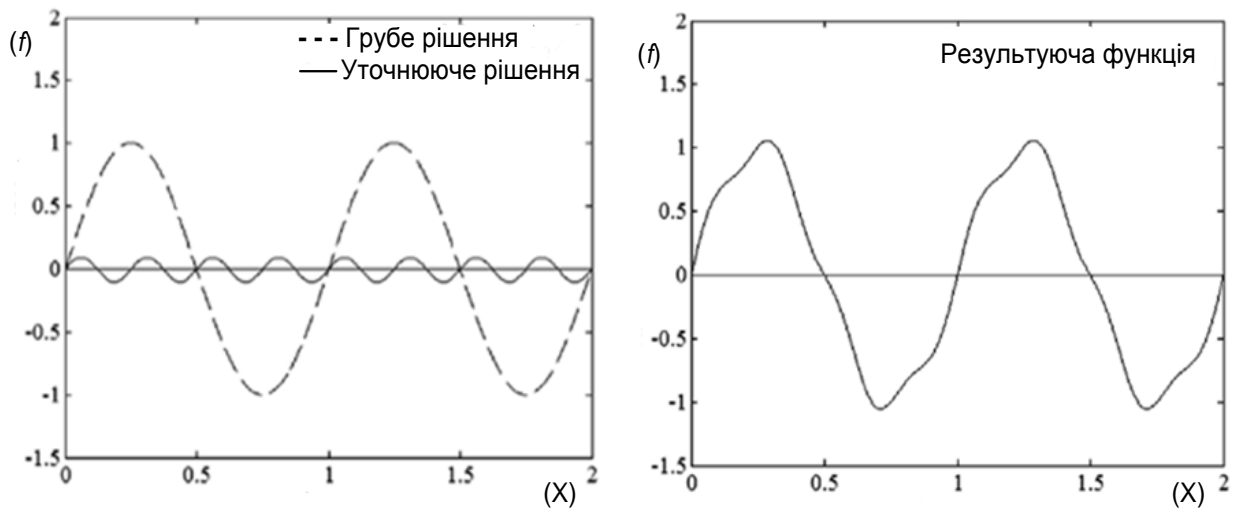


Рис. 2.10. Мультимасштабне представлення зовнішньої сили f (а) на ієрархічних рівнях; (б) результат суперпозиції 2-х сил.

Запропонований метод ієрархічної мультимасштабної декомпозиції дає змогу інтелектуалізувати та розпаралелити процес проектування РМСТ. Припущення про унікальність адитивного внеску мультимасштабних складових (2.16) формують три підсистеми: макро-, мезо- та мікрорівня.

Варіаційне розділення мультимасштабної задачі дає змогу моделювати мікропотоківі ефекти в різних просторово-часових масштабах. А уточнюючі мезо- та мікромасштабні розв'язки впроваджуються у відповідні макромасштабні задачі за допомогою послідовних адитивних процедур.

2.7. Розроблення структурної моделі процесу мультимасштабного проектування

Завдяки прийнятому блочно-ієрархічному підходу до проектування, можна модифікувати універсальну структурну модель процесу проектування. Ця модель дає змогу формалізувати та автоматизувати сам процес проектування.

Згідно класичної схеми процесу проектування, на кожному ієрархічному рівні для кожного елемента системи, формують і виконують однотипні проектні задачі: синтез структури (чи конструкції), вибір/створення чи коригування математичної моделі, аналіз математичної моделі і коригування параметрів з метою оптимізації об'єкту, верифікація проектного рішення та статистичний аналіз і формування ТЗ для наступного ієрархічного рівня [118].

На будь-якому рівні і для будь-якого аспекту проектування ключовими проектними процедурами є синтез, аналіз, верифікація і прийняття рішення. У випадку простих математичних моделей, задачі синтезу та аналізу можуть виконуватись за допомогою проектного розрахунку та тестового розрахунку. Встановлення порядку слідування проектних процедур для вирішення поставлених задач формує маршрут проектування. Очевидно, що тільки задачі синтезу, аналізу і розрахунку забезпечують отримання нових проектних даних і безпосередньо відносяться до процесу розробки. Всі інші задачі здійснюють організацію та керування процесом проектування.

Для реалізації методології автоматизованого мультимасштабного проектування РМСТ, класичну структурну модель процесу проектування було модифіковано і адаптовано до специфіки РМСТ [119]:

1. На кожному ієрархічному рівні, процедури синтезу і аналізу повинні мати прямий наскрізний зв'язок з такими процедурами інших ієрархічних рівнів.
2. Проектування РМСТ вимагає динамічного залучення проектних процедур різних аспектів проектування на різних ієрархічних рівнях.
3. Процедури синтезу і аналізу повинні мати безпосередній зв'язок з БД моделей, що описують усі аспекти проектування на усіх ієрархічних рівнях.
4. Кожний ієрархічний рівень повинен закінчуватись комплексним тестуванням (атестація) проектного рішення, яке враховує усі аспекти проектування.
5. Повноцінне мультимасштабне проектування можна реалізувати лише за допомогою сучасних інформаційних систем проектування, які підтримують наскрізне паралельне, або розподілене колективне проектування.

На основі сформульованих вимог, розроблено модель процесу мультимасштабного проектування, яка представлена на рис. 2.11.

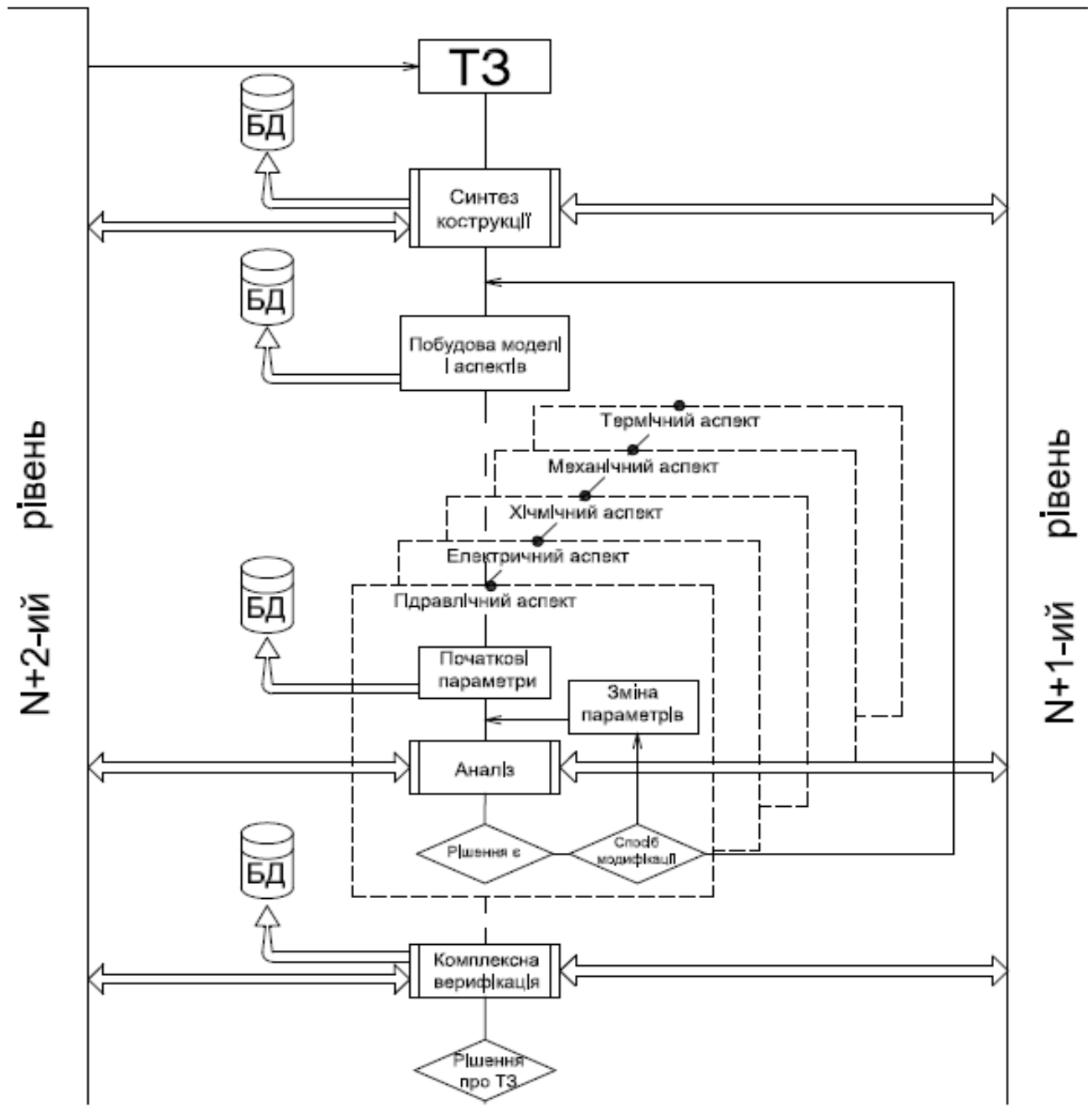


Рис. 2.11. Структурна модель процесу мультимасштабного проектування.

Процес проектування починається з розроблення/погодження специфікації - технічного завдання на проектування для i -го ієрархічного рівня. Розроблення елементу поточного ієрархічного рівня починають з синтезу його структури (чи конструкції), тобто з прийняття технічного рішення про початковий варіант

структури. Типове рішення вибирають з БД конструктивно-технологічних моделей. Саме на цьому етапі забезпечується врахування технологічних особливостей і обмежень, пов'язаних з матеріалами і технологією виготовлення елементів.

Після вибору (чи розроблення) базової конструкції елемента, необхідно синтезувати його параметри. В модельному методі проектування визначення параметрів об'єктів здійснюють за допомогою процедур аналізу і оптимізації початкового проектного рішення. При цьому, для складних об'єктів задача аналізу може бути розбита на відповідні аспекти. Для РМСТ такими аспектами є конструкторський, гідравлічний, хімічний, електричний, термічний, механічний, алгоритмічний тощо. Для кожного аспекту задаються початкові параметри, вибираються відповідні моделі з БД та проводять аналіз функціонування розробленого рішення.

Згідно методології мультимасштабного проектування, задача аналізу повинна враховувати всі вибрані аспекти проектування. Це може бути здійснено або завдяки мультикомпонентній мультимасштабній моделі (див. розділ 3), або традиційними одноаспектними моделями, які мають інтерфейс для обміну даними між проектними рішеннями для різних аспектів, отриманими на різних ієрархічних рівнях.

Далі отримані результати оцінюють з точки зору їх відповідності умовам ТЗ. Якщо умови, які забезпечують працездатність елемента, задовільняються, то отримане проектне рішення приймається. В іншому випадку - приймають рішення про модифікацію параметрів і подальший аналіз, або про необхідність зміни конструкції і повторного структурного синтезу.

Наступна процедура верифікації необхідна для проведення комплексної перевірки роботи спроектованого компонента. Дана процедура використовує спеціалізовані імітаційні (поведінкові) мультимасштабні моделі, які безпосередньо взаємодіють з суміжними ієрархічними рівнями і забезпечують інтегральне тестування роботи усіх аспектів спроектованого елемента.

Додатковою задачею верифікації є визначення та передача специфічних параметрів (напр. тепломасопереносу) на сусідні ієрархічні рівні та допомога у прийнятті рішення щодо коригування чи формування ТЗ для наступного рівня.

Особливістю даної моделі процесу проектування є те, що процедури синтезу, аналізу і верифікації для усіх аспектів проектування мають безпосередні інформаційні зв'язки з аналогічними процедурами на суміжних ієрархічних рівнях. Крім того, ці процедури напряму взаємодіють з глобальною БД, яка містить бібліотеки альтернативних моделей, методів і критеріїв, що необхідні для вирішення задач проектування. Це дає змогу проектувальнику отримувати необхідні конструктивно-технологічні параметри з будь-якого рівня і будь-якого аспекту проектування.

При проектуванні МЕМС та РМТС, зокрема, на інформаційне та програмне забезпечення САПР які супроводжують конкретну проектну процедуру накладають цілий ряд специфічних вимог [120]. У зв'язку з цим, в розділі 5 буде розроблено прототип розподіленого гетерогенного середовища для підвищення рівня автоматизації проектування РМСТ.

2.8. Розроблення маршруту проектування РМСТ

Структурна модель мультимасштабного проектування, яка розроблена в роботі, є базовою схемою для побудови маршрутів проектування конкретних РМСТ. Класичний V-подібний маршрут проектування, який зазвичай використовують для проектування ІС та МЕМС, представлено на рис. 2.12. Популярність такого представлення маршруту пов'язана з фіксацією базового модельно-орієнтованого підходу до проектування мікросистем [121, 122].

Цей маршрут проектування є суцільно послідовним з великою кількістю ітераційних циклів. Ітераційні петлі, що виникають на різних етапах проектування, вказують на необхідність коректив і змін на попередньому етапі.

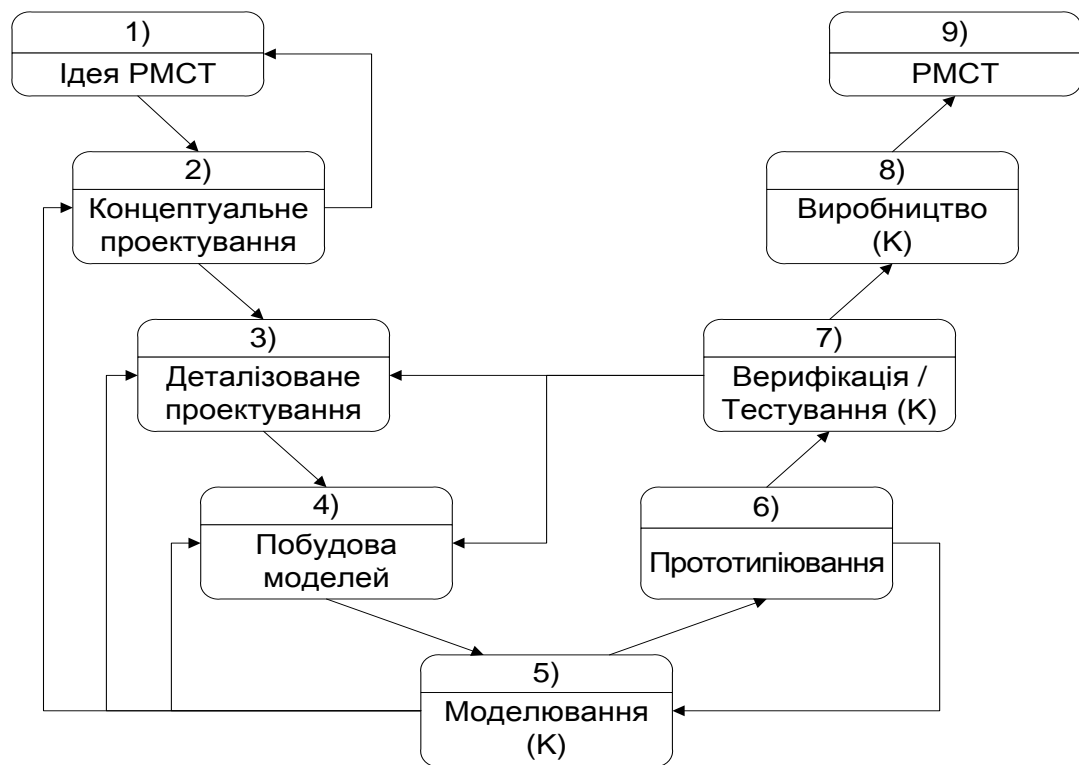


Рис. 2.12. Схема V-подібного маршруту проектування РМСТ.

Тут ці петлі показані лише для тих кроків, де ітерації виникають найчастіше. Центральним є етап моделювання, де для РМСТ виникають такі проблеми:

- Результати моделювання можуть показати, що необхідні коригування моделі потоку та його параметрів для забезпечення необхідної поведінки РМСТ (цикл між 4 і 5).
- Результати моделювання можуть показати, що необхідні зміни на етапі деталізованого проектування (3): напр., зміна матеріалів, зміна розмірів елементів, зведення до мінімуму шорсткості поверхні і т.д.
- Результати моделювання можуть показати, що необхідні зміни в концептуальній моделі РМСТ (2).
- Результати моделювання також можуть вимагати і великих змін - напр, коригування самої концепції РМСТ, оскільки існуюча не в змозі вирішити проблему (петля між 2 і 1).

Перші два ітераційні цикли, які стосуються моделювання,

використовуються дуже часто для поступового поліпшення якості проектування, а перші отримані результати, як правило, є недосконалими для всіх нових пристроїв. Інші два цикли спрямовані на усунення концептуальних помилок в проекті. Вартість цих циклів є надзвичайно високою, тому при проектуванні намагаються їх не застосовувати. На стадії прототипування, цикли можуть виникнути в ході перевірки принципу роботи РМСТ, або коли поведінка біорідинної суміші до кінця ще не вивчена. Ці цикли пов'язані з новизною пристрою, і основний підхід, який тут застосовується - це метод проб і помилок. В результаті, система може вимагати змін в моделях для досягнення необхідної продуктивності. При подальшому розвитку і вдосконаленні конкретного типу РМСТ, ці цикли необхідно усунути. Аналогічно, етап верифікації забезпечує зворотний зв'язок з етапом побудови моделі РМСТ. Цей цикл може відбуватися за результатами випробувань від прототипів і / або зміни попиту ринку, вимог клієнта на довгострокові проекти. Цикли, що включають етап верифікації, етап побудови моделі та деталізованого проектування, можуть виникнути з тих же причин, що й цикли з етапу моделювання. Вони віддзеркалюють природний спосіб поліпшення проекту, проте через високу коштовність, їх потрібно звести до мінімуму в цій точці. На подальших етапах процесу проектування будь-які зміни в проекті є включені. Інакше проект вважається неуспішним. На етапі виготовлення циклічні повернення на етап детального проектування можуть бути необхідними лише для коригування вимог щодо виготовлення технологічного обладнання, для чого можуть проводитись додаткові розрахунки.

Даний маршрут реалізовано у вигляді низхідного проектування - на кожному наступному етапі проект уточнюється і деталізується. Вихід з процесу проектування може відбуватись в точках з літерою К - 'кінець проектування'. Ці точки стоять наприкінці етапу "моделювання", "верифікація" та "виробництво" і вказують на успішну перевірку проекту, прототипу та робочого пристрою.

Дана схема маршруту проектування, не дивлячись на її популярність, має цілий ряд недоліків:

1. Непрозорість стадій структурного та функціонального проектування;
2. Відсутність специфікації на інформаційні потоки та документи, які повинні генеруватись на кожному етапі проектування;
3. Непрозорість вибору засобів САПР на кожному етапі проектування;
4. Відірваність етапів проектування від прототипіювання та виробництва;
5. Принципово послідовний характер маршруту проектування.

Для усунення вказаних недоліків і врахування мультимасштабної методології проектування було розроблено схему адаптивного послідовно-паралельного маршруту проектування РМСТ, Рис. 2.13 [119].

Розроблений маршрут проектування РМСТ є базовим. З його допомогою можна проектувати проточні системи будь-якої складності. Це пов'язано з тим, що проект у цьому маршруті просувається послідовно від одного рівня до наступного. Однак, на кожному рівні проектні процедури можуть виконуватись паралельно, та більше, кількість і склад проектних процедур на кожному рівні залежить від складності РМСТ та від особливостей самої РМСТ (кількості аспектів проектування, які задіяні в маршруті). Така організація маршруту дає змогу звести до мінімуму кількість ітераційних циклів, скоротити тривалість та підвищити ефективність процесу проектування.

Однією з основних проблем при розробці проекту, незалежно від його масштабу чи обсягу, є стандартизація способу передачі проектної інформації між процедурами проектування, особливо в умовах мультидисциплінарного проектування та застосування різнорідних САПР. Необхідність повторного використання інформації приводить до ідеї подання інформації в структурованій нейтральній формі, наприклад за допомогою XML [123]. Тоді, проектна інформація може вільно передаватись між різними проектними процедурами та різними системами проектування.

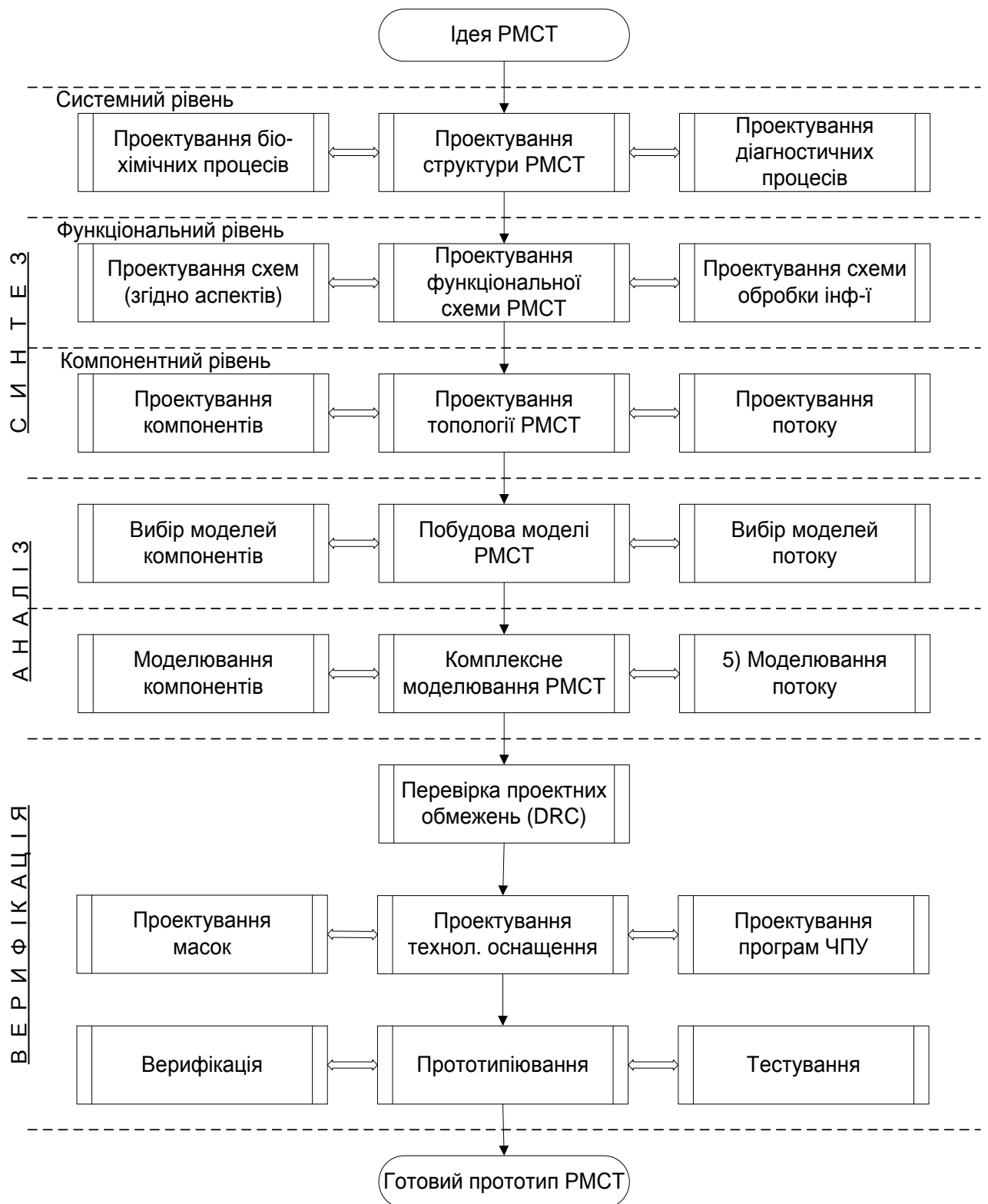


Рис. 2.13. Схема адаптивного маршруту проектування проточних РМСТ.

Нейтральну форму подання проектної інформації для підтримки процесу проектування в гетерогенних САПР розроблено в розділі 5.


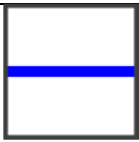
2.9. Метод автоматизованого проектування топології РМСТ

Для проектування топології складної РМСТ, що об'єднує аналітичні, комбінаторні, транспортні, біохімічні компоненти, необхідно застосувати загальні методи мікроінтеграції та компонування, які використовують в проектуванні SOC [13]. Застосовуючи принцип універсальності, спроби створити різного роду бібліотеки типових "рідинних" мікроблоків (РМБ) робились в декількох працях [124, 125]. Ці елементарні блоки можна буде використовувати для проектування таких компонентів, як змішувачі, реактори, розділювачі тощо. Комбінування РМБ в послідовні й паралельні структури дозволить формувати унікальні замовні РМСТ для різних біохімічних досліджень. Кожен РМБ має власні унікальні функції, включаючи: вхід/вихід, клапани, прямий/вигнутий/розгалужений канали, камери тощо.

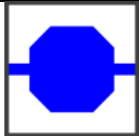
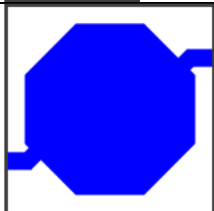
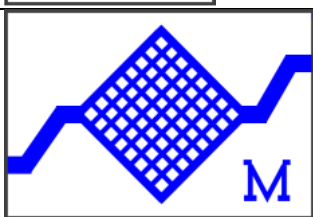
За аналогією проектування систем на кристалі, в основу конструювання топології РМСТ покладено принцип повторного використання блоків. Тобто, складні функціональні блоки, що розробляються в рамках одного проекту (або спеціально) заносяться в БД, а потім можуть використовуватись в інших проектах. Типовими блоками можуть бути: складні функціональні блоки, типові РБМ або окремі компоненти рідинних мікросистем. Типовий РМБ - це частина РМСТ, що складається з мікроканалів і компонентів, які взаємодіють між собою і виконують певну закінчену функціональність [126].

Табл. 2.2.

Типові рідинні мікроблоки.

№	Ім'я блоку	Схема	Розмір	Функція
1.	Ввід / вивід		1x1	Для під'єднання пристрою до зовнішньої трубки. Розмір отвору та ширина каналу змінюються.
2.	Короткий канал		1 x 1	Для формування простого прямого каналу. Ширина і висота каналу можуть змінюватися.

3.	Довгий канал		1 x 3	Для формування довгого простого прямого каналу. Ширина і висота каналу можуть змінюватися.
4.	T змішувач		1 x 1	Для розділення основного потоку на два вихідних потоки під кутом 90°.
5.	Y змішувач		1 x 1	Для об'єднання двох вхідних потоків, або розділення потоку на два потоки під кутом 45°.
6.	Ψ змішувач		1 x 1	Для об'єднання трьох вхідних потоків в один або розділення одного потоку на три.
7.	Перехрестя каналів		1 x 1	Для об'єднання/розділення потоків. Ширина і висота каналу можуть змінюватися.
8.	90° згин		1 x 1	Для формування повороту потоку на 90°. Ширина і висота каналу - змінні.
9.	Перехідник		1 x 1	Для під'єднання двох блоків з каналами різної ширини.
10.	Пустотілий блок		1 x 1	Для заповнення прогалин між блоками або глухих кутів наприкінці каналу.
11.	Меандровий міксер		1 x 3	Для підвищення адвективного змішування в потоці. Геометрія і розміри каналу можуть змінюватися. Для молекулярних градієнтних генераторів.
12.	Мембрана		1 x 3	Для дифузійного змішування між двома паралельними каналами.
13.	Клапан		2 x 1	Для контролю витрат або відокремлення суміжної комірки. Клапан закрито у нормальному стані, а відкривається при створенні вакууму.

14.	Мала камера		1 x 1	Реакційна камера для збору зразків або проведення біохімічних реакцій.
15.	Велика камера		2 x 2	Реакційна камера для збору зразків або проведення біохімічних реакцій. Використовується для ПЛР-на-чипі.
16.	Матриця клітинна		2 x 3	Спеціалізована камера для клітинної культури. Розмір комірки може змінюватися. Шаблон камери може змінюватися.

Використовуючи бібліотеку типових рідинних примітивів, користувачі, які не є спеціалістами в автоматизованому проектуванні, можуть розробити топологію власної РМСТ. Напр., для застосувань РМСТ в хімічній обробці, мікрохімічні системи повинні мати можливість екстрагування розчинників та проведення багатофазних хімічних реакцій з використанням як водних, так і органічних розчинів. Обидва ці процеси повинні контролюватися мікросистемними компонентами всередині РМСТ. Приклад використання типових РМБ примітивів показано на рис. 2.14.

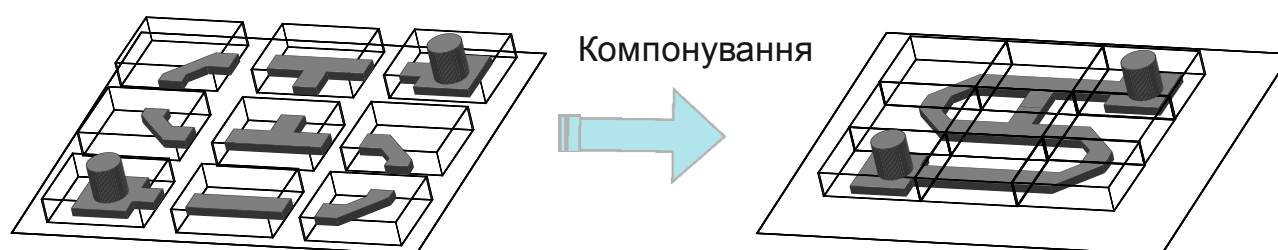


Рис. 2.14. Приклад автоматизованого проектування топології РМСТ.

При використанні РМБ для автоматизованого проектування топології, узагальнений маршрут проектування РМСТ складається з 4-х етапів:

1. Розробка структури РМСТ на системному рівні;
2. Вибір наявних функціональних і типових РМБ з бази даних;
3. Проектування унікальних РМБ, що залишилися;
4. Інтегрування всіх РМБ на підкладці в одну систему.

Нарешті, об'єднавши модель мікропотoku з топологією мікрокомпонентів, та враховуючи параметри і механіку біологічних рідин, можна побудувати загальну модель і точно передбачити поведінку РМСТ загалом.

2.10. Вимоги до моделей мультимасштабного проектування

Моделі для мультимасштабного проектування повинні мати доступ до усієї інформації з просторово-часових масштабів усіх ієрархічних рівнів. Це дасть змогу вибирати лише ті проектні процедури, які дійсно необхідні на конкретному етапі проектування. Однак, при застосуванні таких моделей можуть виникати наступні складнощі:

1. Узгодження точності опису процесів та мінімізація обчислювальних витрат;
2. Облік достатньої кількості компонентів для адекватного опису їх взаємодії;
3. Вибір таких фізико-хімічних явищ, які характеризують поведінку системи;
4. Моделювання взаємодії між рівнями так, щоб вони були фізично сумісними;
5. Коректний вибір моделей та їх параметрів на кожному ієрархічному рівні;
6. Зв'язування різних типів інформації (стохастична / детермінована, дискретна / неперервна і т.д.);
7. Керування великим обсягом проміжних проектних даних на різних рівнях абстракції;
8. Оперування складними міждисциплінарними моделями;
9. Кількісна обробка та керування невизначеністю;
10. Адаптивний вибір деталізації та роздільної здатності для уточнення моделей.

В ідеалі, проектувальники намагаються описувати поведінку усього пристрою за допомогою базових законів та принципів збереження. Теоретично, описом поведінки молекул рідинної суміші в мікроканалах на атомно-молекулярному рівні, можна точно описати усю мікропотоківу систему. Тому, загальні властивості багатофазної багатокомпонентної рідинної суміші можна передбачити через взаємодію окремих атомів (чи молекул). Однак, враховуючи

реальні обчислювальні можливості сучасних засобів проектування, такий підхід з використанням моделей найнижчого рівня ієрархії є неприйнятним.

Головним поточним завданням мультимасштабного проектування є зниження складності і встановлення простоти мультимасштабних проблем з метою створення достатньо точного, реального до використання опису об'єкта проектування. До недавнього часу всі зусилля були спрямовані на роздільне моделювання процесів у РМСТ на окремих ієрархічних рівнях [97, 98]. Однак, розвиток мультимасштабних методів показав, що при відповідній комбінації моделей з різних масштабних рівнів можна отримати цілісне уявлення про об'єкт проектування. Концепція мультимасштабного моделювання полягає в тому, щоб використати моделі з різних ієрархічних рівнів для побудови повного опису РМСТ [116, 127, 128].

Методологія мультимасштабного проектування передбачає одночасне (паралельне) врахування всіх аспектів об'єкту проектування з усіх ієрархічних рівнів - від найнижчого рівня опису рідин і матеріалів до найвищого системного рівня. Завдяки одночасному опрацюванню усіх ієрархічних рівнів та аспектів проектування, дана методологія дає змогу отримати найнеобхідніші проектні дані та забезпечує обґрунтовані проектні рішення на всіх рівнях проектування. Вона забезпечує ефективну інтеграцію даних в моделях різних ієрархічних рівнів, і дає змогу отримати цілісне уявлення про РМСТ та якнайповніше задовільнити мету проектування.

методу, яка передається через гібридну межу (інтерфейс). Її роль полягає у встановленні й підтримці зв'язку між різними типами доменів та в об'єднанні їх в один фізичний простір.

Геометричне зв'язування вимагає однозначного визначення підобластей різних рівнів в межах загальної розрахункової області. Як правило, більшість області обробляється класичним неперервним методом, який є на кілька порядків швидшим за мезоскопічні та молекулярні методи.

Розділ 3. мультимасштабного проектування

На даний час розповсюдження он-лайнних та розподілених програмних засобів прийшло і в таку консервативну область, як системи автоматизованого проектування. Розподілені САПР характеризуються високою швидкістю та ефективністю за рахунок спеціалізації окремих модулів, що дає змогу максимально наблизити якісні проектні послуги до споживачів [129].

Структурною особливістю таких розподілених систем проектування є територіальна відокремленість окремих модулів та проектних груп (колективів). Ефективне використання розподілених гетерогенних САПР вимагає розроблення нових методологій проектування, які б забезпечували інтеграцію проектних даних і знань [130]. Дослідження ринку показують, що провідні розробники САПР працюють в напрямку створення спеціалізованих середовищ проектування, засобів он-лайнного обміну даними та спілкування, технологій швидкого віртуального прототипування, розпаралелювання проектних процедур тощо.

3.1. Мультидисциплінарний характер РМСТ

Проектування МЕМС та РМСТ має яскраво виражений мультидисциплінарний характер. Знання, які використовуються при проектуванні, лежить на перетині теоретичних та прикладних досліджень в галузі фізики, хімії, біотехнології та медицини, інженерії, матеріалознавства, мікротехнології, мікроелектроніки та інформатики. Такий характер РМСТ підтверджується сучасними дослідженнями з різних виробничих і технологічних областей. Фізики розробляють моделі мікро- і нанопотоків та неінвазійні оптичні методи досліджень; хіміки розробляють нові реагенти, реакції та інструменти для аналізу і синтезу нових молекул і матеріалів; біологи розробляють методики розширеного дослідження та тестування мікробіологічних об'єктів і клітин;

медицина і ветеринарія розробляє методи експрес-аналізів та діагностики, які могли б використовуватись в РОС пристроях; інженери-конструктори розробляють нові методи і інструменти для проектування і виготовлення нових компактних інтегрованих РМСТ; мікроелектроніка адаптує та розвиває групові технології виготовлення РМСТ; інформаційні технології поставляють в РМСТ інтелектуальне програмне забезпечення для перетворення їх в завершену систему аналізу, синтезу чи діагностування [131]. Крім знань в усіх специфічних областях, при проектуванні замовних РМСТ, проектувальники повинні бути спеціалістами з системної інтеграції.



Рис. 3.1. Мультидисциплінарний характер РМСТ.

Взаємозалежність між предметними областями є ще одною специфічною проблемою, яка ускладнює процедури синтезу і оптимізації РМСТ. Із-за зв'язку між різними областями (напр., електричними, рідинними, тепловими та хімічними процесами), в процесі синтезу потрібно вирішувати декілька оптимізаційних задач [132]. Напр., в РМСТ потрібно не тільки прагнути мінімізувати тривалість діагностичних тестів (чи аналізів), але й мінімізувати

потужність споживання, щоб уникнути перегріву рідини. Такі оптимізаційні задачі, які охоплюють кілька областей, дуже складно вирішуються. Однак, ефективні рішення такої проблеми оптимізації, є важливими для забезпечення якості розроблених РМСТ.

Зростання кількості та різноманіття РМСТ вимагає інструментів і методів для швидкого і ефективного проектування. Процеси в мікропотоці включають комплексну взаємодію декількох фізико-хімічних явищ, у тому числі тепло- і масообміну, електричного поля, поверхневого натягу, електро-магнітних взаємодій, масопереносу, електрохімії, біохімії та механіки [133]. Врахування усіх цих процесів вимагає застосування комплексних САПР, які засновані на використанні й чисельному моделюванні високоякісних мультифізичних моделей. На сьогодні існує дві повноцінні системи проектування (Coventor Ware, Intellisense) та два пакети математичного моделювання (ANSYS, COMSOL), які наближено відповідають вимогам проектування РМСТ. Однак, ці пакети моделювання дають змогу аналізувати лише окремі рідинні ефекти на фізичному рівні, а використання вказаних САПР для системного чи функціонального аналізу є дуже дорогим і тривалим. Крім того, ці пакети не забезпечують аналіз біохімічних процесів.

Отже, процес проектування РМСТ повинен відбуватись за участю багатьох спеціалістів з усіх суміжних дисциплін, і, в принципі, не може бути виконана одним проектувальником. Тому, мультидисциплінарний характер РМСТ породжує серйозні проблеми для автоматизації проектування, оскільки вимагає інтеграції різноманітних САПР в стандартний маршрут проектування. Маршрути проектування в таких середовищах повинні враховувати розподілену специфіку - частини РМСТ, що відносяться до власних характерних областей (оптичні, хімічні, біологічні тощо) повинні мати можливість проектуватись в окремих потоках, різними проектувальниками із застосуванням різних інструментальних засобів. Така специфіка накладає особливі вимоги на керування та синхронізацію процесу проектування, а також на ІТ засоби, що

повинні супроводжувати процес проектування.

Тому, для мультимасштабного проектування мультидисциплінарних РМСТ запропоновано використати розподілену схему проектування. Для цього необхідно задіяти середовище проектування (framework), яке б забезпечило організацію процесу проектування за участю декількох учасників та різнорідних територіально-розподілених САПР.

3.2. Використання гетерогенних САПР для проектування РМСТ

Оскільки вже сьогодні мікропотокові РМСТ перетворюються на багатофункційні мікросистеми, очікується, що їх складність значно зросте в зв'язку з необхідністю реалізації декількох одночасних біохімічних операцій. Практика автоматизованого проектування сучасних РМСТ базується на одночасному використанні різнорідних систем - як промислових САПР, так і власних пакетів. Така різнорідність вимагає наявності таких програмних засобів, які можуть зв'язувати розв'язки між різними галузями.

Незважаючи на свою зовнішню простоту, РМСТ можуть бути досить складними у порівнянні з іншими видами фізичних систем. Їх поведінка залежить від величезного числа змінних, і відповідних параметрів, які залежать від конкретної системи. Робочий тиск, температура, тип рідини, швидкість потоку, фізичні властивості рідини (щільність і в'язкість), хімічні властивості компонентів, перепади тиску, що створюються різними актюаторами і помпами, і ще цілий ряд інших параметрів можуть відігравати важливу роль в конкретних РМСТ. Тому, при проектуванні таких систем важливо виділити найбільш важливі явища і враховувати тільки їх вплив.

Розглянемо маршрут проектування діагностичного мікропотокового Лаб-чіпа, в якому потрібно реалізувати функції мікроміксера, мікрореактора, інжектора та сепаратора [101].

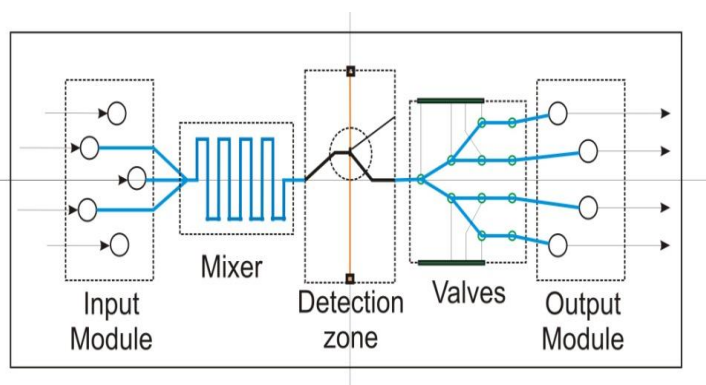


Рис. 3.2. Функціональна схема проточного діагностичного Лаб-чіпа.

Даний пристрій призначений реалізувати типові функції біохімічної лабораторії - підготовка, аналіз, діагностика та розділення біоб'єктів. В результаті напірного потоку, клітини біологічного зразка переміщуються, розводяться буферним розчином, а далі змішуються з білками або реагентами в мікроміксері. Далі ця суміш переміщається каналами біохімічного міксер-реактора. Біохімічні реакції в мікроканалах дуже часто активуються за допомогою зовнішніх чинників, таких як: температура, освітлення або каталізатор. Зазвичай зразки та реагенти безперервно подаються із резервуарів - тому концентрація всіх зразків, реагентів і продуктів в міксері та реакторі на даному етапі знаходиться в квазістаціонарному стані. Це дає змогу здійснити операцію біохімічного синтезу. *На другому етапі* - проводять аналіз продуктів реакції. Продукти реакції інжектуються в зону детектування для їх подальшого дослідження. За рахунок того, що суміш аналітів містить біологічні об'єкти/молекули (клітини, бактерії, ДНК або амінокислоти) з різними зарядами і розмірами - вони рухаються з різною швидкістю і в кінцевому підсумку можуть бути розділені. Блок розділення містить систему каналів та електрокінетичних клапанів. Компоненти рідинної суміші переміщуються по ширині каналу за рахунок молекулярної дифузії та електроосмотичних механізмів. Тут важливо змодельовати усі перехідні процеси для створення конструкції клапанів та перемикачів.

Типовий низхідний маршрут автоматизованого проектування даної РМСТ

є послідовним:

- 1) Розроблення протоколу мікроаналізу та біохімічних процесів для вибраних біозразків (біохімічні САПР).
- 2) Розроблення оптичних методів виявлення та діагностики біокомпонентів (оптичні САПР).
- 3) Розроблення системної поведінкової моделі РМСТ (системне та функціональне проектування) на основі біопротоколу та оптичної діагностики (CoFluent, VHDL-AMS).
- 4) Конструкторське топологічне проектування РМСТ за допомогою спеціалізованих САПР MEMS.
- 5) Параметричний синтез та моделювання компонентів конструкції РМСТ (ANSYS, COMSOL).
- 6) Розроблення інформації для виготовлення РМСТ (фотолітографічних масок, програм ЧПУ для фрезерування або матриць для ембосування).

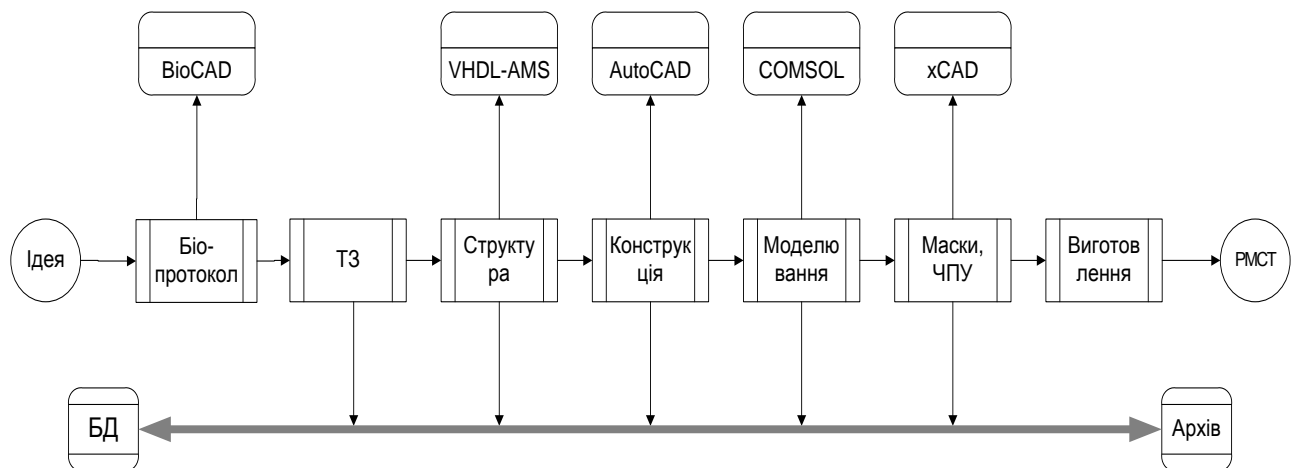


Рис. 3.3. Типовий послідовний маршрут проектування РМСТ.

Не дивлячись на просту структуру даного Лаб-чіпа, проектувальник повинен розрахувати конфігурацію, геометричні розміри, температурні режими, біохімічну кінетику і гідродинамічні параметри потоку. Крім того, реакційна камера повинна бути оптимізована щоб підтримувати різні змішані потоки,

певний температурний профіль, спеціально розроблений для тестової камери, комплект вентилів для автоматичного вибору відповідно до якості біоклітин тощо. Для виконання цих проектних робіт необхідно залучити досить великий набір різноманітних систем проектування та моделювання. Ці інструменти дають змогу забезпечити автоматизацію розрахунків й моделювання потоків нанолітрового об'єму біорідинної суміші в мікроканалах.

Для реалізації необхідних функцій, РМСТ інтегрують різноманітні біологічні, оптичні, електромагнітні, температурні та інші датчики й мікропотоків компоненти. Ці компоненти повинні бути спроектовані та перевірені за допомогою різноманітних спеціалізованих ПМК [134], і/або засобами промисловими САПР. Перелік типових промислових САПР, які застосовуються в проектуванні РМСТ представлено в таблиці 5.1.

Табл. 3.1.

Типові промислові САПР для проектування РМСТ.

САПР	Функція	Область застосування
Coventor Ware	проектування	МЕМС, мікрогідродинаміка
IntelliSuite	проектування	МЕМС, мікрогідродинаміка
Cadence	проектування	мікроелектроніка
ANSYS	моделювання	мульти-фізика
COMSOL	моделювання	мульти-фізика
AutoCAD	креслення	механіка
Micado/AutoCAD	креслення	топология, мікрогідродинаміка
BioCAD/AutoCAD	креслення	топология, мікрогідродинаміка
CFD-ACE+	моделювання	мікропотоків, мікрогідродинаміка
CFX	моделювання	мікропотоків, мікрогідродинаміка
Flow-3D	моделювання	мікропотоків, мікрогідродинаміка
PhoeniX	моделювання	оптика, МЕМС
TinkerCell	аналіз	біохімія клітин
e-CELL	аналіз	біохімія клітин
CAD/Art Services	технолог-ні маски	мікроелектроніка

Cowentor Ware, Intellisense Suite, Cadence - це відомі пакети автоматизованого проектування IC/MEMS, які включають спеціальні модулі для проектування PMCT. Спеціальні модулі аналізу мікропотоків дають змогу одночасно вирішувати наступні задачі: 1) проектування складу і динаміки потоку рідинної суміші, 2) формування електрокінетичних потоків, 3) розрахунку стехіометрії та кінетики реакцій, 4) аналізу тепломасопереносу, 5) різноманітні рідинні взаємодії та потоки твердих частинок, як напр., ДНК та мікросфери. ANSYS та COMSOL - також відомі пакети CAE-систем, які дають змогу моделювати дуже широкий клас мультифізичних задач числовими методами. Micado та BioCAD - це плагіни для AutoCAD, розроблені спеціально для проектування топології лаб-чипів. З їх допомогою можна налаштовувати правила проектування топології PMCT в цілому, здійснювати автоматичне трасування між регулюючими клапанами і штампами, формувати файл з командами керування PMCT. CFD-ACE+, CFX, Flow-3D - спеціалізовані пакети моделювання гідродинаміки, в які було додано модулі для моделювання та аналізу мікропотоків. Усі зазначені системи мають розширений набір моделей, методів та процедур для аналізу та візуалізації тепломасообмінних процесів в PMCT. Системи TinkerCell, e-CELL призначені для автоматизованого візуального моделювання та аналізу молекулярних біологічних та біохімічних процесів клітин. Системи підтримують багатоступеневу ієрархію біологічних об'єктів, кожен з яких володіє власним набором атрибутів. Найбільші сімейства об'єктів: фермент, транскрипційні фактори, промотор послідовності ДНК, термінатор, мРНК, флуоресцентний білок і т.д. Також, на групи розбиті процеси, що відбуваються з цими об'єктами: біохімічна реакція, зв'язування з промотором, транскрипція, трансляція тощо. Прикладами атрибутів є послідовність мономерів та константа швидкості реакції. Система дає змогу моделювати просторову організацію клітин та кінетику внутрішньоклітинних та позаклітинних біохімічних процесів. TinkerCell дає змогу легко пристосовуватися до зміни знань про склад і взаємодію біологічних об'єктів. В

системі доступні детерміністичні та стохастичні біологічні моделі, аналіз контролю метаболізму, аналіз балансу потоків, одно- і двовимірний аналіз стійкої рівноваги.

Відомо, що послідовні маршрути проектування мають багато недоліків. Основними з них є довга тривалість процесу проектування і його жорсткість (складність внесення змін і виправлень у проект), що негативно впливає на результат. Тому, для підвищення ефективності проектування, проектні процедури намагаються виконувати паралельно. Будь-який процес проектування має ітераційний характер - помилки або неоптимальні рішення на проміжних етапах заставляють повертатись назад на один або декілька кроків. При послідовному проектуванні повернення назад може здійснюватись лише на 1 крок, бо інтерфейсні зв'язки існують тільки між сусідніми системами.

Для усунення вказаних вище недоліків запропоновано перейти до змішаного паралельно-послідовного проектування, представленого на рис. 5.4.

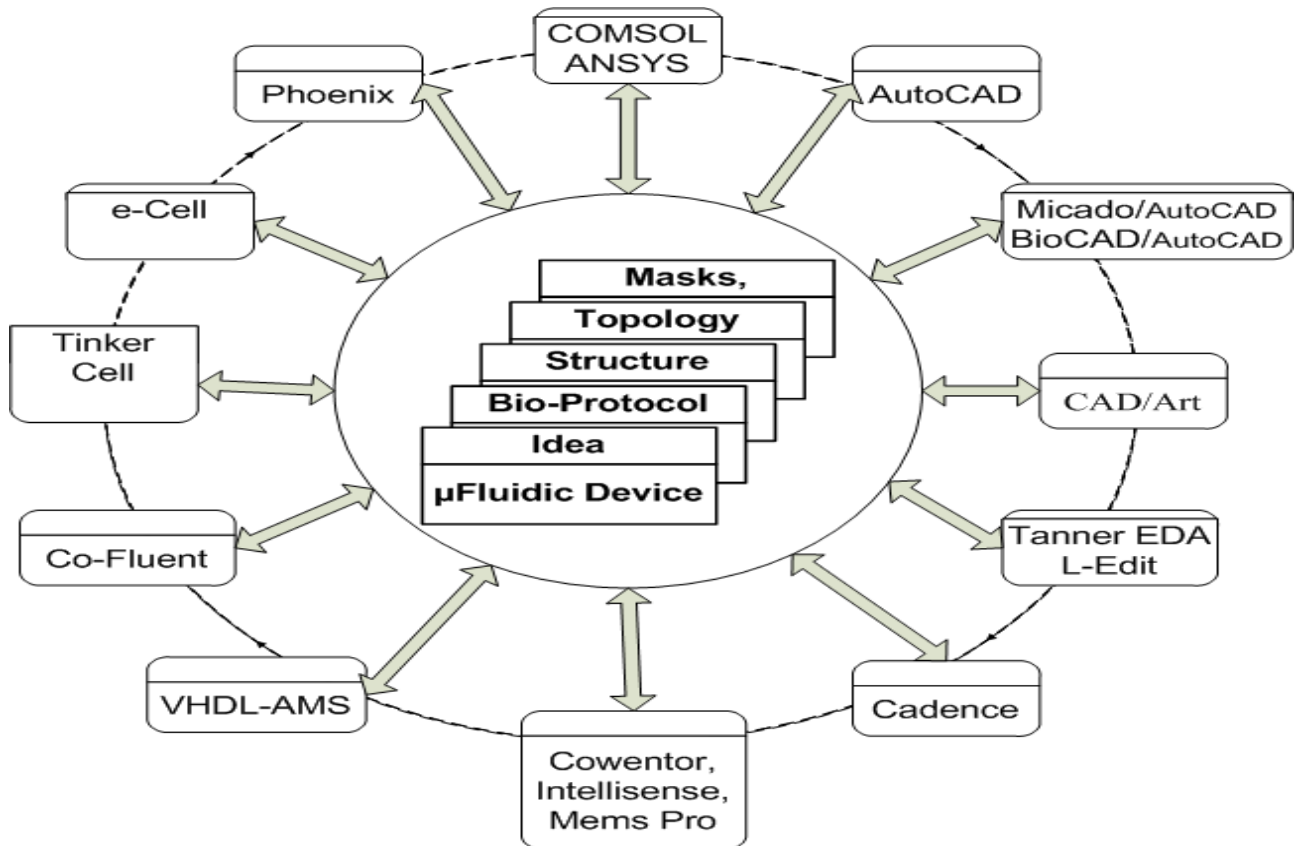


Рис. 3.4. Використання САПР в паралельно-послідовному маршруті проектування РМСТ.

Змішаний паралельно-послідовний маршрут проектування дає змогу врахувати мультидисциплінарний характер процесу проектування РМСТ. Така організація маршруту проектування має ряд переваг:

- скорочується цикл проектування за рахунок розпаралелювання робіт;
- необхідні САПР задіюються лише в потрібні моменти процесу проектування;
- всі учасники проекту одночасно отримують інформацію про хід проектування.

Із-за зростання складності та розширенням областей застосування РМСТ, існує нагальна потреба у відповідних системах автоматизації проектування. Ринок вимагає досягнення такого рівня автоматизації проектування РМСТ, який зараз доступний для н/п мікроелектроніки.

3.3. Технологія розподіленого колективного проектування

Розподілена організація проектних процедур відображає специфіку організації проектної групи, а саме - об'єднання гетерогенних робочих місць у віртуальну групу на основі єдиної моделі проекту. Розподіленою САПР називають таку систему проектування, в якій окремі структурні частини, що відповідають за конкретну функціональність - працюють відносно автономно. При цьому, в розподіленій САПР можна виділити логічну і фізичну розподіленість. Основними компонентами розподілених САПР є [135]:

1. Робочі станції інженерів (з різними апаратними платформами і ОС);
2. Розподілені обчислювальні модулі;
3. Розподілені бази даних і знань;
4. Комунікаційна платформа для розподіленого проектування;
5. Промислове устаткування для виготовлення спроектованих об'єктів.

Основною задачею розподілених САПР є їх здатність працювати з віртуальним прототипом об'єкту проектування. Мета віртуального прототипування - побудувати такий віртуальний макет, щоб проектні задачі

стали очевидними і передбачуваними, та могли бути розв'язані в рамках спільного розподіленого робочого середовища. Таке розподілене середовище проектування, де віртуальний прототип об'єкту проектування розповсюджений через мережу серед команди проектувальників з різними платформами, операційними системами, було запропоновано в роботі [136, 137]. В процесі проектування, дані динамічно мігрують через різні системи проектування, файли проектів, бази даних і мережі. При цьому, саме модель об'єкту проектування повинна дозволяти одночасний доступ до проектних даних різним учасникам. В загальному випадку, такий підхід в розподілених САПР був використаний на основі аналогії з теорією розподілених БД [138]:

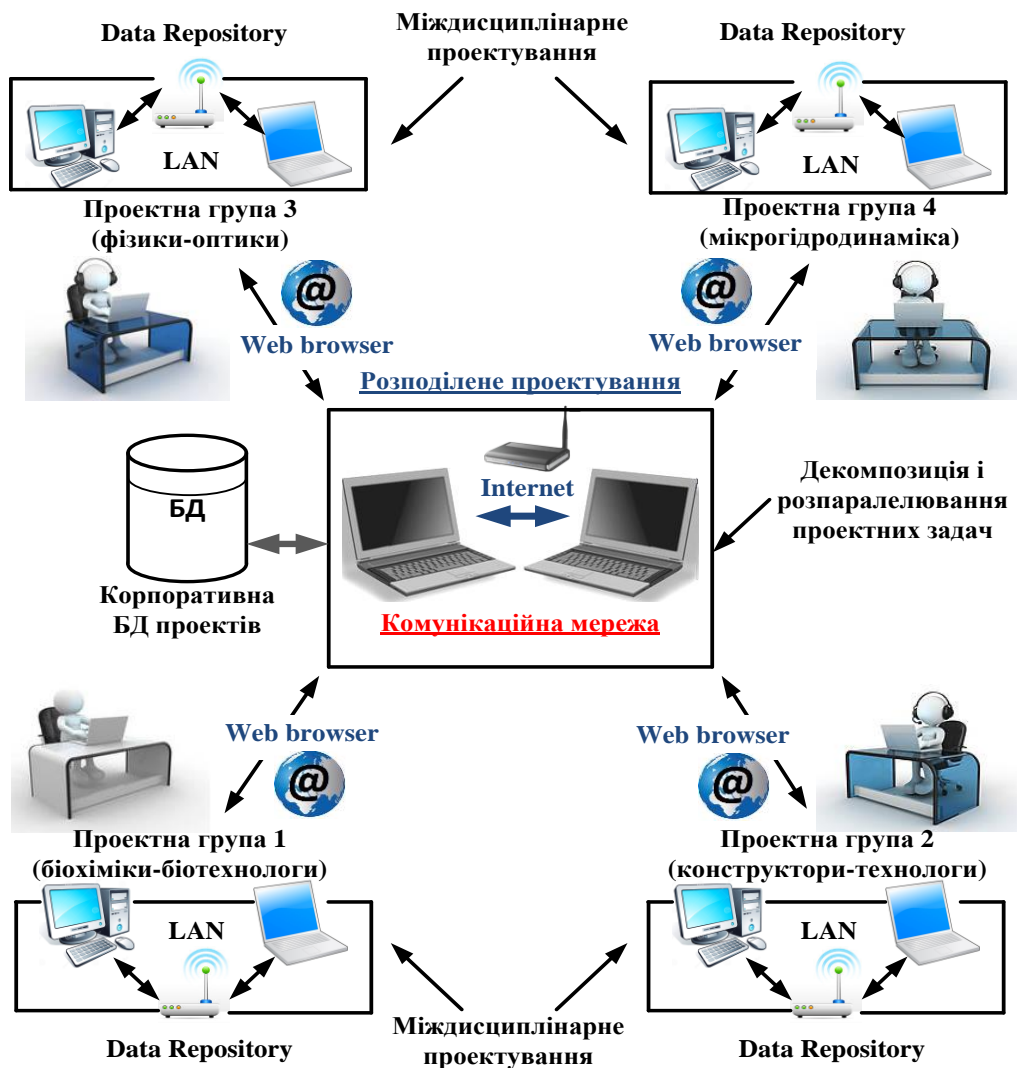


Рис. 3.5. Принципова схема розподіленого проектування в САПР.

Організація паралельної роботи у розподіленому проектуванні вимагає декомпозиції проекту на декілька функціональних частин. При цьому, робота над кожною частиною повинна йти окремо, а об'єднання їх результатів здійснюється тільки на завершальному етапі. Такий підхід характеризується основним недоліком – між частинами проекту можуть виникати неузгодження, які доводиться усувати вручну. Це суттєво знижує рівень автоматизації проектування і приводить до виникнення суб'єктивних помилок. А формальне об'єднання може взагалі порушувати вхідні обмеження на об'єкт проектування. Процес усунення таких порушень, має ітераційний характер і вимагає запуску глобальних процедур контролю правил та обмежень на процес проектування і їх корекції. Тому, час, який був зекономлений завдяки розпаралелюванню процедур, втрачається під час стикування проектних рішень.

Подолання цих недоліків виявилось можливим за рахунок використання технології розподіленого колективного проектування. Під колективним проектуванням будемо розуміти спільний синхронний доступ декількох проектних команд до актуальної проектної інформації в єдиному розподіленому проекті з можливістю змінювати її в режимі реального часу. Технологія колективного проектування вимагає підтримки постійного багатокористувацького доступу до об'єктів і методів моделі проекту з боку різномірних САПР. Тому, основною передумовою організації розподіленого колективного проектування засобами гетерогенних САПР є наявність спеціалізованого програмного середовища проектування (фреймворку), яке обслуговує запити користувачів.

Середовище розподіленого колективного проектування повинно дозволяти декільком проектувальникам одночасно працювати над одним об'єктом (в єдиній базі даних) без розбиття його на частини. При цьому кожен інженер може втручатись в роботу інших, і всі конфлікти повинні автоматично вирішуватись в режимі реального часу.

Принцип роботи такого середовища проектування базується на

використанні технології клієнт - менеджер. Для цього спеціалізована процедура - менеджер сесії проектування організовує і керує сесією, синхронізуючи роботу декількох клієнтів. Група проектувальників - клієнтів, зареєстрована для колективної роботи над проектом, отримує право доступу до середовища проектування. Кожен клієнт може логуватись у проект з робочого місця своєї САПР. Якщо це первинна ініціалізація, то проект спочатку завантажується на сервер, утворює сесію проектування, а далі проектні дані передаються на комп'ютер клієнта, що ініціалізував проект. Будь-який інженер-проектувальник з авторизованої групи може підключитися до поточної сесії проекту, встановлюючи при цьому ознаку активності. Дана ознака присвоюється клієнту, який може редагувати проект, використовуючи звичайні засоби проектування, інсталювані на робочому місці проектувальника. Основні завдання менеджера сесії – отримання всіх проектних змін, що вносяться клієнтами, перевірка їх щодо відповідності правам доступу та правилам проектування, вирішення конфліктів, що виникають між клієнтами, а також синхронне оновлення загального репозитарію проекту і локальних баз даних клієнтів. При цьому клієнти зможуть використовувати всі ресурси процесора і пам'яті локальних машин, миттєво (в режимі реального часу) отримувати інформацію про зміни об'єкта проектування, що вносяться іншими клієнтами.

Кожна операція редагування об'єкта асоціюється менеджером сесії з певною подією і реєструється як запит на оновлення репозитарію проекту. Після локальної перевірки виконання правил проектування на версії клієнта, проектна зміна передається менеджерові у вигляді повідомлення про те, що слід змінити/видалити/додати в базу даних. Повідомлення потрапляє у вхідну чергу менеджера сесії і обробляється в порядку надходження. При цьому здійснюється контроль правил і прав доступу, а також перевірка на можливі конфлікти з діями інших клієнтів. Якщо порушень і конфліктів немає, зміни реєструються, передаються у вихідну чергу і розсилаються всім активним клієнтам. Разом з розсиланням клієнт отримує підтвердження легітимності виконаної ним

операції. Якщо операція призводить до порушень, менеджер сесії намагається відкоригувати зміни так, щоб їх усунути, а якщо це виявляється неможливим, клієнтові надсилається відмова у виконанні операції.

3.4. Розроблення моделі гетерогенного середовища проектування

Гетерогенне середовище проектування реалізуємо у вигляді програмного засобу (фреймворк), який завдяки інформаційно-комунікаційним технологіям та спеціалізованим API-інтерфейсам об'єднує різні САПР і забезпечує розподілену колективну роботу над спільним об'єктом проектування. Таке середовище формує гнучку візуальну комунікацію і забезпечує посередництво, при якому один проектувальник може зрозуміти модель чи проект іншого. Тобто, в основі представлення проектних елементів у спільному проектному просторі лежить їх спільне використання [139].

Колективне проектування здійснюється групами проектувальників, що працюють у спільному просторі проектних вимог, креслень і документів. Синхронність співпраці означає, що всі члени проектної команди можуть одночасно працювати над єдиною документацією / інформацією / проблемою. Цей вид співпраці вимагає розширеної взаємодії між проектувальниками в одному або різних дисциплінарних доменах. Для цього інформаційна підтримка такої діяльності повинна забезпечувати надійний обмін проектними даними.

Модель об'єкту проектування в гетерогенних розподілених системах включає декілька компонентів[140, 141]: геометричну модель, яку САПР може обробляти та візуалізувати на екрані робочих станцій; математичну модель, за допомогою якої можна аналізувати об'єкт та усувати конфліктні ситуації; комплексне представлення проектного рішення. Модель середовища для розподіленого колективного проектування, яка враховує ці вимоги, запропонована на рис. 5.6. Вона передбачає, що різні САПР можуть одночасно отримати доступ до об'єкту проектування і синхронно працювати під

керівництвом сервера. Враховуючи висунуті вимоги, дана модель формує дві категорії середовища проектування: спільне візуальне представлення та спільну обробку проектних даних.

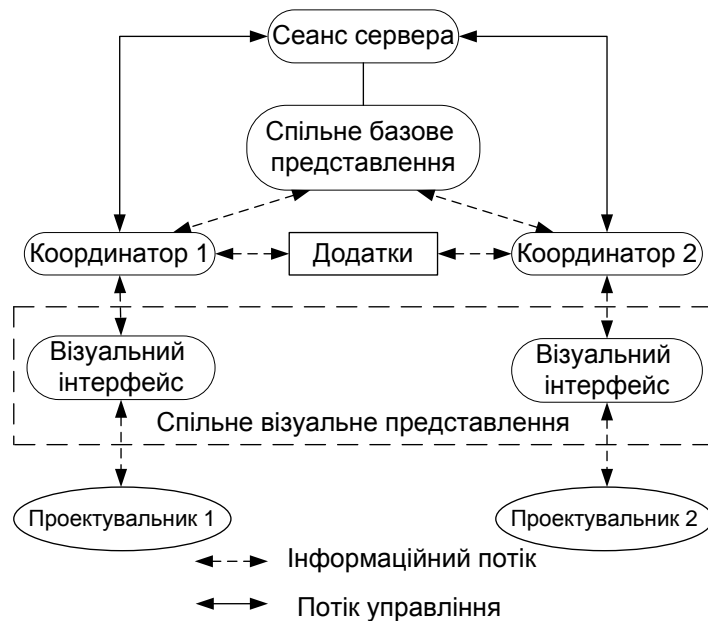


Рис. 3.6. Модель гетерогенного середовища розподіленого проектування.

Проектувальники здатні бачити проектні рішення один одного, що забезпечується одночасним візуальним представленням, а також використовувати спільні результати проектування, що забезпечується синхронною передачею проектних даних через централізований сервер.

Чотири компоненти цієї моделі включають [142]:

1. Сесійний сервер – стартує процес проектування та відповідає за підтримку сесій розподіленого проектування.
2. Координатор – модуль керування, який контролює обмін даними між модулями САПР і середовищем проектування.
3. Візуальний інтерфейс – система представлення спільних елементів проекту з можливістю візуалізації конфліктних елементів.
4. Спільне базове представлення – множина моделей об'єктів і процесів, які забезпечують вирішення конфліктних ситуацій та забезпечують специфічні проектні рішення при зображенні елементів проекту та їх взаємозв'язків.

3.5. Розроблення гетерогенного середовища для мультимасштабного проектування

Останні досягнення в галузі інформаційно-комунікаційних технологій дозволили розробникам САПР впритул підійти до вирішення проблеми он-лайнного розподіленого проектування. Вдосконалення систем розподіленого проектування відбувається в трьох напрямках.

1) Впровадження в складі САПР комунікаційних підсистем для обміну проектною документацією між територіально розподіленими проектними групами. Цей напрямок характерний для закритих САПР і полягає в обміні результатів проектування між учасниками проекту за рахунок реплікації БД або використання систем контролю версій. Він має низьку ефективність і не забезпечує колективного проектування в реальному часі, а лише дає змогу обмінюватись проектними файлами. Щоб створити, заповнити і поновити вміст проектної інформації, файли проекту передаються стандартними засобами, що завантажує мережний трафік, обмежує доступ до сервера даних та загалом ускладнює процеси редагування й перегляду [143].

2) Створення спеціалізованих середовищ проектування (фреймворків), які інтегрують існуючі САПР й забезпечують розподілену колективну роботу над проектами. Цей напрямок використовується більшістю сучасних САПР. Для об'єднання розподілених груп в межах одного проекту, в структуру САПР вводять спеціальні комунікаційні модулі, які призначені сформувати єдине проектне середовище. Реалізація розподіленого проектування ускладнюється тим, що більшість існуючих промислових САПР підтримують власну унікальну модель проекту, яка оптимізована для зберігання і локальної обробки інженерних даних і не призначена для виконання віддалених запитів [144].

3) розроблення нових спеціалізованих он-лайнних розподілених САПР. Цей напрямок, в основному, характерний для науково-дослідних університетських проектів по створенню/модернізації САПР, орієнтованих на Інтернет. Такі інженерні системи спеціально розробляються як мережні системи

з цільовим потоком інформації від клієнта до центрального сервера обробки даних і навпаки. Основна задача таких проектів по розробленні мережевих САПР полягає в: 1) реалізації групової роботи, яка базується на потокових технологіях та візуалізації проектних моделей через Інтернет; 2) розробці проектуючих модулів, що використовують технологію віддаленого виклику процедур через Інтернет; 3) підтримці синхронної колективної роботи над спільним об'єктом проектування; 4) розробці нових 3D моделей для конструювання, які б відповідали потребам розподілених САПР [145].

В даній дисертаційній роботі використано 2-й напрямок, а саме розроблення спільного гетерогенного проектного середовища, оскільки воно забезпечує проектування мультидисциплінарних об'єктів і систем [146].

3.5.1. Архітектура середовища проектування

При розробленні програмної архітектури для середовища проектування враховувались різноманітні вимоги: основне призначення і функції середовища, необхідна продуктивність і пропускна здатність, умови експлуатації системи, вимоги надійності, масштабованості і безпеки, особливості об'єкту автоматизації тощо. Базуючись на цих вимогах, було використано n-рівневу архітектуру, оскільки саме на цій архітектурі базуються більшість web-орієнтованих серверних систем [147]:

- 1) рівень бази даних клієнта - забезпечує локальну роботу САПР, зберігання та відновлення даних клієнта;
- 2) рівень клієнта - забезпечує створення, редагування, видалення та різного роду маніпуляції з моделями об'єкту проектування;
- 3) комунікаційний рівень - відповідає за взаємодію між учасниками проектування та комунікацію між колективними додатками;
- 4) рівень бізнес-застосувань - забезпечує функціонування сервера бізнес-застосувань і організовує необхідну обробку проектної інформації;
- 5) рівень сервера бази даних - забезпечує зберігання та відновлення

даних в глобальному репозиторії проекту.

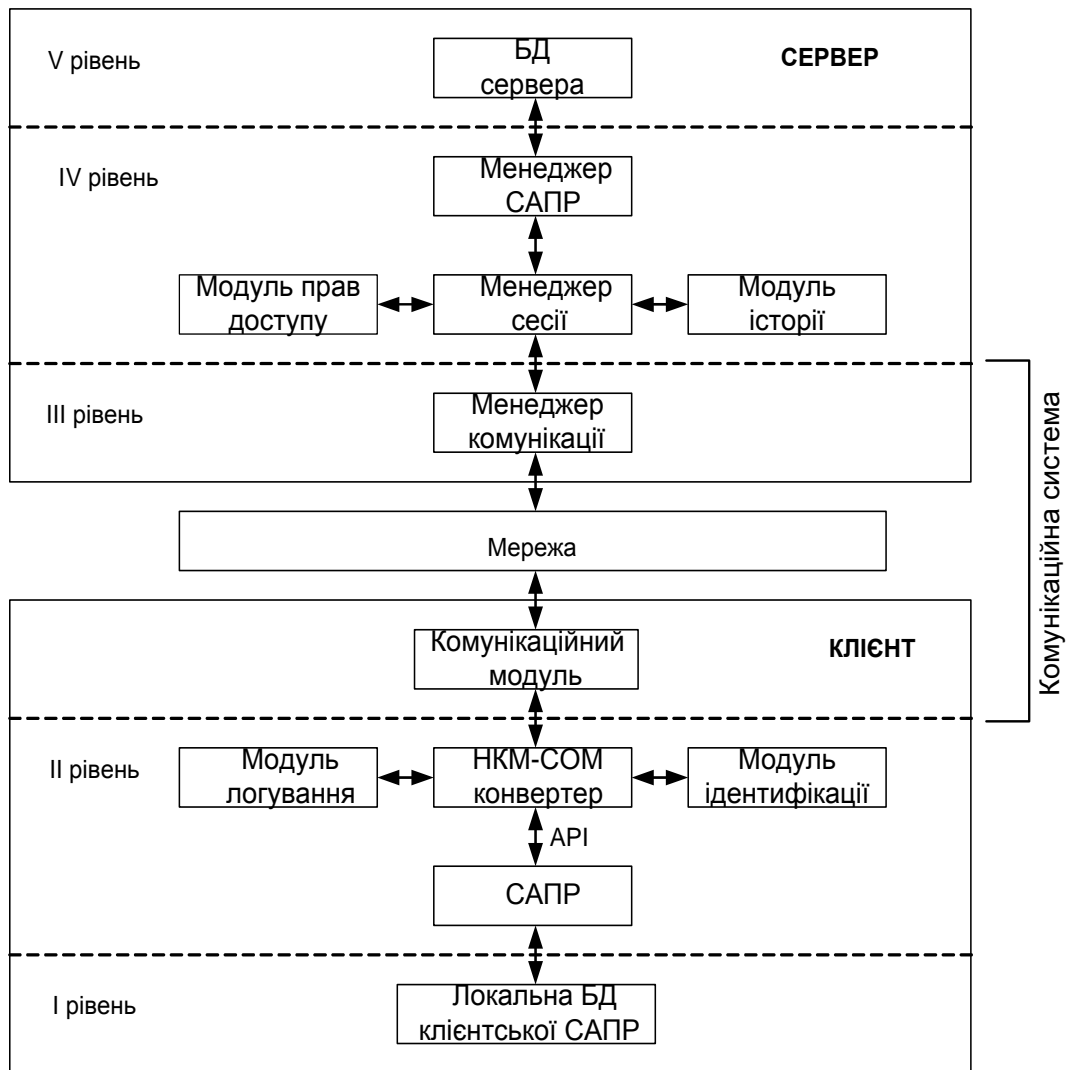


Рис. 3.7. N-рівнева модель архітектури клієнт/сервер для колективної розподіленої системи проектування.

3.5.2. Структура середовища для розподіленого проектування

Організаційно-технічна структура середовища розподіленого проектування базується на міждисциплінарному об'єднанні організаційної і технічної діяльності проектувальників. У колективному проектуванні, помилки в організаційних взаємодіях будуть викликати конфлікти в технічному проекті і навпаки. Так, непорозуміння на рівні функціональної структури об'єкта проектування зробить процес проектування складнішим і призведе до появи

технічних конфліктів.

Тому, однією з основних функцій середовища розподіленого проектування - керування конфліктами. Дана система складається з двох частин: 1) ідентифікація конфліктів і 2) вирішення конфліктів. Система ідентифікації конфліктів виявляє і класифікує конфлікти проектування, а система вирішення вибирає стратегію для вирішення або усунення відповідного класу конфліктів.



Рис. 3.8. Організаційно-технічна модель середовища проектування.

Як показано на рис. 5.8, технічні рішення та соціальні комунікаційні взаємодії учасників - це компоненти в межах колективного проектування. Шляхом прийняття технічних рішень в рамках своїх ролей, учасники проекту можуть створювати, змінювати та оцінювати об'єкт проектування. А конфлікти можуть відбуватися через взаємозалежність завдань та відмінності у цілях учасників процесу проектування. Для вирішення конфліктів проектування, запропоновано підходи на основі побудови сервісних програм для проектувальників, категоризації знань вирішення протиріч, тощо [150].

Організаційно-технічна модель середовища проектування дозволяє реалізувати методологію розподіленого мультимасштабного проектування, а

також керування технічними, методичними та організаційними рішеннями поміж учасниками проекту. Весь процес проектування здійснюється в рамках єдиного середовища проектування. Два ключових компонента, які об'єднують технічні рішення і організацію взаємодії - це модель процесу проектування і модель керування конфліктами.

3.5.3. Менеджмент конфліктів в середовищі проектування

Ключовою проблемою розподіленого колективного проектування є міждисциплінарні проектні взаємозалежності та територіальна відокремленість проектувальників, які призводять до появи специфічних конфліктів, яких немає в традиційному проектуванні. Ці конфлікти впливають на ефективність і якість результатів проектування та призводять до тривалих і дорогих доопрацювань, до прийняття небажаних технічних рішень і компромісів. А це тормозить як розвиток, так і практичне застосування колективних систем проектування.

Конфлікт в проектуванні – це два або більше взаємно-несумісних проектних рішень щодо задоволення вимог проектування. Одна з основних причин виникнення конфліктів – відсутність або недостатність інформації про проектні рішення інших учасників проектування, та про причини відхилення або прийняття проектних рішень. Часто конфлікти з'являються, коли нова сутність, яка раніше не існувала, появляється в описі проекту. Для того, щоб вирішувати такі конфлікти розподіленого проектування, потрібно розв'язати задачу розпізнавання конфліктної сутності.

Середовище розподіленого проектування повинно забезпечувати розпізнавання конфліктів за такими ознаками [148, 149]:

- (1) генерування спеціальної конфліктної функції, яка виявляє відмінності від існуючого опису проекту;
- (2) аналіз конфліктної поведінки, коли розпізнається невизначена дія проектувальника;
- (3) поява конфліктної форми, в якій деякий аспект графічної форми, який

спочатку не був зображений, стає в центрі обробки.

Розподілене колективне проектування складних об'єктів має ряд особливостей в порівнянні з традиційним одноосібним або мережним проектуванням. Мультидисциплінарні групи проектувальників, зазвичай, складаються з експертів з різною кваліфікацією та досвідом, які працюють над спільним проектом. Взаємодія між проектувальниками здійснюється в процесі обміну або розподілу завдань, ресурсів, результатів тощо. В процесі проектування дії/результати одного проектувальника впливають на дії інших учасників проектування, утворюючи конфлікти проектування. Такі конфлікти можуть мати різну природу і з'являться на різних рівнях абстракції.

Колективне проектування – це процес прийняття технічних рішень, які приймає група проектувальників в процесі колективної взаємодії. Звідси слідує, що в процесі колективного проектування виникають складні організаційні, технологічні і міждисциплінарні залежності. Ці залежності формують конфлікти, які можна розділити на дві групи – технічні й організаційні рис. 5.8.

Технічні конфлікти – це конфлікти, які виникають і в традиційних процесах проектування. Тому, сучасні САПР мають досить широкі засоби (методи, алгоритми, процедури) ідентифікації та вирішення таких конфліктів. Організаційні конфлікти також можуть з'являться в традиційних процесах проектування, однак, в колективних процесах вони набувають особливо критичних форм [150]. Для їх вирішення можна: 1) модифікувати організаційно-методичні засоби існуючих САПР; 2) використовувати додаткові програмно-технічні надбудови над автономними САПР; 3) модифікувати існуючі системи проектування і створити єдину колективну організаційно-технічну систему проектування. Принципи і порядок вирішення організаційних конфліктів необхідно погоджувати з усіма учасниками процесу проектування. В колективному проектуванні організаційну складову неможливо відділити від технічних результатів проектування, оскільки її вплив присутній на всіх етапах проектування.

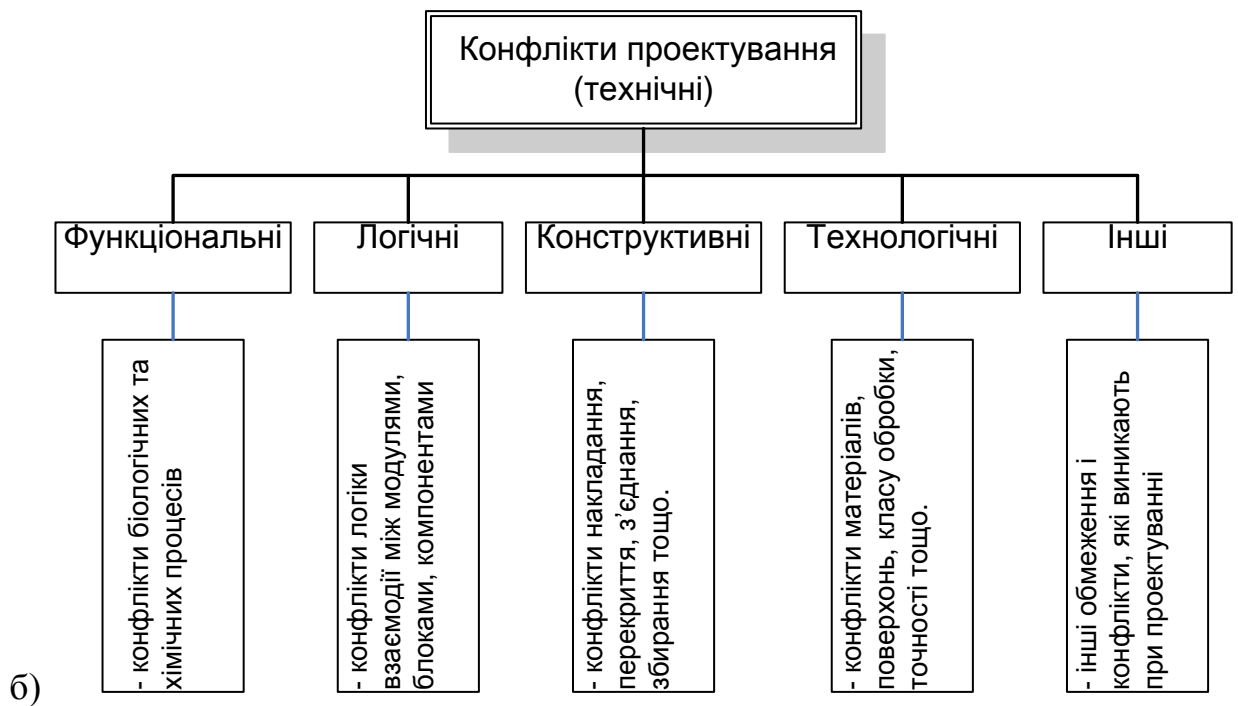
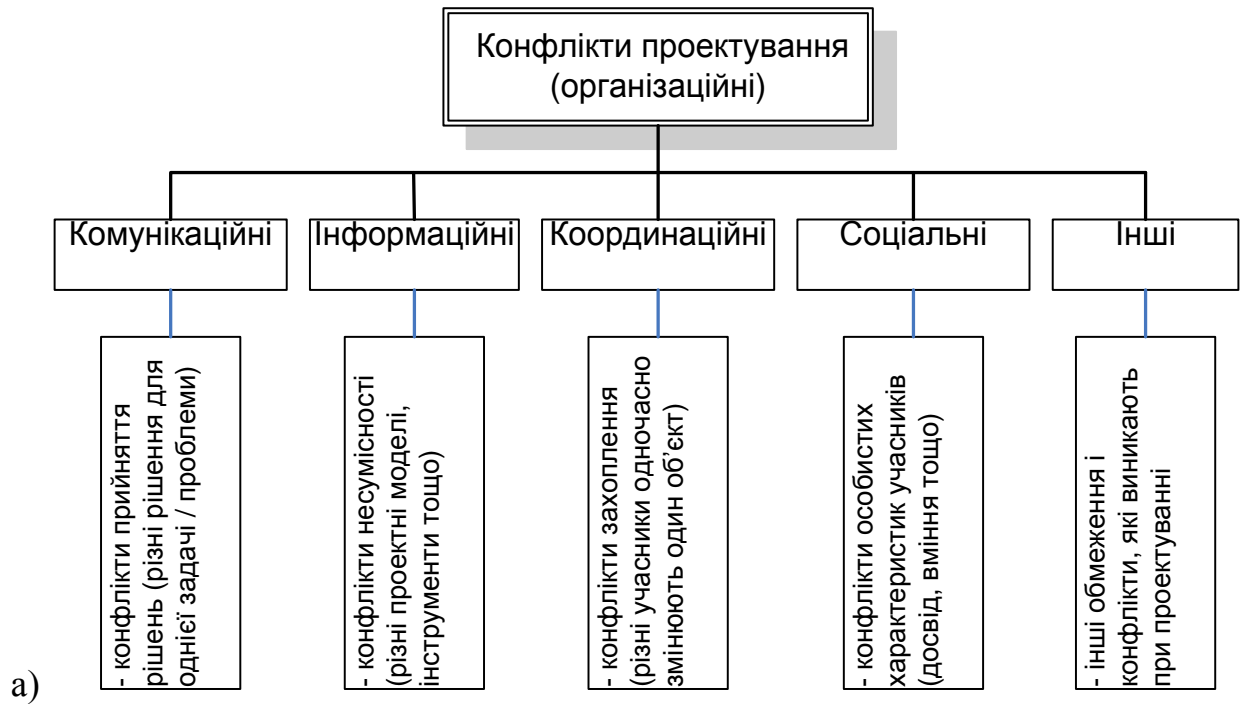


Рис. 3.9. Організаційно-технічні конфлікти в колективному проектуванні.

В основу вирішення конфліктів покладено універсальну методіку, яка базується на аналізі сценаріїв проектування та порівняння їх зі стандартними діаграмами проектування, оскільки її можна застосовувати в довільному процесі проектування, Рис. 3.10.

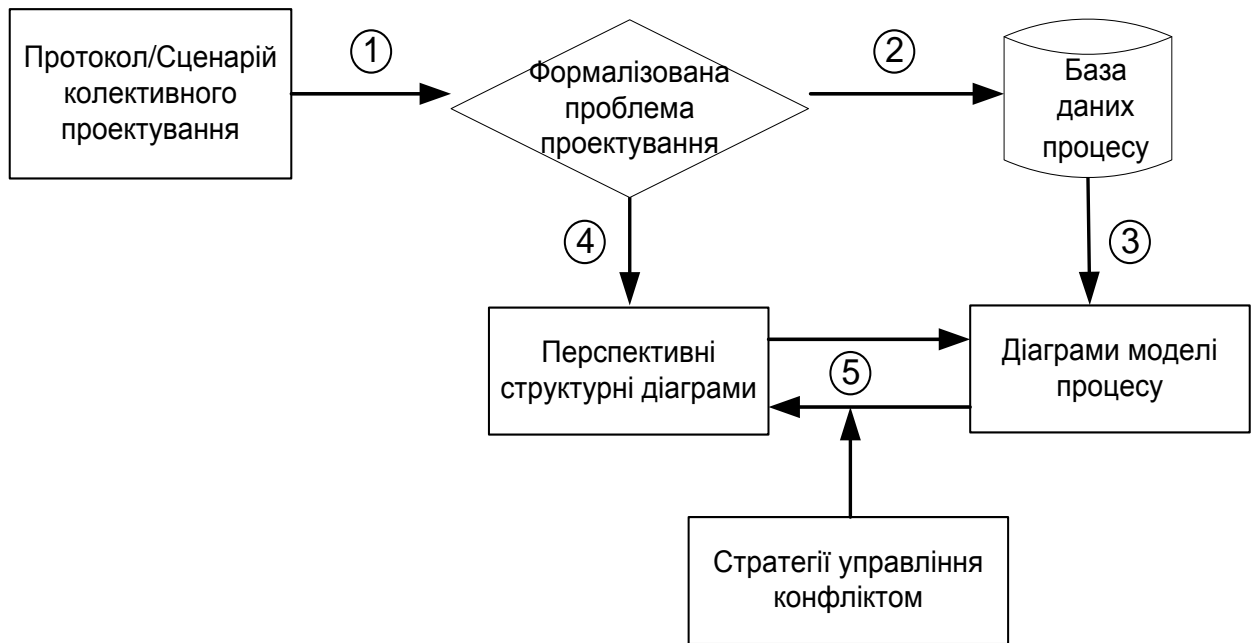


Рис. 3.10. Основні кроки методики вирішення конфліктів.

Методика вирішення конфліктів включає п'ять кроків:

1. Аналіз проектної команди і формалізація задачі проектування. Цей крок необхідний для формування власного проектного маршруту у структурованій формі. Принципове завдання цього кроку - вияснення перспектив учасників та ідентифікація засобів, якими вони взаємодіють.
2. Побудова бази даних процесу проектування. Тут формують базу даних з послідовностями команд, які виконують учасники проектування. Така база даних може бути побудована на основі формалізованого опису проекту, який містить проектні дії і проектні рішення у тій послідовності, яку сформувавши учасники проектування.

Наступними кроками спеціалізовані програмні інструменти формують діаграму процесу проектування та діаграму стану перспектив учасників проектування.

3. Автоматична генерація маршрутів процесу проектування;
4. Побудова діаграми перспективних станів учасників проектування;
5. Аналіз діаграм та вибір найкращої стратегії для усунення конфлікту.

Порівнюючи інформацію між двома діаграмами в інтерактивному режимі можна виявити потенційні конфлікти проектування. А маючи множину стратегій керування конфліктами – вибрати відповідну стратегію (високорівневий план, чи порядок дій), який мінімізує вартість процесу виявлення і вирішення конфліктів.

Конфлікти, що виникають на різних стадіях розподіленого процесу проектування призводять до подорожчання проектних робіт, затримок в розробці виробів або небажаних компромісних рішень. Для керування конфліктами, згідно запропонованої методики, потрібно формалізувати проектну процедуру, діагностувати конфліктну ситуацію, ідентифікувати причини її появи, а далі усунути конфлікт на основі вибраної стратегії.

3.5.4. Комунікаційна платформа для середовища проектування

До основних функцій комунікаційної програми віднесено можливість спілкування розробників протягом усього часу виконання проекту. У віддалених розподілених САПР виникає необхідність в отриманні проектної інформації від інших учасників процесу проектування. Так, наприклад, при проектуванні якоїсь складної деталі, яка складається з різних частин, а ті, в свою чергу, проектуються різними підрозділами САПРу, досить необхідна узгодженість і відповідність в роботі цих груп проектувальників.

Розподілена обробка допускає, що окремі робочі місця можна з'єднати комунікаційною мережею так, що певне завдання могло виконуватись (оброблятись) на декількох територіально розподілених САПР. Технологія такої розподіленої обробки проектних даних повинна забезпечувати клієнтові доступ до розподіленої БД аналогічно, як і доступ до централізованої БД. При цьому дані повинні зберігатися як у локальному вузлі, так і у віддаленому репозиторії – тобто, їх розташування повинно залишатися прозорим і для кінцевого користувача, і для проектуючого модуля.

Середовище гетерогенного проектування може бути реалізоване на різних комунікаційних технологіях. За останні роки найбільш ефективними показали

себе дві технології:

- 1) GRID технологія [151, 152, 153], та
- 2) технологія на основі SOA [154, 155, 156].

Очевидно, що для інтеграції надскладних і надвеликих проектів використання GRID-технології в якості комунікаційної платформи є правомірним і ефективним [157, 158]. Вона забезпечує різноманітні сервісні функції, пов'язані з обміном інформаційними ресурсами, працює у гетерогенному середовищі, легко масштабується, забезпечує належний рівень безпеки і може адаптуватись майже до будь-якого процесу колективної розробки. Її використання дозволяє підвищити швидкість і ефективність комунікації та обміну даними між учасниками процесу проектування. Однак, при організації процесу колективного проектування в рамках невеликої організації використання GRID-технології є громіздким і надлишковим [159].

Тому, в роботі було розроблено структуру комунікаційної системи на основі принципів сервіс-орієнтованої архітектури. Традиційно, основу системи складають дві частини - сервер і клієнт. Для забезпечення зв'язку та обміну інформацією використовуються низькорівневі комунікаційні сервіси. Сервер призначений організувати та обслуговувати сесію зв'язку між користувачами. Умовно його роділено на два модулі, Рис. 3.11: 1) Модуль керування сесією; 2) Web-сервіси (Server), що містять SOAP прослуховувач, SOAP диспетчер і прикладні web-сервіси.

Web-сервіси відповідають за налагодження зв'язків та пересилку даних. Плюс web-сервісів в тому, що web-сервіси кросс-платформенні. Це досягається тим, що web-сервіси для комунікації з програмами-споживачами і між собою використовують стандартні Internet-протоколи HTTP і стандартний формат даних XML. Відповідно web-сервіси можуть бути реалізовані на багатьох мовах програмування. Будь-яка CVS-сумісна мова може бути використана для створення web-сервісу на сервері - потрібно лише, щоб цю мову реалізовував СОМ-провайдер.

Web-сервер отримує запит ззовні, обробляє його, записує історію і повертає назад результат обробки. Всередині web-сервісу сервера міститься об'єкт, який прослуховує весь вхідний трафік, тобто відстежує адресовані серверу запити. Цей об'єкт - SOAP прослуховувач напряду взаємодіє з SOAP-диспетчером, який перенаправляє запити до відповідного сервіса. Хоча бізнес-логіка може бути реалізована безпосередньо всередині web-сервіса, але, з іншого боку, web-сервіс може служити інтерфейсом між віддаленими запитами і зверненням СОМ-об'єкту. Тому, запит до СОМ-об'єкту проходить через диспетчера, який надає простий інтерфейс для роботи, і ховає, таким чином, складну бізнес-логіку прикладного сервіса.

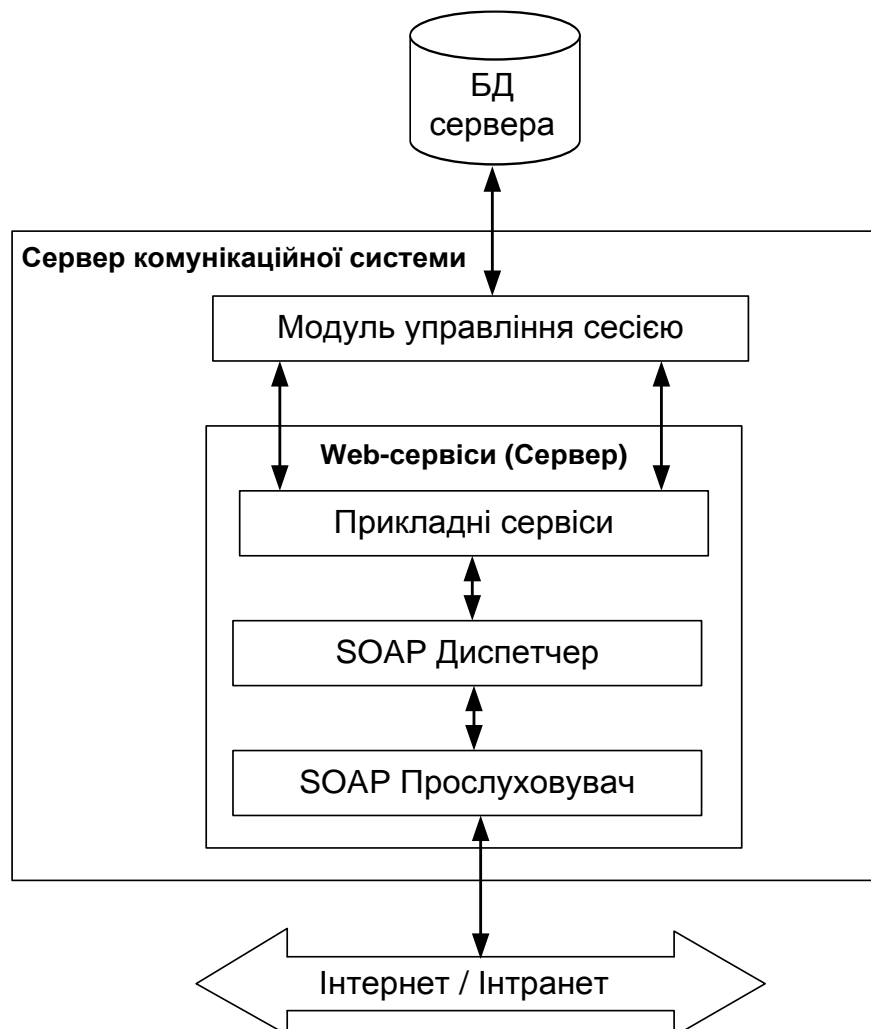


Рис. 3.11. Структура сервера комунікаційної системи.

Іншим модулем комунікаційного сервера є модуль керування сесією. Він

дає змогу налаштувати певні параметри сесії. На Рис. 3.12 зображено головне вікно програми Сервер. В цьому вікні ми повинні вказати ім'я сесії, при необхідності пароль доступу, порт, а також максимальну кількість користувачів, що можуть приєднатися до сервера. Після цього сервер запускається натисненням клавіші "Start". Внизу з лівої сторони можна побачити актуальний стан сервера: "Server not running", або "Server running".

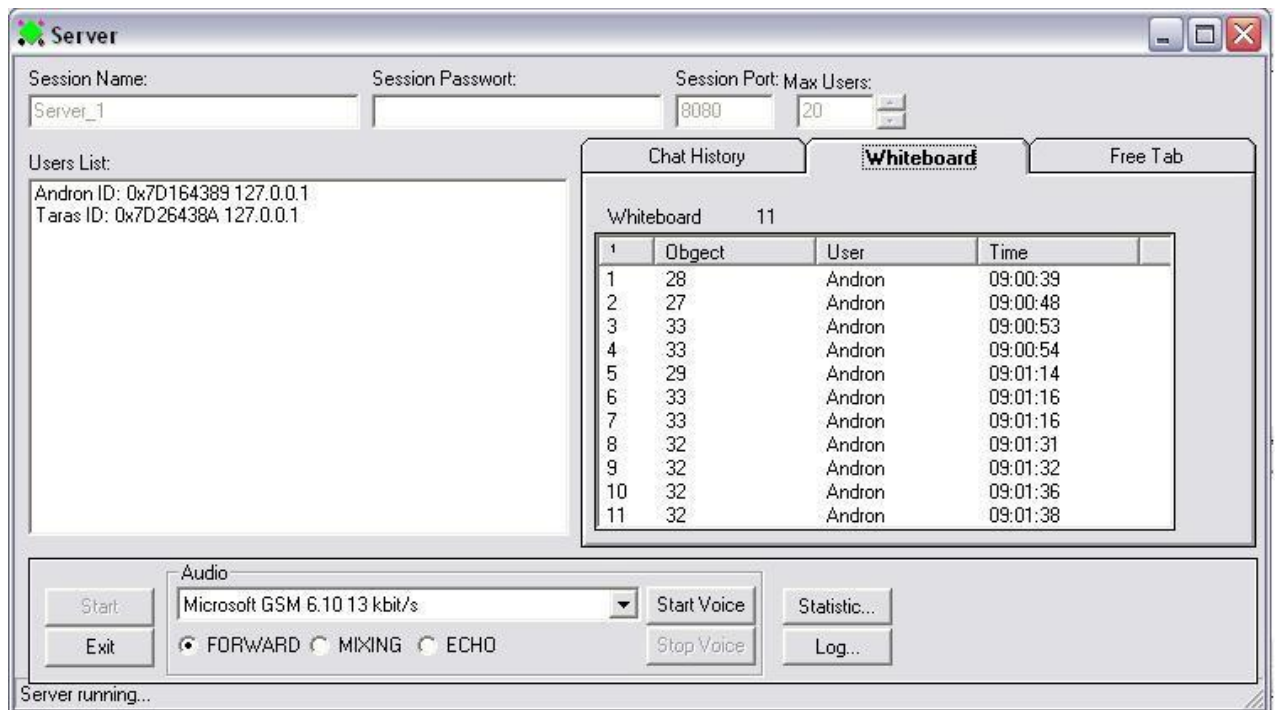


Рис. 3.12. Головне вікно комунікаційного сервера.

В даному модулі також міститься інформація про всіх зареєстрованих користувачів. Новий користувач при логуванні одразу відображається у вікні Users List. При виході певного користувача дана інформація надсилається через Web-сервіси і він видаляється із списку. При некоректному виході користувача інформація про вихід не надійде, і він надалі залишатиметься у списку користувачів. Для уникнення такої ситуації, даний модуль час від часу робить перевірку усього списку користувачів. Модуль керування сесією дає змогу запустити VoiceServer – сервер звукових потоків, який використовується при потребі передачі голосових повідомлень.

3.5.5. Клієнтська частина середовища колективного проектування

Клієнт середовища колективного проектування є основним інструментом, який забезпечує зв'язок між локальною САПР - комунікаційним сервером та САПР інших учасників процесу проектування. Клієнт також підтримує функції, які необхідні для здійснення комунікації. Умовно програму-Клієнт можна розділити на наступні модулі: 1) Модуль логування та налаштування; 2) модуль чату; 3) модуль графіки; 4) модуль пересилання файлів; 5) модуль аудіо-відео; 6) модуль менеджера конфліктів; 7) модуль web-сервісів клієнта.

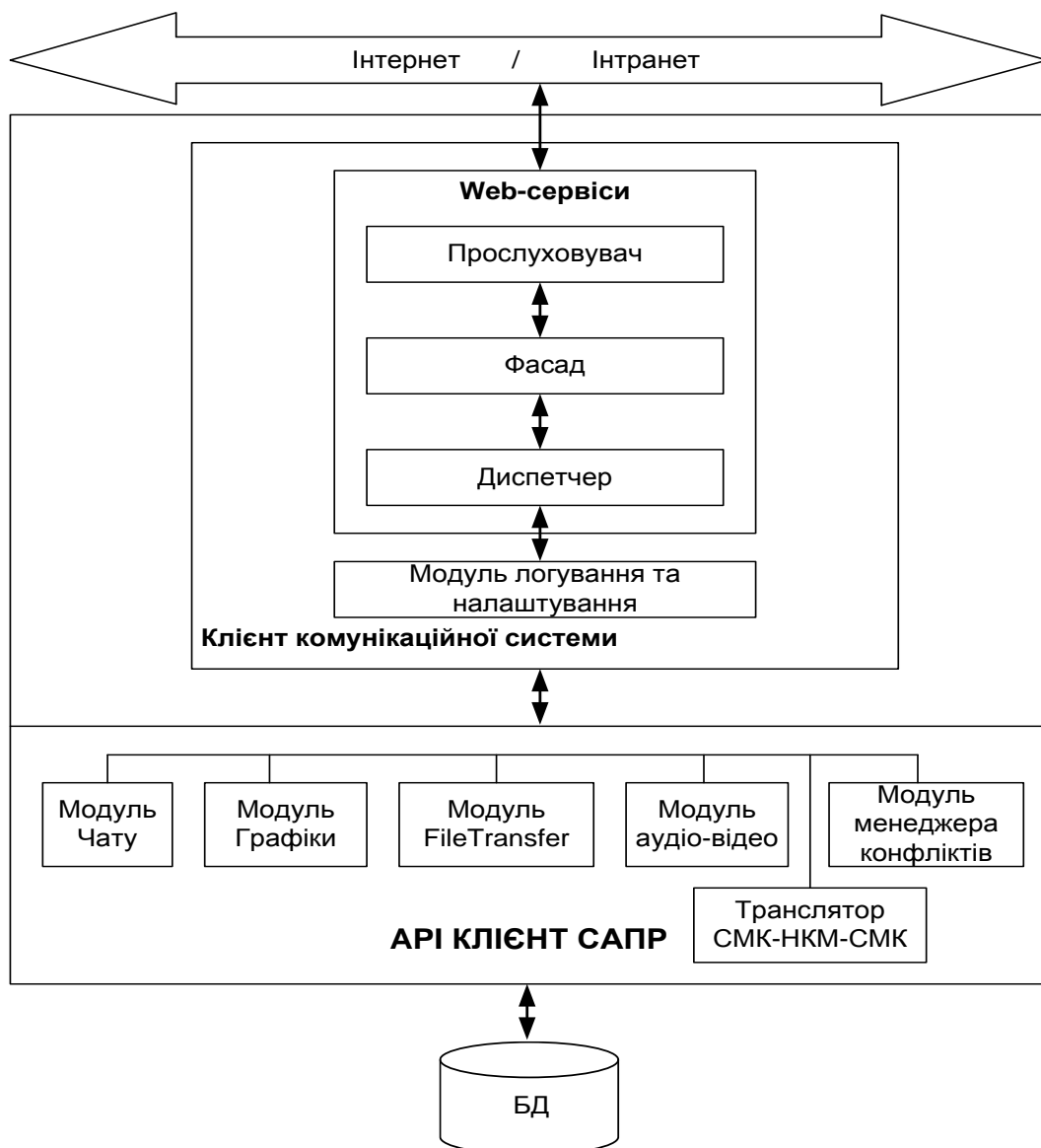


Рис. 3.13. Структура клієнта.

Прототип клієнтської частини середовища проектування реалізовано в

середовищі VisualBasic. Вибір цього засобу програмування обумовлено тим, що більшість комерційних САПР мають в своєму складі засоби програмування інтерфейсів та макросів на VisualBasic. За допомогою цих API-інтерфейсів можна отримати програмний доступ до моделі об'єкту проектування і перехоплювати чи передавати проектні команди безпосередньо в ядро моделі. Головне вікно клієнта середовища проектування представлено на рис. 5.14.

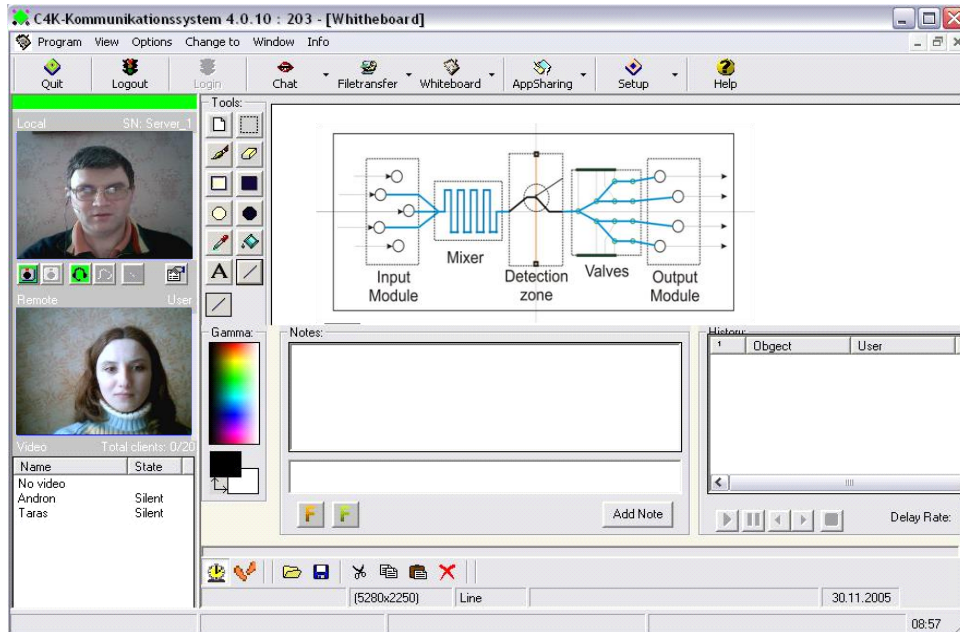


Рис. 3.14. Головне вікно програми-клієнта середовища проектування.

Модуль логування та налаштування за допомогою Web-сервісів приймає від сервера повідомлення про приєднання нового чи вихід іншого користувача із поточної сесії. При запуску програми цей модуль, використовуючи Web-сервіси, здійснює пошук сервера по таких параметрах як: Host Name та Host Port. Якщо система знаходить потрібну сесію, тоді користувач, ввівши такі параметри як User Name, Client Port, і при необхідності Password, може приєднатися до поточної сесії. При коректному виході із програми даний модуль відсилає повідомлення на сервер про свій вихід.

Модуль менеджера конфліктів забезпечує виявлення та розв'язання окремих технічних конфліктів безпосередньо в процесі їхнього виникнення без передавання на сервер, тобто конфлікти одразу ж вирішуються та усуваються,

по можливості, на клієнті.

Модуль Chat призначений для проведення текстових дискусій між користувачами в режимі on-line. При завантаженні чату за допомогою клієнтського Web-сервісу модуль Chat відправляє на сервер три повідомлення: 1) запит Chat History - у відповідь сервер присилає всю історію чату; 2) запит про користувачів - у відповідь сервер присилає список всіх користувачів, що активували чат; 3) запит приєднання до чату - у відповідь сервер або приєднує, або повідомляє про відмову. Сервер додає даного користувача до списку усіх користувачів чату і розсилає усім іншим клієнтам інформацію про те, що до чату приєднався новий проектувальник.

Модуль Графіки призначений забезпечувати візуальне графічне представлення об'єкта проектування між учасниками проектування. За основу взято класичний графічний редактор. Основні функції графічного редактора, притаманні цьому модулю - створення та редагування базових геометричних фігур: точка, лінія, коло, квадрат, прямокутник, циліндр, сфера, тощо; здатність заповнювати площі і поверхні певною палітрою; можливість вибору кольору із гами кольорів; здатність завантажувати креслення з файлу чи буферу обміну і зберігати рисунок у файлі; можливість редагувати рисунок методами виділення, копіювання, вставки, тощо. Особливість розробленого редактора полягає в тому, що він є модулем комунікаційної програми, тобто всі ці функції доступні всім користувачам, і редагують вони один графічний файл.

Модуль Пересилання файлів призначений для передачі файлових даних між учасниками процесу проектування. При завантаженні модуля FileTransfer, на сервер відсилається запит про перелік усіх користувачів, що знаходяться у системі. Лише після прийому необхідної інформації відкривається форма, у якій вказується ім'я користувача, якому ми хочемо відправити повідомлення (може бути декілька), потім вибираємо файл для відправки (також може бути декілька). Пересилання файлів організовано за допомогою технології web-сервісів. Модуль пересилання файлів відправляє на сервер повідомлення з інформацією про

кількість файлів, назви файлів, розмір та ім'ям адресата. Сервер обробляє це повідомлення, дописує до нього ім'я адресанта і відправляє адресату. Далі користувач, якому адресований файл, отримує запит про початок пересилки. Якщо користувач дає позитивну відповідь, то модуль FileTransfer адресата і адресанта утворюють між собою безпосередній зв'язок, використовуючи технологію передачі даних за допомогою низькорівневих сокетів. Адресант стає сервером, а адресат - клієнтом і, таким чином, відбувається передача даних безпосередньо між ними, не використовуючи основного сервера комунікаційної системи.

Транслятор СКМ-НКМ-СКМ призначений для конвертування САПР-орієнтованих системних команд моделювання (СКМ) в систему нейтральних команд моделювання (НКМ) для підтримки гетерогенності середовища проектування.

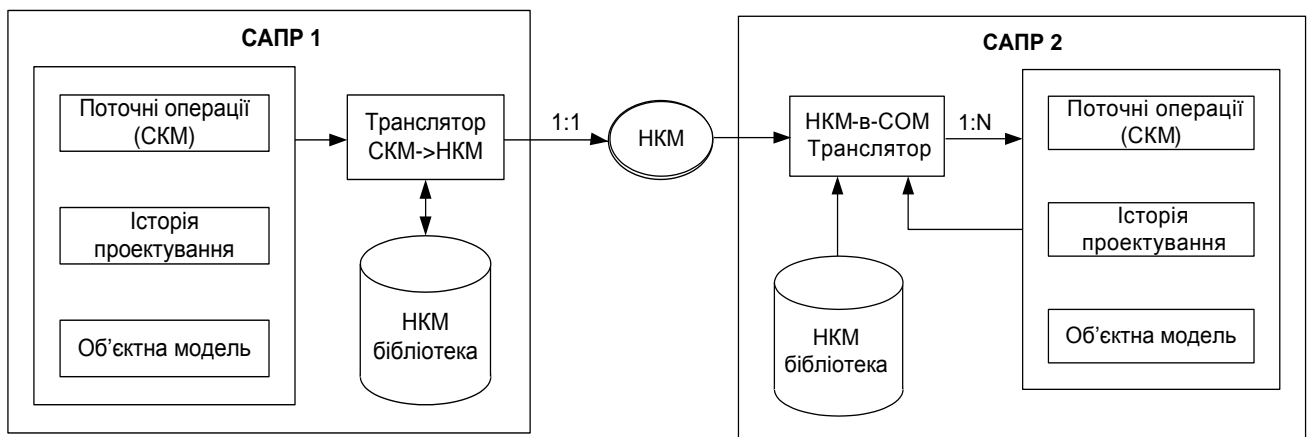


Рис. 3.15. Структурна схема трансляції нейтральних команд проектування.

Оскільки в мультидисциплінарному процесі проектування розроблення проекту відбувається в різномірних САПР, в середовищі проектування реалізовано метод узгодження, що базується на моделі НКМ. Суть цієї моделі нейтральних команд полягає в перетворенні графічних команд конкретної САПР в нейтральні команди й передача через комунікаційний сервер саме кодованих нейтральних команд. Клієнтське середовище іншого партнера отримує закодовану нейтральну команду, за допомогою АРІ клієнта конвертує її в графічну команду конкретної клієнтської САПР і передає на виконання.

Транслятор складається з 2-х модулів: один відповідальний за трансляцію кожної СКМ в НКМ, а інший навпаки - НКМ в СКМ. Таким чином, кожна клієнтська САПР взаємодіє лише з підсистемою НКМ, незалежно від САПР, які розміщені на інших середовищах проектування. Обидва модулі забезпечують обмін системних операцій в реальному масштабі часу між гетерогенними САПР і роблять середовище проектування таким, що здатне підтримувати синхронізоване колективне проектування.

Особливістю розробленого транслятора є те, що його інтегровано не безпосередньо в САПР, а реалізовано у вигляді модуля єдиного середовища проектування. Це розширює можливості залучення різнопланових САПР для рішення мультидисциплінарних задач, якими є проектування РМСТ [160, 161].

3.6. Коригування маршруту за допомогою мережі Петрі

Головною метою середовища проектування є розширення можливості залучення мультидисциплінарних засобів до процесу проектування РМСТ та керування процесом проектування в середовищі розподілених САПР [162, 163]. Це вимагає будувати гетерогенні крос-платформенні маршрути проектування, узгоджені з цілями різних учасників проектування [164].

Для побудови загального маршруту проектування використано модифіковану мережу Петрі: з її допомогою було представлено операції проектування і координацію дій між різними учасниками та системами проектування. За допомогою можливостей мережі Петрі можна одночасно підтримувати специфікацію процесу, уявлення і оцінку. А математичний апарат мереж дає змогу кількісно аналізувати стан процесу проектування.

В моделі процесу проектування, місце і перехід в мережі Петрі дорівнюють “стану” і “завданню” відповідно. Тому, процес проектування представляє організацію станів і завдань. Завдання – діяльність учасників проектування, яку доводиться виконувати протягом процесу проектування. Стан – це статус (або

група умов), якого учасники проектування хочуть досягти через завдання. Кожне з них може мати часову тривалість. Різницею є те, що стан використовується, щоб представити вимірні умови в процесі, а завдання - представити засоби для отримання прогресу. Стан може бути візуалізований як “що” в процесі проектування, тоді як завдання – “як” виконувати “що”. Вага завдань може використовуватися, щоб представити споживання ресурсу. За замовчуванням всі ваги мають одне значення. Дуги представляють видозмінені напрямки між станами і завданнями протягом проекту. Лексема означає стан кожної індивідуальної події. Стан містить лексему, тільки якщо він активний (тобто, стан включений). Тому, весь процес гетерогенного проектування можна виразити за допомогою маркування M , яке є вектором, що має розпізнавальні номери кожної події в процесі проектування. Кожне завдання і стан має множину пов'язаних учасників проектування.

Для того, щоб представити систему у вигляді мережі Петрі, потрібно:

- виділити події, що виникають у системі;
- з'ясувати умови, при яких виникає кожна з подій;
- з'ясувати зміни, які відбуваються в системі при здійсненні кожної події;
- представити графічно зв'язки між подіями та умовами.

У графічному представленні мережі Петрі подіям відповідають переходи, умовам – позиції. Корисно позначати позиції та переходи не літерами, а іменами, які підказують зв'язок того чи іншого фрагмента мережі Петрі з реальною системою.

Мережа колективного процесу проектування ($MKIII$) – це шестивимірна мережа з набором ярликів $MKIII = (S, T, P, A, W, M)$:

- $S = \{s_1, s_2, \dots, s_n\}$ обмежена множина учасників проектування,
- $T = \{t_1, t_2, \dots, t_q\}$ обмежена множина завдань проектування,
- $P = \{p_1, p_2, \dots, p_m\}$ обмежена множина станів проектування,
- $A \subseteq \{(S \times T) \cup (T \times S)\}$ обмежений набір дуг пов'язаних станів і завдань,

- $W : T \rightarrow \{w_1, w_2, \dots, w_p\}$ вага функцій прикріплених до завдань проектування,
- $M_0 : E \rightarrow \{0, 1, 2, \dots\}$ початкове маркування.

Як показано в прикладі (Рис. 3.16), частина побудови процесу проектування представляється на графі з наведеними вище елементами.

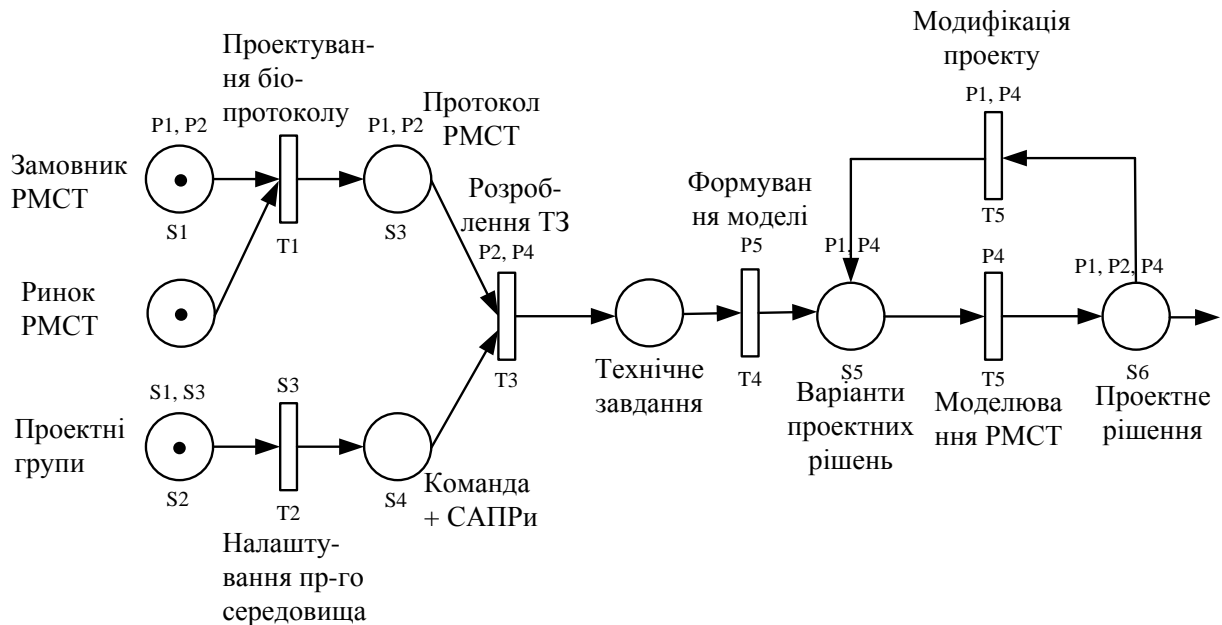


Рис. 3.16. Маршрут проектування міксера РМСТ у вигляді мережі Петрі.

В цьому прикладі використано P_1, P_2, P_3, P_4 , щоб визначити учасників процесу проектування РМСТ, які будуть задіяні у виконанні завдань і створенні подій. На початку проектування, лексеми тільки містяться в початковому стані (S_1 і S_2). Після того, як учасники проектування сформувавши завдання, лексеми від направлених подій можуть бути переміщені в низхідні події. M_0 визначається як початкове маркування МКПП, яке є вектором, що містить розпізнавальний номер для кожної події. Наприклад, на початку M_0 становить $[1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$ тільки починаючи з події 1 і 2 володіє лексемами. Якщо M_0 становить $[0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1]$, це означає, що всі завдання, показані на графі, були проведені до тих пір, як лексема тільки представляється в останній події.

Конфліктні переходи дають змогу моделювати розгалуження маршрутів. Для розв'язання організаційно-технічних конфліктів проектування задіюють

рівноймовірнісний, пріоритетний та ймовірнісний способи. При рівноймовірнісному способі переходи, що конфліктують, запускаються з рівною ймовірністю. При пріоритетному способі першим запускається перехід, для якого вказано вищий пріоритет. При ймовірнісному способі для конфліктних переходів вказується ймовірність запуску переходу і першим запускається перехід, на який вказало випадкове число. Ймовірнісний спосіб реалізується за допомогою параметра, що називається „вага переходу”. Якщо для n – конфліктних переходів задана вага переходу $a_t, t=1, \dots, n$, то ймовірність запуску переходу t розраховується системою як $\frac{a_t}{\sum a_t}$.

В цьому прикладі, завдання повинні деталізувати процес проектування до такого рівня, щоб і проектні стадії, і виконавців проектування можна було легко ідентифікувати, а конфлікти проектування можна було б виявити.

3.7. Мультимасштабне моделювання РМСТ в гетерогенному середовищі

Для побудови та використання мультимасштабної системи проектування в рамках гетерогенного середовища необхідні дві компоненти:

1. програми моделювання потоку для макро/мезо/мікро рівнів, які можуть обробляти явища на своєму рівні та вміти (мати засоби) взаємодіяти з програмними процедурами інших ієрархічних рівнів;
2. програмний механізм об'єднання (узгодження) цих програм моделювання. Таке узгодження містить багато проблем: як поєднати програми моделювання, що базуються на різних фізичних моделях, як передати інформацію, як довести узгодженість різних моделей, і як перевірити систему в цілому.

Для дослідження розробленої мультимасштабної методики та моделей потоку проведено чисельні експерименти за допомогою комерційних САПР та модифікованих програмних модулів [165, 166]. Зокрема, було вибрано

спеціалізовану діагностичну РМСТ на основі мембранного Лаб-чіпа. Для виявлення патогенів в біорідинах, зазвичай використовують різні біохімічні реакції та спеціалізовані маркери для активації флуоресцентних ефектів або проведення спектроскопічної VIS/NIR діагностики. Хімічні компоненти для такого роду біохімічних реакцій можуть подаватись паралельно з біорідинами, або зберігатись в Лаб-чіпах в спеціальних камерах з заглибленнями. В останньому випадку, для збереження реагентів камери заглиблення відділяють від основного мікроканалу за допомогою вбудованих мікро/нано мембранних фільтрів.

Для проектування Лаб-чіпа формуємо простий маршрут проектування:

1. Формування біопротоколу (Bio-CAD або аналог);
2. Розроблення структурної схеми пристрою (граф. редактор);
3. Створення принципової схеми Лаб-чіпа (Micado/AutoCAD);
4. Розроблення топології Лаб-чіпа (AutoCAD або аналог);
5. Розрахунок геометричних параметрів Лаб-чіпа;
6. Моделювання гідродинамічних процесів в мікроканалах (COMSOL/Microfluidics+MATLAB/*lbmCavity* +OpenFOAM/*mdFoam*);
7. Креслення конструкції Лаб-чіпа (AutoCAD або аналог);
8. Формування технологічних масок (AutoCAD, L-Edit, TCAD, ін аналоги);
9. Виготовлення конструкторської документації (всі пакети).

Біопротокол Лаб-чіпа отримують від біотехнологів у вигляді XML файла. У протоколі міститься інформація про біохімічні компоненти, витрати рідин, кінетику хімічних реакцій, режими потоку, тощо. На основі біопротоколу було розроблено структурну схему діагностичного Лаб-чіпа, представлену на Рис. 5.17.

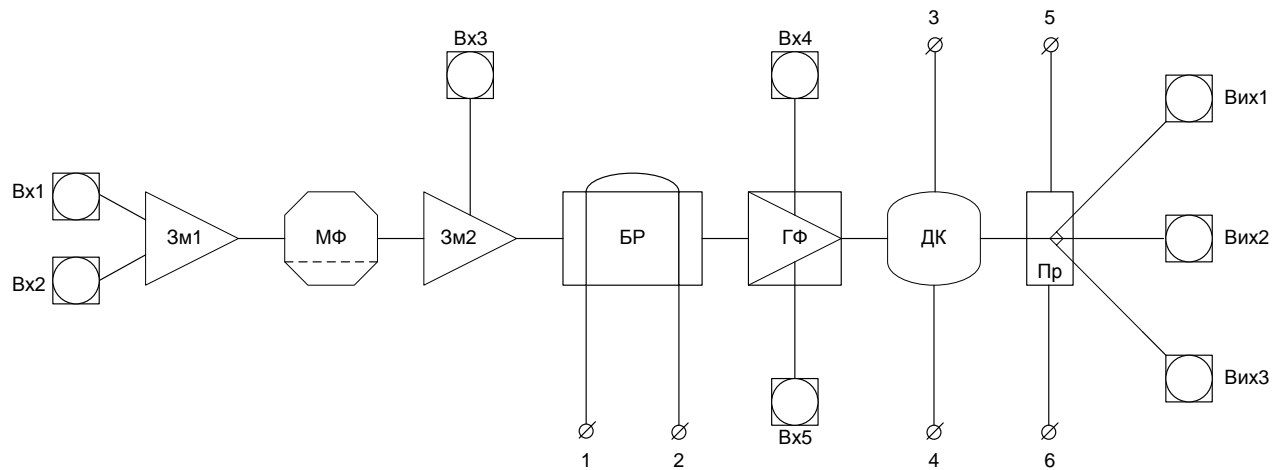


Рис. 3.17. Структурна схема діагностичного Лаб-чіпа.

Позначення в даній схемі: "Вх" - рідинні входи, "Зм" - змішувачі рідинних компонентів, "МФ" - камера з мембранним фільтром; "БР" - біореактор; "ГФ" - камера гідрофокусування, "ДК" - діагностична камера, "Пр" - переключатель рідинний, "Вих" рідинний вихід, "1-6" - електричні/оптичні контакти.

Принципова схема Лаб-чіпа розроблялась за допомогою спеціалізованої САПР Micado, яка реалізована на платформі AutoCAD засобами вбудованого модуля програмування Object ARX. Елементи проектування принципової схеми представлено на Рис. 5.18.

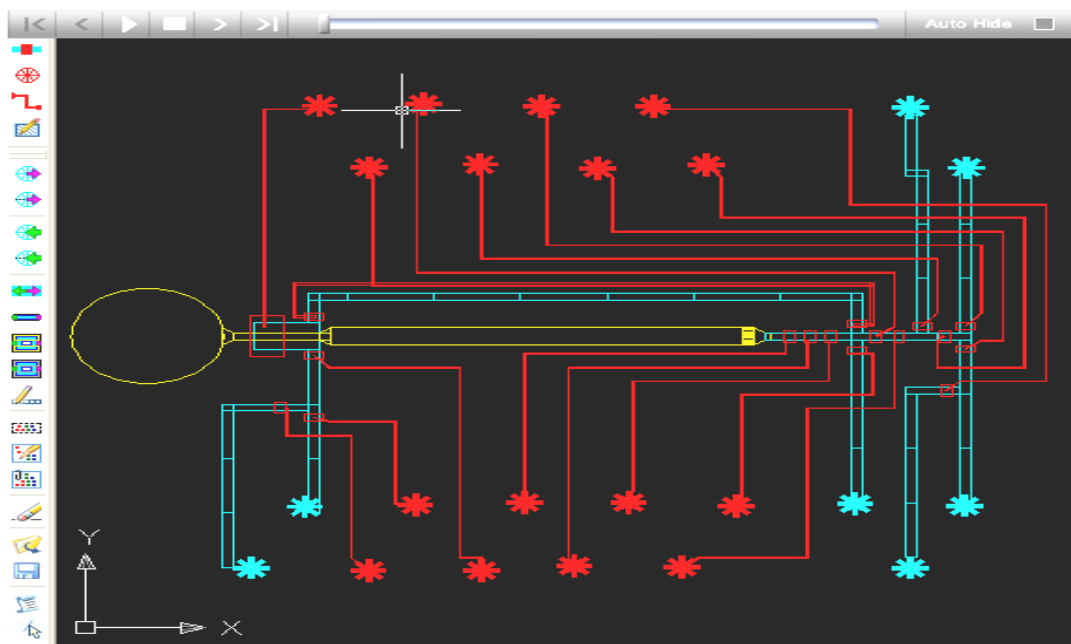


Рис. 3.18. Топологія Лаб-чіпа в редакторі Micado/AutoCAD.

На рисунку зірочками позначено входи/виходи гідравлічних та електричних ланцюгів. Голубим кольором позначені рідинні канали. Червоним кольором позначають рідинні або електричні ланцюги керування. Жовтим кольором позначають рідинні компоненти Лаб-чіпа - змішувачі, фільтри, камери, реактори, тощо.

В даному Лаб-чіпі одним з найбільш вразливих компонентів є камера мембранного фільтра з заглибленням. Саме в цій камері зберігаються хімічні речовини (реагенти), які вступають в реакцію з патогенами під час прокачування рідинної суміші через камеру. Саме мікро/нано мембрана обмежує доступ транспортної суміші до реагента і, тим самим, регулює поступлення реагента в об'єм потоку. Схематично, січення мембранного фільтра представлено на рис. 5.19.

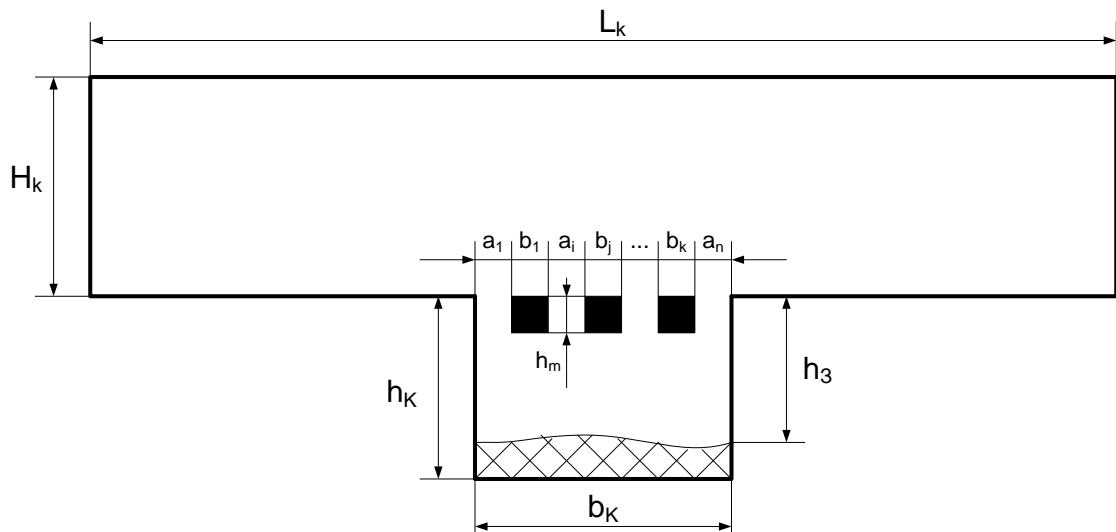


Рис. 3.19. Схема камери мембранного фільтра з реагентом.

Камера мембранного фільтра являє собою заглиблення в мікроканалі, в якому міститься реагент. Заглиблення відділене від основного мікроканалі за допомогою мембранного фільтра. При протіканні рідини в мікроканалі, за рахунок конвективно-дифузійних процесів, частина реагента розчиняється потоком і вимивається через мембранний фільтр. При проектуванні цього компонента важливо правильно розрахувати геометричні розміри самого

мікроканала, ширину та глибину заглиблення для зберігання реагентів, розміри мікро/нано мембранного фільтра. Всі ці геометричні характеристики Лаб-чіпа, разом з макропараметрами потоку в мікроканалі (швидкість u , тиск p , температура T , склад рідинної суміші x_i) будуть формувати конвективно-дифузійну складову вертикального потоку в камеру заглиблення та, відповідно, обсяг потоку та концентрацію "захопленого" реагента.

Моделювання такого компонента за допомогою неперервної моделі Нав'є-Стокса є неправомірним, оскільки розміри мембранних отворів можуть бути одного порядку, або незначно відрізнятись від довжини вільного пробігу молекул рідинної суміші. Інша причина неправомірності неперервної моделі - наявність великих органічних молекул та біокомпонентів (живих клітин патогенів) в об'ємі потоку. В таких випадках традиційним вирішенням є застосування молекулярно-динамічного моделювання. Однак, якщо розміри заглиблення є великими - таке молекулярне моделювання буде вимагати величезних обчислювальних ресурсів.

В даному випадку для моделювання потоку через мембранний фільтр найкраще підходить розроблена мультимасштабна модель, яка для області мікроканалу - використовує макромодель потоку на основі рівнянь Нав'є-Стокса, в області камери заглиблення - ґраткову модель Больцмана, а в області мембранних отворів - модель молекулярної динаміки.

Таким чином, для моделювання потоку в заглибленні мембранного фільтра, в САПР AutoCAD було розроблено геометричну модель мембранного фільтра. Наступним кроком, за допомогою STL- формату дана модель була передана в САПР COMSOL. Далі в середовищі COMSOL були задані матеріали, встановлені граничні умови для мікроканала, згенерована скінченно-елементна сітка та проведено моделювання потоку рідинної суміші МСЕ. Скріншоти з результатами моделювання представлено на Рис. 5.20.

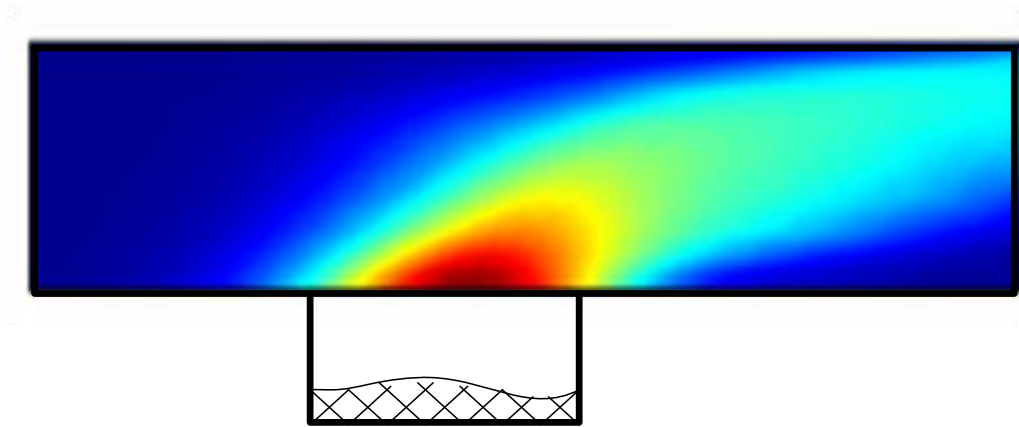


Рис. 3.20. Профіль потоку рідинної суміші отриманий МСЕ.

Наступним кроком в COMSOL формувався файл результатів, серед яких були значення макропараметрів на межі входу в область мембранного фільтра. Дані параметри зчитувались програмою *lbmCavity*, яка реалізує модель мезоскопічного потоку МГРБ в середовищі MATLAB. Для отримання більших швидкостей, конфігурацію мембранного фільтра було змінено - кількість мембран зменшено до двох, а також суттєво зменшена їх товщина. Результати моделювання в MATLAB/*lbmCavity* представлено на рисунках.



Рис. 3.21. Скріншот з геометричними параметрами мембранної камери.

На рисунку представлено як впливає кожна з змінних на кінцевий вигляд мембрани. Отвори в мембрані задаються двома точками: початком та кінцем (тобто є вектором).

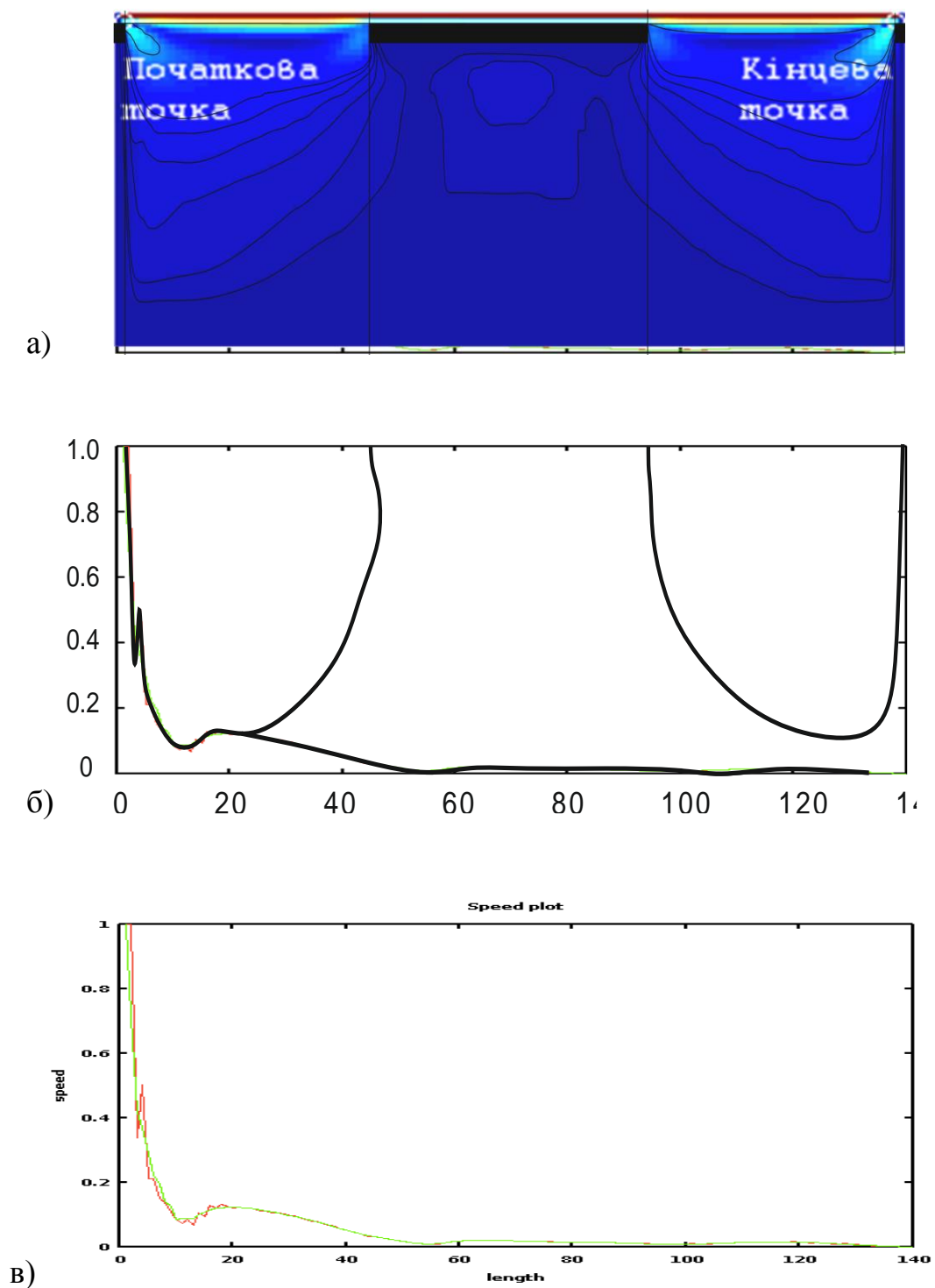
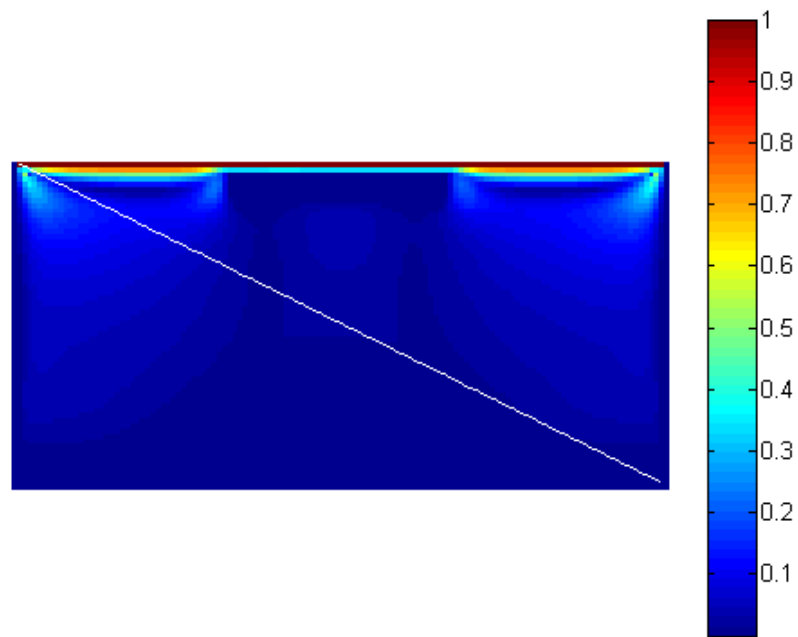
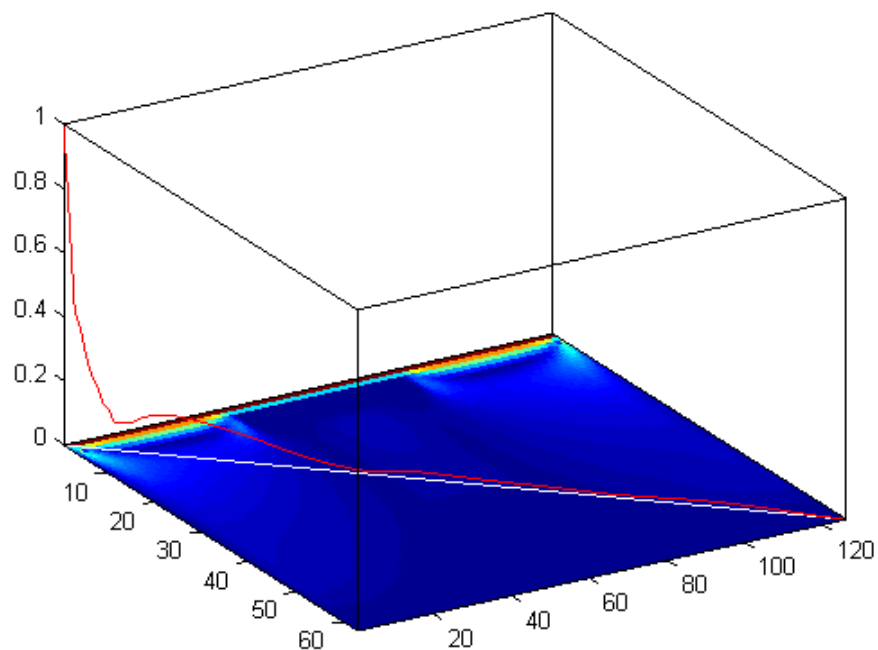


Рис. 3.22. Скріншот (а) та графіки розподілу концентрації реагента (б) і швидкості молекулярного потоку (в) в камері мембранного фільтра.

На рисунку графічно представлено вигляд вертикального січення, а також графік залежності швидкості потоку рідинної суміші по довжині перерізу.



а)



б)

Рис. 3.23. Результат моделювання швидкості потоку рідини при двох отворах в мембранному фільтрі.

На рисунку показана діагональна біла лінія по якій будувався графік швидкості потоку в заглибленні камери мембранного фільтра.

Вхідна швидкість потоку в отворах визначається двома методами: інтерполяцією, або береться найближче відоме значення (Додаток 6):

```
% SLICE OPTIONS
xLine = [1 126];
yLine = [2 2];
```

Результати мультимасштабного моделювання, яке включало розрахунок макро- і мезо- потоків показали, що при передачі параметрів через змінні стану у вигляді граничних умов Діріхле, збіжність двох процедур отримується за відносно малу кількість ітераційних кроків ($n \sim 30..40$). На рис (б), також підтверджено, що масовий потік в трьох окремих молекулярних доменах сходяться до значення, обчисленому за допомогою моделювання ММД.

Для оцінки обчислювальної ефективності запропонованого мультимасштабного методу над повним молекулярним моделюванням необхідно застосовувати критерії, які базуються на просторовому і часовому розділенні. Однак, на персональному комп'ютері повне моделювання даного рідинного компонента за допомогою ММД провести не вдалось із-за обмеженості ресурсів.

Отже, проведені обчислювальні експерименти підтверджують, що моделювання РМСТ за допомогою розробленої мультимасштабної моделі та гібридного методу зв'язування рівнів через змінні стану - добре узгоджуються з результатами розрахунків, отриманими традиційними методами.

Дані результати моделювання отримані в результаті послідовного розв'язування рівнянь для однофазних макро- та мезо- потоків. Для складних багатофазних потоків, а також при появі неньютонівських рідинних компонентів, тривалість моделювання може зростати на порядки, а результати моделювання показують значну похибку, що вимагає подальшого дослідження причин виникнення похибок та вдосконалення методів.

Незважаючи на очевидну економію обчислювальних ресурсів, отриману для даного прикладу, передбачається, що весь потенціал розробленого гібридного мультимасштабного методу буде виявлено у великих (більш реалістичних) задачах, де існують істотні розділення масштабів та при реалізації методу на графічних процесорах GPUs.

3.7.1. Висновки застосування мультимасштабного проектування

Задача мультимасштабного проектування повинна формулюватись на основі біохімічних протоколів РМСТ, в яких вказується на наявність мультимасштабних ефектів. Такі задачі виникають в рідинних потоках, що містять взаємодії мікро- і макро- об'єктів у різних просторових або/і часових масштабах. Рівень деталізації кожної моделі та їх взаємодій визначається саме поставленою біофізичною/біохімічною задачею. Перелік деяких процесів, які можуть вимагати ММП включає:

- Процеси сепарації, класифікації та діагностики біохімічних об'єктів і рідин
- Процеси фільтрації речовин через мембранні фільтри
- Поверхневі каталітичні процеси синтезу/розкладу біохімічних сполук
- Дослідження впливу біохімічних препаратів на бактерії, віруси, грибки
- Дослідження живих клітин, ембріонів, тощо.

Повноцінне МММ є складнішим, ніж моделювання процесів на окремих ієрархічних рівнях, тому на практиці його слід застосовувати у виключних ситуаціях, а не заради самого застосування.

1. Через складність методу ММП, його потрібно використовувати лише в умовах сильних міжрівневих зв'язків РМСТ. Для мікросистем загального призначення застосування ММП є недоцільним. Замість нього, можна застосовувати звичайні САПР з окремими процедурами на різних ієрархічних рівнях, але які мають відповідні "зв'язки" для тих ситуацій, коли виникають мультимасштабні задачі.

2. Периферійні області РМСТ, які добре описуються континумною теорією потоку, моделюються з використанням традиційного МСЕ для підвищення ефективності розрахунків. За рахунок розробленого мультимасштабного методу, різнорівневі процедури можуть працювати паралельно, синхронізуючись між собою лише при передачі інформації між рівнями.
3. З обчислювальної точки зору, найбільш ефективним є включення макро/мезо рівнів в ММП. На відміну від ММД, МГРБ на мезорівні відстежує не окремі молекули, а псевдочастинки рідини. Алгоритм рішення МГРБ є простішим за ММД і може бути реалізований у вигляді масових паралельних обчислень.
4. Моделювання на мікрорівні ММД, що описує рух мільйонів атомів/молекул, може використовуватися лише в областях з сильно негармонійними силами та складними міжфазними взаємодіями.
5. Для підтвердження адекватності, результати мультимасштабного проектування конкретного Лаб-чіпа повинні перевірятись експериментально на всіх ієрархічних рівнях. Тобто, для результати моделювання будуть адекватними тоді, коли вони узгоджуються на всіх виділених рівнях.

Література

1. Roussel B. Microfluidic Applications in the pharmaceutical, life sciences, in vitro diagnostic and medical device markets report /B.Roussel / Yole Développement, June 2013. - 271 p.
2. Kirby B.J. Micro- and Nanoscale Fluid Mechanics / Kirby B. J./ Cambridge : Cambridge University Press, 2010. – 534 p.
3. Chakrabarty K. Digital Microfluidic Biochips: Synthesis, Testing, and Reconfiguration Techniques / Chakrabarty K., Su F. – CRC Press, 2006. - 228 p.
4. Bruus H. Theoretical Microfluidics / Bruus H. – Oxford : Oxford University Press, 2008. – 346 p.
5. Li D. Electrokinetics In Microfluidics / Li D. - Academic Press, 2004 - 643 p.

6. Gomez F.A. *Biological Applications of Microfluidics* / Gomez F.A. – John Wiley & Sons, 2008 - 533 p.
7. Steinhauser M.O. *Computational Multiscale Modeling of Fluids and Solids - Theory and Applications* / Steinhauser M. O. – Springer-Verlag, 2008 – 448 p.
8. Whitesides G.M. The origins and the future of microfluidics / Whitesides G.M. // *Nature*. – 2006. – No 442. - P. 368-373.
9. *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics* / Ed. by Li D. – city : Springer Science, 2008. - 2226 p.
10. Лобур М.В. Особливості проектування вбудованих систем / Лобур М.В. / Вісник НУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - Львів. - 2004. - №501. С. 69-75.
11. Weibel D. B. Applications of microfluidics in chemical biology / Weibel D. B., Whitesides G. M. // *Current Opinion in Chemical Biology*. - 2006. – No 10. - P. 584–591.
12. Fiorini G. S. Disposable microfluidic devices: fabrication,function, and application / Fiorini G. S., Chiu D. T. // *BioTechniques*. – 2005. -. 38, No 3. – P. 429-446.
13. *Microfluidic Lab-on-a-Chip for Chemical and Biological Analysis and Discovery* / Ed. by Li P. C. H. – CRC Press, 2005. - 528 p.
14. *Microfluidic Devices for Biomedical Applications* / Ed. by Li X. J., Zhou Y. – Genus Plc, 2013. - 676 p.
15. Nguyen N.-T., Wereley S.T. *Fundamentals and Applications of Microfluidics*. / N.-T.Nguyen, S.T.Wereley 2-nd Ed. - Artech House, 2006. - 497 p.
16. *Microfluidic Devices in Nanotechnology. Applications* / Ed. by Kumar Ch. S – John Wiley & Sons, 2010. - 407 p.
17. *Microfluidics for Medical Applications. Series: RSC Nanoscience & Nanotechnology* / Ed. by Segerink L. [et al]. – Royal Society of Chemistry, 2014. - 303 p.

18. Schulte T.H. Microfluidic technologies in clinical diagnostics / Schulte T. H., Bardell R. L., Weigl B. H. // *Clinica Chimica Acta*. – 2002. - 321, № 1–2. - P.1-10.
19. Advances in chemical engineering. Microsystems and devices for (bio)chemical processes / Ed. by Schouten J. C. – city: Elsevier Inc., 2010. - 243 p.
20. Седов Л.И. Методы подобия и размерности в механике / Седов Л. И. - М. : Наука, 1977. - 440 с.
21. Microfluidic Devices in Nanotechnology: Fundamental Concepts / Ed. by Ch. S. Kumar. – John Wiley & Sons, 2010. – 350 p.
22. Microchip Methods in Diagnostics. Series: Methods in molecular biology / Ed. by Bilitewski U. – Humana Press, 2009. - 183 p.
23. Евстрапов А.А. Микрофлюидные чипы для биологических и медицинских исследований / Евстрапов А.А. // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*. - т. LV, № 2. 2011. С. 99-110.
24. Janasek D. Scaling and the design of miniaturized chemical analysis systems / Janasek D., Franzke J., Manz A. // *Nature*. – 2006. – No 442. - P. 374-380.
25. Mairhofer J. Microfluidic Systems for Pathogen Sensing: A Review / Jürgen Mairhofer, Kriemhilt Roppert, Peter Ertl // *Sensors*. - № 9. - 2009. - P. 4804-4823.
26. Yu I.F. A portable microfluidic device for the rapid diagnosis of cancer metastatic potential which is programmable for temperature and CO₂ / Yu I.F. et. al. // *Lab Chip*. - №14(18). - 2014. - P. 3621-3628.
27. Sharrott D. Intellectual Property Developments in Biochip Nanotechnology / Sharrott D., Sayeed. H. A. // *Nanotechnology Law & Business*. – 2006. - Vol. 3. - No 1. - P. 21-25.
28. Yetisen A. K. Patent protection and licensing in microfluidics / Yetisen A. K., Volpatti L. R. // *Lab Chip*. – 2014. – No 14. - P. 2217-2225.
29. Chow A. W. Lab-on-a-chip: Opportunities for chemical engineering / Chow A. W. // *Aiche Journal*. – 2002. - No 48. – P. 1590-1595.

30. You-qi Y. Microscale and Nanoscale Process Systems Engineering: Challenge and Progress / You-qi Y. // *The Chinese Journal of Process Engineering*. - 2008. - 8, No 3. – P. 616-624.
31. Manz A. Miniaturized Total Chemical-Analysis Systems - a Novel Concept for Chemical Sensing / Manz A., Graber N. H., Widmer M. // *Sensors and Actuators B-Chemical*. – 1990. - No 1. – P. 244-248.
32. Reyes D. R. Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology / Reyes D. R., Iossifidis D., Auroux P. A., Manz A. // *Analytical Chemistry*. – 2002. – No. 74. – P. 2623-2636.
33. *Methods in Bioengineering. Series: Microdevices in Biology and Medicine* / Ed. by Nahmias Y., Bhatia S. N. – Artech House, 2009. – 260 p.
34. *Microengineering in Biotechnology. Series: Methods in molecular biology* / Ed. by Hughes M. P., Hoettges K. F. – Humana Press, 2010. - 252 p.
35. Dittrich P. S. Lab-on-a-chip: microfluidics in drug discovery / Dittrich P. S., Manz A. // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2006. - No 5. – P. 210-218.
36. Marikutsa U. Development and investigation of analysing system with chemical sensors /Uljana Marikutsa, Roman Ivantsiv, Mykhaylo Lobur, Tatyana Sviridova - Proc. of the 15th International Conference. Mixed Design of Integrated Circuits and Systems (MIXDES'2008), - Poznan, Poland, 2008. - P. 593-597.
37. Ligler F.S. *The Microflow Cytometer* / Ligler F.S., Kim J.S. – Singapore : Pan Stanford Publishing Pte., 2010. – 379 p.
38. Лобур М.В. Методи спектроскопії та обробка даних спектрального аналізу/ М.В.Лобур, О.М.Матвійків, О.І.Файтас. // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2011. - № 711. - С. 3-9.
39. BD FACSCalibur Instructions For Use / Becton, Dickinson and Company - 2007- https://www.bdbiosciences.com/documents/BD_FACSCalibur_instructions.pdf
40. БиоХимМак. Оборудование для проточной цитофлуориметрии / http://www.biochemmack.ru/catalog/nauchnye_issledovaniya/15816/14347/15740/

41. Fub L.M. Electrokinetically driven micro flow cytometers with integrated fiber optics for on-line cell/particle detection / Fub L. M. et al. // *Analytica Chimica Acta*. – 2004. - 507, No 1. – P. 163–169.
42. Li D. Electrokinetic Microfluidic Flow Cytometer Apparatuses with Differential Resistive Particle Counting and Optical Sorting.// U.S. non-provisional patent application claims priority to U.S. Patent Application No. 61/253,279, filed on October 20, 2009. <http://www.google.com/patents/US20110089328>
43. Chin C.D. Commercialization of microfluidic point-of-care diagnostic devices / C.D. Chin, V.Linder, S.K.Sia // *Lab on a Chip*. - 2012. - No 12. - P. 2118-2134.
44. Suh Y.K. A Review on Mixing in Microfluidics / Y.K.Suh, S.Kang // *Micromachines*. - 2010. - No 1. - P. 82-111.
45. Tabeling P. Introduction to Microfluidics / Tabeling P. – Oxford : Oxford University Press, 2005. – 345 p.
46. Kim Y.T. Modulation of Fluidic Resistance and Capacitance for Long-Term, High-Speed Feedback Control of a Microfluidic Interface / Kim Y.T., Kuczynski B., LeDuc Ph.R., Messner W.C. // *Lab on a Chip*. - 2009. - No 9. - P. 2603-2609.
47. He X. Microfluidic Modelling and Design for Continuous Flow in Electrokinetic Mixing-Reaction Channels / He X., Huan S. // *AIChE Journal*. – 2006. - 52, No 11. - P. 3842-3851.
48. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа / Лойцянский Л.Г./ – М.: Наука. - 1987. – 840 с.
49. Delgado A.V. Electrokinetic phenomena and their experimental determination, an overview / A.V.Delgado, F.J.Arroyo / In *Interfacial Electrokinetics and Electrophoresis*. Ed. by A.V.Delgado. - New York: Marcel Dekker, 2002.
50. Hassan I. Microchannel heat sinks: An overview of the state-of-the-art / I. Hassan, P. Phutthavong, M. Abdelgawad // *Microscale Thermophysical Engineering*, Vol. . - No. 3. - 2004. - P. 183–205.

51. Боргман И.И. Электрический двойной слой / Боргман И.И. // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). - СПб. - С. 1890-1907.
52. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии 2-е изд./ Воюцкий С.С. / М.: «Хими». - 1999. - 512 с.
53. Bayraktar T. Characterization of liquid flows in microfluidic systems / Bayraktar T., Pidugu S.B. // Int. Journal of Heat and Mass Transfer. – 2006. - 49, No 5. – P. 815-824.
54. Stone H.A. Engineering flows in small devices: microfluidics toward a Lab-on-a-Chip / H.A. Stone, A.D. Stroock, A. Ajdari // Annu. Rev. Fluid Mech. - No. 36. - 2004. P. 381–411.
55. Squires T. M. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale / Squires T. M., Quake S. R. // Reviews of Modern Physics. - 2005. - 77, No 3. – P. 977-1026.
56. Plawsky J.L. Transport phenomena fundamentals / J. L. Plawsky / New York: Marcel Dekker. - 2001. - 430 p.
57. Елизарова Т.Г. Квазигазодинамические уравнения и методы расчета вязких течений / Т.Г. Елизарова/ - М: Научный мир. - 2007. - С. 360.
58. Воробьев А.Х. Диффузионные задачи в химической кинетике / Воробьев А.Х. / Уч. пос. - М.: Изд-во Моск. ун-та. - 2003. - 98с.
59. Бриллиантов Н.В. Молекулярная динамика неупорядоченных сред / Бриллиантов Н.В., Ревокатов О.П./ – М. : Изд. Моск. Университета. - 1996. - С.158.
60. Козлов Л.Ф. Теоретические исследования пограничного слоя / Козлов Л. Ф. - К. : Наук. думка. - 1982. - 296 с.
61. Каліон В.А. Обчислювальна гідромеханіка. Примежовий шар та нев'язкі течії / В.А. Каліон – К. : Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет". - 2013. – 210 с.
62. Козлов Л.Ф. Экспериментальные исследования пограничного слоя / Козлов Л.Ф., Бабенко В.В. - К. : Наук. думка, 1978. - 184 с.

63. Bruus H. Theoretical microfluidics / Bruus H. - Oxford: Oxford university press. - 2008. - 339 p.
64. Bahrami M. Pressure drop of fully-developed laminar flow in microchannels of arbitrary cross-section / Bahrami M., Yovanovich M. M. & Culham J. R. / J Fluid Eng-T Asme. – 2006. – No 128. – P. 1036-1044.
65. Нигматулин Р.И. Динамика многофазных сред / Нигматулин Р.И. - М. : Наука, 1987. - 464 с.
66. Ren K. Materials for Microfluidic Chip Fabrication /Kangning Ren, Jianhua Zhou, Hongkai Wu/ Acc. Chem. Res. - No 46 (11). - 2013. - P. 2396–2406.
67. Heeren H. Design for Microfluidic Device Manufacture Guidelines / Henne van Heeren, Peter Hewkin / MF5 Microfluidics Consortium: MF manufacturing project. Cambridge, United Kingdom - April 2014. P. 1-24. <http://www.microfluidicsinfo.com/DesignforManufacture.pdf>
68. Ren K. New materials for microfluidics in biology /Kangning Ren, Yin Chen and Hongkai Wu/ Current Opinion in Biotechnology. - No 25. - 2014. - P. 78–85.
69. Boone T. Plastic advances microfluidic devices / Boone T., Fan Z. H., Hooper H., Ricco A., Tan H. D., Williams S. // Analytical Chemistry. – 2002. - No 74. – P. 78-86.
70. Fei Su. Microfluidics-Based Biochips: Technology Issues, Implementation Platforms, and Design-Automation Challenges / Fei Su, Chakrabarty K., Fair R.B. // IEEE Trans. on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems. - Vol.25. - № 2. - 2006 - P. 211 - 223.
71. Chakrabarty K. Design Tools for Digital Microfluidic Biochips: Toward Functional Diversification and More Than Moore / Chakrabarty K., Fair R.B., Jun Zeng// IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems - Vol. 29. - No 7. - 2010. - P. 1001-1017.
72. Luo Y. Microfluidic device for immunoassays based on surface plasmon resonance imaging / Luo Y., Yu F., Zare RN. // Lab Chip. – 2008. – Vol. 8. - No 5. – P. 694-700.

73. Батищев Д.И. Методы оптимального проектирования / Батищев Д. И. - М. : "Радио и связь", 1984. – 248 с.
74. Бельков В. Н. Автоматизированное проектирование технических систем: Уч. пос. / Бельков В.Н., Ланшаков В.Л. - М. : Изд-во "Академия Естествознания", 2009. – 143 с.
75. Норенков И. П. Основы автоматизированного проектирования / Норенков И. П. - М. : Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2002. – 336 с.
76. CFD for the Microfluidics Industry. <http://www.esi-cfd.com/content/blogcategory/82/>
77. Flow-3D Microfluidics brochure. <http://www.flow3d.com/wp-content/uploads/2015/04/Flow3d-microfluidics-brochure.pdf>
78. CoventorWare ANALYZER Reference: Standard Capabilities. Version 2012. <http://www.coventor.com/mems-solutions/products/>
79. IntelliSuite v8.6 Brochure (Detailed Overview) <http://www.intellisense.com/upload/201212170207142769.pdf>
80. COMSOL Microfluidics Module. Software for Multiphysics Simulations of Microfluidic Devices. <http://www.comsol.com/microfluidics-module>
81. Ansys fluent brochure. <http://www.ansys.com/staticassets/ANSYS/staticassets/resourcelibrary/brochure/ansys-fluent-brochure-14.0.pdf>
82. Wang Y. System-oriented modeling and simulation of biofluidic lab-on-a-chip / Y.Wang et al. / Proceedings of the 13th Int. Conf. on Solid-State Sensors and Actuators. Jun. 5-9, 2005, Seoul, Korea. - Vol. 2. - 2005. - P. 1280-1283.
83. Chang H-C. Electrokinetically driven microfluidics and nanofluidics / Chang H-C., Yeo L. Y. – Cambridge : Cambridge University Press, 2009. – 526 p.
84. Masliyah J.H. Electrokinetic and Colloid Transport Phenomena / Jacob H. Masliyah, Subir Bhattacharjee – John Wiley & Sons, 2006. – 736 p.
85. Hsing I.-M. Finite element simulation strategies for microfluidic devices with chemical reactions / Hsing I.-M., et al. / International Conference on Solid State Sensors and Actuators, TRANSDUCERS '97 Chicago. – 1997. - P. 1015 - 1018.

86. Rudd R.E. The Atomic Limit of Finite Element Modeling in MEMS: Coupling of Length Scales / Rudd R.E. // Analog Integrated Circuits and Signal Processing. – 2001. - Vol. 29. - No 1-2. - P. 17-26.

87. Choi H.-W. Adaptive Finite Element Methods for Microfluidics: Computational fluid dynamics (CFD) technologies for fluid flows and numerical modeling of electro-osmotic flows in microchannels / Choi H.-W. – LAP Lambert Academic Publishing, 2009. - 232 p.

88. Chakrabarty K. Design Automation for Microfluidics-Based Biochips / Chakrabarty K., Zeng J. // ACM Journal on Emerging Technologies in Computing Systems. – 2005. - Vol. 1, No 3. - P. 186–223.

89. Erickson D. Towards numerical prototyping of labs-on-chip: modeling for integrated microfluidic devices / Erickson D. // Microfluid Nanofluid. – 2005. - No 1. – P. 301–318.

90. Steinhauser M.O. Computational Multiscale Modeling of Fluids and Solids. Theory and Applications / Steinhauser M. O. – Berlin : Springer, 2008. - P. 427.

91. Теслюк В.М. Розробка моделей та структурної схеми для автоматизованого багаторівневого проектування МЕМС. / Теслюк В.М. // Вісник НУ "Львівська політехніка": "Радіоелектроніка та телекомунікації". – Львів. - 2007. - № 595. - С. 61 - 71.

92. Ferreira A. A survey of modeling and control techniques for micro- and nano-electromechanical systems. / Ferreira A., Aphale S. // IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics - Part C: Applications and Reviews. - No 3. - P. 1-16.

93. Peube J.-L. Fundamentals of Fluid Mechanics and Transport Phenomena / Peube J.-L. – London : ISTE Ltd, 2009. - 502 p.

94. Shukla S. K. Nano, Quantum and Molecular Computing: Implications to High Level Design and Validation / Shukla S. K., Bahar R. I. (Eds.). – Kluwer Academic Publishers, 2004. - 377 p.

95. Лобур М.В. Методологія колективного проектування складних об'єктів і систем в розподілених САПР / М.В.Лобур, О.М.Матвійків, О.О.Лебедева //

Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2006. - № 564. - С. 11-18.

96. Лобур М.В. Методологія використання моделі чутливості в моделюванні соціально-економічних та екологічних систем / М.В.Лобур, О.М.Матвійків // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2002 - № 444. - С. 9-17.

97. Петренко А. И. Основы автоматизации проектирования / Петренко А.И. – Київ: Техніка, 1982. - 295 с.

98. Гиргидов А. Д. Механика жидкости и газа (гидравлика) / Гиргидов А. Д. – СПб. : СПбПУ, 2007. – 545 с.

99. Ландау Л. Д. Гидродинамика / Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. – М. : Физматлит, 2001. – Т. 5. – 736 с.

100. Деньдобренко Б. Н. Автоматизация конструирования РЭА / Деньдобренко Б.Н., Малика А.С. - Москва : В.Ш., 1980. - 380с.

101. McDaniel J. Design and Verification Tools for Continuous Fluid Flow-based Microfluidic Devices /Jeffrey McDaniel, et al./ Design Automation Conference (ASP-DAC), 2013 18th Asia and South Pacific. - 2013 - P. 219 - 224.

102. Теслюк В.М. Методологія автоматизованого проектування МЕМС на системному рівні проектування / Теслюк В.М., Лобур М.В., Денисюк П.Ю. / Матеріали НТК "Інтелектуальні системи прийняття рішень та прикладні аспекти інформаційних технологій". - Херсон: ПП "Вишемирський В.С." - 2007.- Том.2, С. 226 – 229.

103. Теслюк В.М. Методологія автоматизованого проектування МЕМС на системному рівні / Теслюк В.М. / Збірник наукових праць "Комп’ютерні технології друкарства". - Львів. - Українська академія друкарства. - № 18. - 2007. - С. 56-63.

104. Теслюк В.М. Автоматизація проектування мікроелектромеханічних систем на компонентному рівні / Теслюк В.М., Денисюк П.Ю. / Монографія. - Львів: Вид-во Львівської політехніки. - 2011. - 192 с.

105. Faitas O. Design Methodology for Opto-Microfluidic Devices / O.Faitas, O.Matviyiv / IEEE Proc. of the X-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2014)". - Lviv (Ukraine), 2014. - P.14.

106. Shui L. Multiphase Flow in Lab on Chip Devices: A real Tool for the Future / Shui L., Pennathur S., Eijkel J. C. T., Berg van Den A. // Lab on a Chip. – 2008. - No 8. - P. 1010-1014.

107. Dziuban J. Computer-Aided Diagnostic Tool for Biomedical Microfluidic Lab-Chip Devices / J.Dziuban, M.Lobur, O.Matviyiv / IEEE Proc. of the XI-th Int. Conf. "The Experience of Designing and Application of CAD Systems in Microelectronics (CADSM'2011)". – Lviv (Ukraine), 2011. - P. 222-223.

108. Matviyiv O. Design Principles and Sensitivity Analysis of MEMS Cantilever Sensors / O.Matviyiv, M.Lobur / IEEE Proc. of the VIII-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2010)". - Lviv (Ukraine), 2010. P. 230-232.

109. Автоматизация конструкторского и технологического проектирования. Уч. пос. для вузов. / Под ред. Норенкова Н. П. – Москва : В.Ш., 1986. – 191 с.

110. Энкарначчо Ж. Автоматизированное проектирование. Основные понятия и архитектура систем / Энкарначчо Ж., Шлехтендаль Э. – Москва : Радио и связь, 1986. – 288 с.

111. Хокс Б. Автоматизированное проектирование и производство / Хокс Б. - Москва: Мир, 1991. – 296 с.

112. Месарович Д. Теория иерархических многоуровневых систем / Месарович Д., Мало Д., Такахара Н. - Москва: Мир, 1993. – 344 с.

113. Николис Дж. Динамика иерархических систем: эволюционное представление / Николис Дж. - Москва: Мир, 1989. - 488 с.

114. Hu G. Multiscale phenomena in microfluidics and nanofluidics /Guoqing Hu, Dongqing Li/ Chemical Engineering Science - Vol. 62. - 2007. -P. 3443-3454.

115. Лобур М.В. Аналіз і постановка задач оптимального теплового проектування технічних об'єктів / М.В.Лобур, І.В.Фармага, У.Б.Марікуца,

О.М.Матвійків // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні науки та інформаційні технології. - 2011. - № 694. - С. 428-432.

116. Estep D. A posteriori error analysis of multiscale operator decomposition methods for multiphysics models / D.Estep, V.Carey, V.Ginting, S.Tavener T.Wildey // Journal of Physics: Conference Series. - 2008. - Vol. 125.- No 1. - P. 1-16.

117. Воробьев А.Х. Диффузионные задачи в химической кинетике. Уч. пос. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2003. – 98с.

118. Васюник З.І. Математичне моделювання нестационарних просторово-неоднорідних структур в системах реакції-дифузії / Автореф. дис. к.ф.-м.н. за спец. 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи. - Львів - 2008. - 12 с.

119. Петров А.Г. Интегрирование уравнений Буссинеска для стационарных течений жидкости в каналах и струях / А.Г. Петров // Известия РАН. Механика жидкости и газа. - 2007. - № 6. - С. 111-123.

120. Андерсон Д. Вычислительная гидромеханика и теплообмен / Андерсон Д., Таннехилл Дж., Плетчер Р. – М. : Мир, 1990. – 384 с.

121. Ламтюгова С.Н. Математическое моделирование задач обтекания в цилиндрической системе координат // С.Н.Ламтюгова, М.В.Сидоров// Вісник Харківського національного університету. - № 1105. - 2014. - С. 111 - 121.

122. Matviykyiv O. Multiscale Design Methodology for Microfluidic MEMS / Matviykyiv O., Lobur M., Dmytryshyn B., Faitas O. / Proc. of the XX Ukrainian-Polish Conference on “CAD in Machinery Design. Implementation and Educational Problems (CADMD'2012)”. - Lviv (Ukraine), 2012. - P. 67-68.

123. Бердичевский В.Л. Вариационные принципы механики сплошной среды /Бердичевский В.Л./ Москва: Наука. Гл.ред.физ.-мат.лит. - 1983. - 448 с.

124. Казённов Г. Г. Основы проектирования интегральных схем и систем / Казённов Г.Г. - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. — 295 с.

125. Матвійків О.М. Розроблення моделі Мультимасштабного проектування рідинних мікросистем / О.М.Матвійків // Збірник наукових праць ІПМЕ ім.Г.Є.Пухова НАН України. - 2012. - Вип. 65.- С.152-159.

126. Теслюк В.М. Моделі та інформаційні технології синтезу мікроелектромеханічних систем / Теслюк В.М. / Монографія. - Львів: Видавництво ПП "Вежа і Ко". - 2008. - 192 с.

127. Budinger M. Simulation Based Design of Electromechanical Actuators With Modelica /Marc Budinger, Jonathan Liscouët, Yu Cong, Jean-Charles Maré / ASME/IEEE 2009 Int. Conf. on Mechatronic and Embedded Systems and Applications (DETC2009). - San Diego, CA, USA, - Vol. 3. - 2009.- P. 231-240.

128. Schneider P. A modular approach for simulation-based optimization of MEMS / Peter Schneider, André Schneider, Peter Schwarz // Microelectronics Journal. - Vol. 33. - № 1–2. - 2002. - P. 29–38.

129. Denysyuk P. XML application for microfluidic devices description / Denysyuk P., Teslyuk V., Khimich I., Farmaga I. /Proc. of IXth International Conference on the Experience of Designing and Application of CAD Systems in Microelectronics, February, 20-24, Polyana, Ukraine. - P. 567-569.

130. Денисюк П.Ю. Проблеми побудови систем автоматизації проектування гідростатичних систем методом функціональних блоків. / Денисюк П.Ю., Лобур М.В., Теслюк В.М., Яндзикович З. // Вісник НУ "Львівська політехніка" "Комп'ютерні системи проектування" - 2003. - №471 - С.44-50.

131. Denysyuk P. Development of Mathematical Models Library for Hydraulic Microelectromechanical Systems Design./ Denysyuk P., Teslyuk V., Pereyma M., Lobur M., Farmaha I. / Proc. of XIV Ukrainian-Polish Conference on "CAD in Machinery Design. Implementation and Education Problems" (CADMD'2006). - Lviv, Ukraine, 2006, P.47-49.

132. Shaikh K.A. A modular microfluidic architecture for integrated biochemical analysis /Kashan A. Shaikh et al./ Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). - Vol. 102. - No. 28. 2005. - P. 9745–9750.

133. McDowell D.L. Integrated Design of Multiscale, Multifunctional Materials and Products / David L. McDowell, Jitesh H. Panchal, Hae-Jin Choi, et. al. - Elsevier. - 2010. - P. 370.

134. Panchal J.H. A strategy for simulation-based design of multiscale, multifunctional products and associated design processes / Jitesh H. Panchal, Hae-Jin Choi, Jim Shepherd, Janet K. Allen, David L. McDowell, Farrokh Mistree/ Proc. of ASME 2005 International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering. - Long Beach, CA, USA. - 2005. - P. 410-415.

135. Kalweit M. Multiscale simulation strategies and mesoscale modelling of gas and liquid flows / M. Kalweit, D. Drikakis // IMA J. Appl. Math. - № 76. - 2011. - P. 661–671.

136. Charpentier J.-C. Perspective on multiscale methodology for product design and engineering / Jean-Claude Charpentier // Computers and Chemical Engineering, Vol. 33. - 2009. - P. 936–946.

137. Hu G. Multiscale phenomena in microfluidics and nanofluidics / Hu G., Li D. // Chemical Engineering Science. – 2007. - No 62. – P. 3443 - 3454.

138. Rudd R. E. Atomistic simulation of mems resonators through the coupling of length scales / Rudd R. E., Broughton J. Q. // Journal of Modeling and Simulation of Microsystems. – 1999. - 1, No 1. – P. 29-38.

139. Матвійків О.М. Пасивний Т-мікроміксер з бар'єрами для ламінарного потоку / О.М.Матвійків, Б.Б.Дмитришин // Вісник НУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні науки та інформаційні технології. - 2012. - № 744. - С. 82-85.

140. Дворецкий Д.С. Компьютерное моделирование биотехнологических процессов и систем: /Д.С. Дворецкий, С.И. Дворецкий, Е.И. Муратова, А.А. Ермаков / Уч. пос. - Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та. - 2005. - 80 с.

141. Tabeling P. Introduction to Microfluidics / Patrick Tabeling. - Oxford University Press. - 2005. - P. 301.

142. Константинов Ю. М. Технічна механіка рідини і газу / Константинов Ю. М., Гіжа О. О. — К. : Вища школа, 2002. — 277 с.

143. Drikakis D., Asproulis N. Multi-scale computational modelling of flow and heat transfer / Dimitris Drikakis, Nikolaos Asproulis // International Journal of Numerical Methods for Heat & Fluid Flow. - Vol. 20. - No 5. - 2010. - P. 517 - 528.
144. He Y.-L. Multiscale Simulations of Heat Transfer and Fluid Flow Problems / Ya-Ling He, Wen-Quan Tao // J. of Heat Transfer. - Vol. 134. - 2012. - P. 101-113.
145. Weinan E. Principles of Multiscale Modeling / Weinan E. - New Jersey : Princeton University, 2011. – 488 p.
146. Weinan E. Multiscale Modeling and Computation / Weinan E., Engquist B. // Notices of the AMS. – 2003. - 50, No 9. – P. 1062 - 1070.
147. Weinan E. The heterogeneous multi-scale methods / Weinan E, Engquist B. // Commun. Math. Sci. – 2003. - No 1. – P. 87-133.
148. Лаврентьев М. А. Проблемы гидродинамики и их математические модели / Лаврентьев М. А., Шабат Б. В./ Москва : Наука - 1973. – 416 с.
149. Скурихин В. И. Математическое моделирование / Скурихин В. И., Шифрин В. Б., Дубровский В. В - К. : Техніка, 1983. - 270с.
150. Леонтьев Н.Е. Основы теории фильтрации / Леонтьев Н.Е. - М.: Изд-во Центра прикладных исследований при ММФ МГУ. - 2009. - С 88.
151. Weinan E. Some Recent Progress in Multiscale Modeling. Multiscale Modelling and Simulation / Weinan E., Li X., Vanden-Eijnden E. // Lect Notes Comput. Sci. Eng. - Vol. 39. - 2004. - pp. 3-22.
152. Минкин В.И. Теория строения молекул / Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М./ - Ростов-на-Дону: Феникс. - 1997. – 560 с.
153. Ладыженская О.А. Математические вопросы динамики вязкой несжимаемой жидкости / Ладыженская О.А. - М. : Наука. - 1970. – 288 с.
154. Рудяк В.Я. Моделирование течений в наноканалах методом молекулярной динамики /В.Я.Рудяк, А.А.Белкин, В.В.Егоров, Д.А.Иванов // Наносистемы: физика, химия, математика. - т. 2. - № 4 . - 2011. - С. 100–112.

155. Delgado-Buscalioni R. Tools for multiscale simulation of liquids using open molecular dynamics / R.Delgado-Buscalioni / Numerical Analysis and Multiscale Computations. - Lect. Notes Comput. Sci. Eng. - Vol. 82. - p. 145-166.

156. Matviykyv O. Multiscale flow model for simulation of biofluidic mixtures in Lab-Chip devices / O.Matviykyv, M.Lobur, A.Napieralski, M.Szermer, I.Augustyniak / IEEE Proc. of the 21st Int. Conf. "Mixed Design of Integrated Circuits & Systems (MIXDES 2014)". - Lublin (Poland), 2014. - P. 89-92.

157. Matviykyv O. Multiscale Modeling of Fluid Mechanics in Microfluidic Lab-Chip Devices / O.Matviykyv, M.Lobur, O.Faitas, B.Dmytryshyn // Proc. of the IXX Polish-Ukrainian Conf. on "CAD in Machinery Design. Implementation and Educational Problems (CADMD'2011)". - Baranow (Poland), 2011, P. 35-36.

158. Соу С. Гидродинамика многофазных систем / Соу С. / - М.: Мир. - 1971. - 536 с.

159. Госмен А.Д. Численные методы исследования течений вязкой жидкости / Госмен А.Д., Пан В.М., Ранчел А.К., Сполдинг Д.Б., Вольфштейн М. - М.: Изд-во Мир. - 1972. - 320 стр.

160. Матвійків О.М. Особливості формулювання моделі 3D масопереносу для газоепітаксійних технологічних реакторів / О.М.Матвійків, І.С.Лаховська // Вісник ДУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 1998. - № 327. -С. 161-168.

161. Темам Р. Уравнения Навье - Стокса. Теория и численный анализ / Темам Р. - М. : Мир, 1981. - 408 с.

162. Matviykyv O. Microfluidic Flow Multiscale Model for Bio-Diagnostic Lab-Chip Device / O.Matviykyv, M.Lobur, B.Dmytryshyn, O.Faitas / IEEE Proc. of the VIII-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2012)". - Polyana (Ukraine), 2012. P. 201-202.

163. Воробьев А.Х. Диффузионные задачи в химической кинетике/ А.Х.Воробьев/ уч. пос. - М.: Изд-во Моск. ун-та. - 2003. - 98с.

164. Sharp K.V. Liquid Flows in Microchannels /Sharp K.V., Adrian R.J., Santiago J.G., Molho J.I./ Chap. 10 in MEMS: Background and Fundamentals. CRC Press - 2005. - p. 1001-1045.

165. Muzyka K. Numerical Experiment for Albumin Bounded Bilirubin Separation in Microfluidic Chip / K.Muzyka, O.Matviykyv // Procedia Engineering. - 2012. - Vol. 47. - P. 1358-1361.

166. Ван Кампен Н. Г. Стохастические процессы в физике и химии / Ван Кампен Н. Г./ Москва : Высш. шк. - 1990. – 376 с.

167. Cieplak M. Boundary Conditions at a Fluid-Solid Interface / Cieplak M., Koplik J., Banavar J. R. // Phys Rev. Letter. – 2001. – Vol. 86. - No 5. - P. 803-806.

168. Lauga E. Microfluidics: The No-Slip Boundary Condition /E.Lauga, M.P.Brenner, H.A.Stone/ Ch. 15 in Handbook of Experimental Fluid Dynamics. Ed. Prof. C.Tropea et al. - New-York: Springer. - 2005. - P. 1219-1240.

169. Dyson P. Fluid Properties at Nano/Meso Scale: A Numerical Treatment / P.Dyson, R.S.Ransing, P.M.Williams, P.R.Williams - New Delhi: Wiley, 2008. - 217 p.

170. Kolev N. Multiphase flow dynamics 1. Fundamentals / Kolev N. – Springer, 2005. – 745 p.

171. Pelesko J.A. Modeling MEMS and NEMS /J.A. Pelesko, D.H. Bernstein/ London: CRC Press. - 2003. - 351 p.

172. Brennen C.E. Fundamentals of Multiphase Flows /C.E. Brennen - Pasadena: Cambridge University Press. - 2005. - 410 p.

173. Korbetsky O. Simulation of B₂O₃ liquid particles motion in the gas flow / O.Korbetsky, O.Matviykyv / Proc. of AMI-ESF Workshop “Computing Methods for Two-Phase Flow”. - Aussois (France), 2000. - P. 103.

174. Melchionna S. A model for red blood cells in simulations of large-scale blood flows / Simone Melchionna / Macromolecular Theory and Simulations. Special Issue: Novel Simulation Approaches for Polymeric and Soft Matter Systems. - Vol. 20. - No 7. - 2011. - P. 548-561.

175. Xu D. Large scale simulation of red blood cell aggregation in shear flows /Dong Xu, et al.// Journal of Biomechanics. - Vol. 46. No 11. - 2013. - P. 1810-1817.
176. Matviykyiv O. Bio-Particles Flow Model for Computer-Aided Design of Lab-Chip Devices / O.Matviykyiv, M.Szermer, I.Augustyniak // IEEE Proc. of the X-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2014)". - Lviv (Ukraine), 2014. - P. 6-7.
177. Novick-Cohen A. The Cahn–Hilliard Equation /Amy Novick-Cohen/ Handbook of differential equations. Evolutionary equations, V.4., Ed. C.M. Dafermos, E. Feireisl. - Elsevier. - 2008. - P. 201-228.
178. Choi Y.J. Cahn–Hilliard modeling of particles suspended in two-phase flows /Y.J.Choi, P.D.Anderson // Int. J. Numer. Meth. Fluids. - Vol. 69. - No 5. - 2011. - P. 995-1015.
179. Furihata D. A stable finite difference scheme for the Chan-Hilliard equation based on a Lyapunov functional /D.Furihata, M.Mori, Z. Angew // Math. Mech. - Vol. 76. - No S1. - 1996. - P. 405-406.
180. Blowey J.F. The Cahn-Hilliard gradient theory for phase separation with non-smooth free energy. Part I: Mathematical analysis /J.F.Blowey, C.M.Elliott// Euro. Journal of Applied Mathematics. - Vol. 2. - 1991. - P. 233-279.
181. Aota A. Microunit Operations and Continuous Flow Chemical Processing / Aota A., Kitamori T. / in "Advances in chemical engineering. Microsystems and devices for (bio)chemical processes", Ed. by J. Schouten. - Elsevier. - Vol. 38, 2010.
182. Matviykyiv O. Multiphase Flow Models for Applications in Microfluidic Mechanics / O.Matviykyiv, B.Dmytryshyn, O.Faitas // Machine Dynamics Research. - 2013. - Vol. 37. - No 2. - P. 71-75.
183. Хаппель Д. Гидродинамика при малых числах Рейнольдса / Хаппель Д., Бреннер Г. - М. : Мир, 1976. - 630 с.
184. Харченко Д.О. Методи описання і моделювання стохастичних систем: Навч. пос. / Харченко Д.О. – Суми : Вид-во "СумДУ", 2007. - 206 с.

185. Гардинер К. В. Стохастические методы в естественных науках / Гардинер К. В. - М. : Мир, 1986. - 528 с.
186. Ермаков С.М. Курс статистического моделирования /Ермаков С.М., Михайлов Г.А./ Москва. - Наука, 1976. - 320 с.
187. Каплан И. Г. Введение в теорию межмолекулярных взаимодействий /Каплан И. Г. / Москва. - Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит-ры. - 1982. - 312 с.
188. Zhao Y. Brief introduction to the thermostats / Zhao Y. / G.Washington University. Research Notes. - 2011. P. 1-19. - www.math.ucsd.edu/~yxzhao/ResearchNotes/ResearchNote007Thermostat.pdf
189. Hunenberger Ph.H. Thermostat Algorithms for Molecular Dynamics Simulations / Hunenberger Ph. H. // Adv. Polym. Sci. – 2005, No 173. P. 105-149.
190. Bruus H. Theoretical Microfluidics /H. Bruus / - Oxford: Oxford University Press. - 2008. - 346 p.
191. Bocquet L. Flow boundary conditions from nano-to micro-scales /L. Bocquet, J.L. Barrat // Soft Matter. - No 3. -2007. - P. 685–693.
192. Теслюк В. Методи та моделі для автоматизованого проектування МЕМС / Теслюк В., Лобур М., Перейма М., Денисюк П., Каркульовський В. / Матеріали міжнародної конференції "Комп'ютерні науки та інформаційні технології" CSIT'2006. - Львів, 28 – 30 вересня, 2006. - С.19-25.
193. Brandt A. Methods of Systematic Upscaling. / Brandt A. / Report MCS06-05. -Dep. of Computer Science & Applied Mathematics. - The Weizmann Institute of Science. - 2010. - P. 1-19.- www.wisdom.weizmann.ac.il/~achi/tr06-05.pdf
194. Sun A.Y. State-of-the-art multiscale approaches for flow and transport modeling: a literature review / Sun A.Y. / - San Antonio (Texas). - Center for Nuclear Waste Regulatory Analyses, 2008. - P. 0-18.
195. Weinan E. A General Strategy for Designing Seamless Multiscale Methods / Weinan E., Weiqing R., Vanden-Eijnden E. // Journal of Computational Physics. – 2009. – 228, No 15. – P. 5437-5453.

196. Ren W. Heterogeneous multiscale method for the modeling of complex fluids and micro-fluidics /Weiqing Ren, Weinan E // Journal of Computational Physics - Vol. 204. - No 1. - 2005. - P. 1-26.
197. Thermal Analysis Methods for Design of Composite Materials with Complex Structure / Jaworski N., Farmaga I., Matviyiv O., et al. // ECS Transactions. - 2014. - Vol. 59. - No 1. - P. 513-523
198. Farmaga I. Thermal Analysis Methods For Automated Design of Composite Materials In Termet Software / I.Farmaga, O.Matviyiv, M.Lobur, P.Shmigelsky / Proc. of the Int. 23-rd "Micromechanics and Microsystems European Workshop (MME 2012)". - Ilmenau, Germany, 2012. - P. 100-103.
199. Kallinderis Y. Hybrid Grids and their Applications / Yannis Kallinderis / in Handbook of Grid Generation. Ed. by J.Thompson et al. Ch.25. - CRC Press - 1999. - P. 662-679.
200. Макар В.М. Н-адаптивне моделювання на основі методу скінченних елементів. Частина 1: Апостеріорні оцінки похибки. /В.М.Макар, О.М.Матвійків // Вісник НУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2003. - № 470. - С. 94-100.
201. Матвійків О.М. Метод скінченно-елементного розбиття робочої області газоепітаксійного реактора / О.М.Матвійків, О.О.Бондаренко // Вісник ДУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 1996. - № 313. -С. 94-98.
202. Farmaga I. Finite Element Meshing of Composites with Spherical Inclusions / I. Farmaga, M. Lobur, P. Shmigelskyi, N. Javorskyi, P. Spiewak / Machine Dynamics Research.-2011.- Vol. 35, No. 3 - P. 13-21.
203. Lewis R.W. Fundamentals of the Finite Element Method for Heat and Fluid Flow / R.W.Lewis, P.Nithiarasu, K.N.Seetharamu - Chichester:Wiley. - 2004. - 356 p.
204. Иванов В.В. Методы вычислений на ЭВМ /Иванов В.В. / Справочное пособие. - Київ: Наук. думка. - 1986. - 584 с.

205. Сегерлинд Л. Применение метода конечных элементов /Л.Сегерлинд - М.: Мир. - 1979. - 349 с.
206. Галлагер Р. Метод конечных элементов. Основы / Галлагер Р. - М.: Мирю - 1984. - 428 с.
207. Норри Д. Введение в метод конечных элементов / Норри Д., де Фриз Ж. -М: Мир. - 1981. - 304 с.
208. Оден Дж. Конечные элементы в нелинейной механике сплошных сред /Дж.Оден - М.: Мир. - 1976. - 464 с.
209. Караваев А.С. Алгоритмы построения и перестроения неструктурированных четырехугольных сеток в многосвязных областях / Караваев А.С., Копысов С.П., Пономарёв А.Б. // Вычислительная механика сплошных сред. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 144-150.
210. Макар В. М. Н-адаптивне моделювання на основі методу скінченних елементів. Частина 2: Стратегія згущення і адаптивні сітки. / В. М. Макар, О. М. Матвійків // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2003. - № 471. - С. 110-117.
211. Fries T.P. A Review of Petrov-Galerkin Stabilization Approaches and an Extension to Meshfree Methods / T.P.Fries, H.G.Matthies - Germany; Brunswick: Technische Universität Braunschweig, Informatikbericht, 2004. – 71 p.
212. Флетчер К. Численные методы на основе метода Галеркина / Флетчер К. - Москва : Мир, 1988. – 352 с.
213. Зенкевич О. Конечные элементы и аппроксимация / Зенкевич О., Морган К. - Москва : Мир, 1986. – 318 с.
214. Матвійків О.М. Скінченно-елементний розв’язок двовимірної задачі нестационарного масопереносу при газофазній епітаксії / О.М.Матвійків, І.С.Лаховська // Вісник ДУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерна інженерія та інформаційні технології. - 1997. - № 322. - С. 78-82.
215. Молчанов А.А. Выбор весовых функций в методе петрова-галеркина для интегрирования двумерных нелинейных уравнений типа Бюргерса

/А.А.Молчанов, С.В.Сирик, Н.Н.Сальников // Математичні машини і системи - № 2. - 2012. - С. 136-144.

216. Grossmann C. Numerical Treatment of Partial Differential Equations / Grossmann C., Roos H.-G., Stynes M. – Berlin, Heidelberg: Springer–Verlag, 2007. – 596 p.

217. Matviyukiv O. Hybrid Petrov-Galerkin Finite Element Method for Simulation Multiscale Micro&Nanofluidic Flow Effects / O.Matviyukiv, I.Augustyniak / IEEE Proc. of the IX-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (CADSM'2013)". - Svalyava, Zakarpattia (Ukraine), 2013. – P. 449-450.

218. Kay D. Efficient numerical solution of Cahn–Hilliard–Navier–Stokes fluids in 2D / D.Kay, R.Welford // SIAM J. Sci. Comput. –No 29. – 2007. – P. 2241-2257.

219. Кудинов И.В. Моделирование многофазных течений в микроканалах с помощью метода функционала плотности / Кудинов Илья Владимирович/ Автореферат дис. на соиск. уч. ст. к.ф.-м.н. - Долгопрудный – 2010. - 20 с.

220. Aland S. Time integration for diffuse interface models for two-phase flow / Aland S. // Journal of Computational Physics. –No 262. - 2014. – P. 58-71.

221. Макар В.М., Матвійків О.М. Н-адаптивне моделювання на основі методу скінченних елементів. Ч.3: Результати моделювання на прикладі задачі Ляме /В.М.Макар, О.М.Матвійків// Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2004. - № 522. - С.168-175.

222. Unverdi S. A front-tracking method for viscous, incompressible, multi-fluid flows / Unverdi S.O., Tryggvason G. // J. Comput. Phys. – 1992. – 100, No 1. - P. 25–37.

223. Tryggvason G. A front-tracking method for the computations of multiphase flow / Tryggvason G. [et al] // J. Comput. Phys. – 2001. - No 169. – P. 708–759.

224. Muradoglu M. A front-tracking method for computational modeling of impact and spreading of viscous droplets on solid walls / Muradoglu M., Tasoglu S. // Comput. & Fluids. – 2010. – Vol. 39, No 4. – P. 615–625.

225. Quan S. A moving mesh interface tracking method for 3D incompressible two-phase flows / Quan S., Schmidt D.P. // J. Comput. Phys. – 2007. – Vol. 221, No 2. - P. 761–780.

226. Quan S. Modeling merging and breakup in the moving mesh interface tracking method for multiphase flow simulations / Quan S., Lou J., Schmidt D. P. // J. Comput. Phys. – 2009. – Vol. 228, No 7. – P. 2660–2675.

227. Chandorkar A. Simulation of Droplet Dynamics and Mixing in Microfluidic Devices using a VOF-Based Method / Anurag Chandorkar, Shayan Palit // Sensors & Transducers Journal. - Vol. 7. - No 10. - 2009. - P. 136-149.

228. Sethian J. A. Level set methods for fluid interfaces / Sethian J. A., Smereka P. // Annu. Rev. Fluid Mech. – 2003. – No 35. – P. 341–372.

229. Olsson E. A conservative level set method for two phase flow / E.Olsson, G.Kreiss // J. Comput. Phys. – 2005. – 210, No 1. – P. 225–246.

230. Kim J. Phase-Field Models for Multi-Component Fluid Flows /Junseok Kim// Commun. Comput. Phys. - Vol. 12. - No 3. - 2012. - P. 613-661.

231. Демьянов А.Ю. Основы метода функционала плотности в гидродинамике / Демьянов А.Ю., Динариев О.Ю., Евсеев Н.В. - М.: ФИЗМАТЛИТ.- 2009.- 312 с.

232. Кудинов И.В. Моделирование двухфазного течения в микроканале с помощью метода функционала плотности / Кудинов И.В., Евсеев Н.В. //Математическое моделирование. - Т. 22. - № 8. - 2010. - С. 83-96.

233. Aidun C. K. Lattice-Boltzmann Method for Complex Flows / Aidun C. K., Clausen J. R. // Annu. Rev. Fluid Mech. – 2010. – 42, No 1. – P. 439–472.

234. Czerwinska J. Dissipative Particle Dynamics for Modeling Complex Fluidics. In "Multiscale Modelling and Simulation" / Czerwinska J., Adams N. A. – Berlin : Springer-Verlag, 2004. - P. 237-246.

235. Badalassi V.E. Computation of multiphase systems with phase field models /V.E. Badalassi, H.D. Ceniceros, S. Banerjee // Journal of Computational Physics. - Vol. 190. - 2003. - P. 371–397.

236. Грачев Н.Е. Моделирование динамики газа при помощи решеточного метода Больцмана /Н. Е. Грачев, А.В. Дмитриев, Д.С. Сенин // Вычислительные методы и программирование. - Т. 12. - 2011. - С. 227-231.

237. Liao Q. Application of Lattice Boltzmann Method in Fluid Flow and Heat Transfer /Quan Liao, Tien-Chien Jen/ in Computational Fluid Dynamics Technologies and Applications. Ed. by Prof. I.Minin. - InTech - 2011. - P. 29-68.

238. Черчиньяни К. Теория и приложения уравнения Больцмана /Черчиньяни К. - М.: Мир. - 1978. - 495 с.

239. Тыринов А.И. / Моделирование микротечений методом решеток Больцмана / Тыринов А.И., Авраменко А.А., Басок Б.И., Давыденко Б.В. // Пром. теплотехника. - т. 33. - № 2 - 2011. - с. 11-18.

240. Matviyukiv O. Mesoscale Modeling of Complex Microfluidic Flows / O.Matviyukiv // Econtechmod. - 2015. - Vol. 3. - No 1, P. 79-87.

241. Ziegler D.P. Boundary conditions for lattice Boltzmann simulations / D.P.Ziegler // Journal of Statistical Physics. – 1993. - No 71. – P. 1171-1177.

242. Ho C. F. Consistent Boundary Conditions for 2D and 3D Lattice Boltzmann Simulations / Ho C. F. [et al] // Computer Modeling in Engineering & Sciences. – 2009. - 44, No 2. – P. 137-155.

243. He X. Theory of the lattice Boltzmann method: From the Boltzmann equation to the lattice Boltzmann equation / He X., Luo L. S. // Physical Review E. – 1997. - 56, No 6. – P. 6811-6817.

244. Succi S. The Lattice Boltzmann Equation for Fluid Dynamics and Beyond / Succi S. – Oxford : University Press, 2001. – 304 p.

245. Lallemand P. Lattice Boltzmann method for moving boundaries / Lallemand P., Luo L.-S. // Journal of Computational Physics. – 2003. - No 184. – P. 406-421.

246. Kao P.H. An investigation into curved and moving boundary treatments in the lattice Boltzmann method / Kao P. H., Yang R. J. // Journal of Computational Physics. – 2008. - 227, No 11. – P. 5671–5690.

247. He X. Lattice Boltzmann model for the incompressible Navier–Stokes equation / He X., Luo L. S. // *Journal of Statistical Physics*. – 1997. - 88, No 3-4. – P. 927-944.

248. Mele I. Lattice Boltzmann method / Igor Mele / *Seminar Univerza v Ljubljani*. - Ed. by Prof. Iztok Tiselj. - Ljubljana. - 2013. - P. 1-13.

249. Mohamad A.A. Lattice Boltzmann Method. Fundamentals and Engineering Applications with Computer Codes / Mohamad A. A. – London : Springer-Verlag, 2011. – 178 p.

250. Matviyukiv O. / *Mesoscale Modeling of Microfluidic Flows by Lattice-Boltzmann Method*. / Matviyukiv Oleh / *IEEE Proc. of the IX-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2013)"*. - Lviv (Ukraine), 2013. – P. 23-25.

251. Gunstensen A.K. Lattice Boltzmann model of immiscible fluids / Gunstensen A.K. [et al] // *Physical Review A. Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*. - 1991. – Vol. 43, No 8. – P. 4320-4327.

252. Rothman D. H. Immiscible cellular-automaton fluids / Rothman D.H., Keller J.M. // *J. Statist. Phys.* – 1988. - No 52. – P. 1119–1127.

253. Shan X. Lattice Boltzmann model for simulating flows with multiple phases and components / Shan X., Chen H. // *Physical Review E. Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*. - 1993. – 47, No 3. – P. 1815.

254. Swift M. R. Lattice Boltzmann simulations of liquid-gas and binary fluid systems / Swift M. R. [et al] // *Physical Review E. Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*. - 1996. - Vol. 54, No 5. - P. 5041.

255. Swift M.R. Lattice Boltzmann simulation of non-ideal fluids / Swift M. R., Osborn W.R., Yeomans J. M. // *Phys. Rev. Lett.* – 1995. - No 75. – P. 830–833.

256. He X.Y. Discrete Boltzmann equation model for nonideal gases / He X.Y., Shan X.W., Doolen G.D. // *Physical Review E*. - 1998. – 57, No 1. – P. R13-R16.

257. He X. A lattice Boltzmann scheme for incompressible multiphase flow and its application in simulation of Rayleigh–Taylor instability / He X., Chen S., Zhang R. // *J. Comput. Phys.* – 1999. – 152, No 2. – P. 642–663.

258. Matviyukiv O. Multiphase flow models for applications in microfluidic mechanics / O.Matviyukiv, B.Dmytryshyn, O.Faitas // *Proc. of the XXI Polish-Ukrainian Conf. "CAD in Machinery Design. Implementation and Education Issues (CADMD'2013)".* - Lancut (Poland), 2013. - P. 39-40.

259. Сумм Б.Д. Основы коллоидной химии / Сумм Б.Д. - М.: Академия, 2007. - 240с.

260. Хайдаров Г.Г. Физическая природа поверхностного натяжения жидкости / Хайдаров Г.Г., Хайдаров А.Г., Машек А.Ч. // *Вестн. С.-Петербур. ун-та.* - Сер. 4. - 2011. - Вып. 1. - С. 3–8.

261. Luo L.-S. Unified theory of the lattice Boltzmann models for nonideal gases / Luo L.-S. // *Phys. Rev. Lett.* – 1998. – 81, No 8. – P. 1618–1621.

262. Zheng H.W. A lattice Boltzmann model for multiphase flows with large density ratio / Zheng H.W., Shu C., Chew Y.T. // *J. Comput. Phys.* – 2006. - No 218. – P. 353-371.

263. Shan X. Multicomponent lattice Boltzmann model from continuum kinetic theory / Shan X. // *Phys. Rev. E.* - Vol. 81. - No 4. - 2010. - Pid 045701.

264. Scarbolo L. Unified framework for a side-by-side comparison of different multicomponent algorithms: lattice Boltzmann vs. phase field model / L.Scarbolo, D.Molin, P.Perlekar, M.Sbragaglia, A.Soldati, F.Toschi // *Journal of Computational Physics.* - Vol. 234. - 2013. - P. 263-279.

265. Huang J.J. Mobility-dependent bifurcations in capillarity-driven two-phase fluid systems by using a lattice Boltzmann phase-field model / Huang J. J., Shu C., Chew Y. T. // *Internat. J. Numer. Methods Fluids.* – 2009. – No 60. – P. 203–225.

266. Lamura S. A lattice Boltzmann for disordered fluids / Lamura S., Succi S. // *Internat. J. Modern Phys. B.* - No 17. – 2003. – P. 145–148.

267. Falcucci G. Modern Lattice Boltzmann Methods for Multiphase Micro-Flows / G.Falcucci, S.Ubertini, D.Chiappini, S.Succi / Proc. of 2-nd Micro and Nano Flows Conference, West London, UK, 1-2 Sep 2009. - P. 1-12.

268. Zheng H.W. Lattice Boltzmann interface capturing method for incompressible flows / Zheng H. W., Shu C., Chew Y. T. // Phys. Rev. E. - Vol. 72. - No 5. - 2005. - Pid. 056705.

269. Langaas K. Lattice Boltzmann simulation of a binary fluid with different phase viscosities and its application to fingering in two dimensions / Langaas K., Yeomans J.M. // Eur. Phys. J. B. –Vol. 15, No 1. – 2000. – P. 133–141.

270. Jamet D. On the theory and computation of surface tension: the elimination of parasitic currents through energy conservation in the second-gradient method / Jamet D., Torres D., Brackbill J. U. // Journal of Computational Physics. – 2002. – No 182. – P. 262–276.

271. Квасников И.А. Термодинамика и статистическая физика. Т. 1. Теория равновесных систем: Термодинамика. Уч. пос. Изд. 2-е. - М.: Едиториал УРСС, 2002. - 240 с.

272. Tian G. A new model for the double well potential /Tian Gui-Hua, Zhong Shu-Quan/ Chinese Physics Letters. - Vol. 27. - No 10. - 2010. - P. 1-19.

273. Kendon VM. Inertial effects in three-dimensional spinodal decomposition of a symmetric binary fluid mixture: a lattice Boltzmann study / Kendon VM., Cates ME., Pagonabarraga I., Desplat J.-C., Bladon P. // Journal of Fluid Mechanics. – 2001. - No 440. – P. 147–203.

274. Jacqmin D. Calculation of two-phase Navier–Stokes flows using phase-field modeling / Jacqmin D. // J. Comput. Phys. – 1999. – No 155. – P. 96–127.

275. He X. A novel thermal model for the lattice boltzmann method in incompressible limit / He X., Chen S., and Doolen G. D. // Journal of Computational Physics. – 1998. - No 146. – P. 282-300.

276. Quan Liao Application of Lattice Boltzmann Method in Fluid Flow and Heat Transfer /Quan Liao, Tien-Chien Jen/ in "Computational Fluid Dynamics Technologies and Applications", Ed. by Prof. I.Minin. - INTECH, 2011. - p. 29-68.

277. Норманн Г.Э. Метод классической молекулярной динамики: вклад в основания статистической физики / Норманн Г.Э., Стегайлов В.В. // Вісник Харківського національного університету. – 2009. – № 870, Хімія. – Вип. 17 (40). – С. 11–51.

278. Любарцев А.П. Мультимасштабное моделирование и обратный метод Монте-Карло. // в "Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров", Под ред. В.Иванов, А.Рабинович, А.Хохлов. - М.: Либроком. - 2009. - С. 175-192.

279. Шайтан К.В. Неравновесная молекулярная динамика наноструктур, включая биологические / Шайтан К.В. та ін.// Химическая физика. - 2006. - 25, No 9. - С. 31-48.

280. Frenkel D. Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications: 2nd ed. / Frenkel D., Smit B. - San Diego, CA : Academic Press, 2002. – 638 p.

281. Darden T. "Particle mesh Ewald: An Nlog(N) method for Ewald sums in large systems" / Darden T., York D., Pedersen L. // J. Chem. Phys. – 1993. - 98, No 12. - P. 10089–10092.

282. Skeel R. D., Tezcan I., Hardy D. J. "Multiple grid methods for classical molecular dynamics" / Skeel R. D., Tezcan I., Hardy D. J. // J. Comput. Chem. – 2002. - No 23. - P. 673–684.

283. Johnson J. K. The Lennard-Jones equation of state revisited / Johnson J. K., Zollweg J. A., Gubbins K. E. // Molecular Physics. – 1993. - 78, No 3. – P. 591-618.

284. Nie X. B. A continuum and molecular dynamics hybrid method for micro- and nano-fluid flow / Nie X. B., Chen S. Y., E W. N., Robbins M. O. // J. Fluid Mech. – 2004. - No 500. – P. 55–64.

285. Werder T. Hybrid atomistic-continuum method for the simulation of dense fluid flows / Werder T., Walther J. H., Koumoutsakos P. // J. Comp. Phys. – 2005. – No 205. - P. 373.

286. Аксенова Е. В., Кшевецкий М. С. Вычислительные методы исследования молекулярной динамики / Аксенова Е. В., Кшевецкий М. С. – СПб. : СПбГУ, 2009. – 50 с.

287. O’Connell S. T. Molecular dynamics-continuum hybrid computations: A tool for studying complex fluid flows / O’Connell S. T., Thompson P. A. // Phys. Rev. E. – 1995. – No 52. – P. R5792–5795.

288. Verlet L. Computer «experiments» on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules / Verlet L. // Phys. Rev. - 1967. - No 159. - P. 98.

289. Verlet L. Computer «experiments» on classical fluids. II. equilibrium correlation functions / Verlet L. // Phys. Rev. - 1967. - No 165. - P. 201.

290. Van Gunsteren W. F. A Leap-frog Algorithm for Stochastic Dynamics /W.F.Van Gunsteren, H.J. Berendsen // Molecular Simulation. - Vol. 1. - No 3. - 1988. - P. 173-185.

291. Гулд Х. Компьютерное моделирование в физике / Гулд Х., Тобочник Я. - М.: Мир, 1990. – Т. 1. – 350 с.

292. Allen M.P. Computer Simulation of Liquids / Allen M. P., Tildesley D. J. – Oxford : Clarendon Press, 2002. – 385 p.

293. Жмуров А. А. Моделирование биологических систем на GPU. Уч. пос. / Жмуров А. А., Барсегов В. А. – М. : МФТИ, 2013. – 151 с.

294. Ландау Л.Д. Статистическая физика. Часть 1 // Теоретическая физика. / Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. / - М. : Физматлит, 2005. - Т. 5. - 616 с.

295. Free OpenFOAM Documentation/ Caversham, United Kingdom: CFD Direct. - 2015. - <http://cfd.direct/openfoam/documentation/>

296. Евдокимов И. Руководство пользователя OpenFOAM. Гл. 5. Создание и конвертация сеток. /Евдокимов И., Щербаков М./ Caversham (UK): CFD Direct. - 2011. - 38 с. - <https://unihub.ru/resources/124>

297. Berendsen H.J.C. Molecular dynamics with coupling to an external bath / Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Van Gunsteren W.F., Dinola A., Haak J.R. // *Journal of Chemical Physics*. – 1984. - p. 3684.

298. Dhara R.N. Formal Methods for Multiscale Models Derivation /R.N. Dhara, B.Yang, W.Belkhir, M.Lenczner, A.Giorgetti/ 20`eme Congres Francais de Mecanique, Besancon. - 2011. - P. 1-6.

299. Wang Y. A dynamic coupling model for hybrid atomistic-continuum computations / Wang Y., He G. // *Chem. Eng. Sc.* – 2007. – Vol. 62, No 13. – P. 3574–3579.

300. Fedosov D. A. Triple-decker: Interfacing atomistic-mesoscopic-continuum flow regimes / Fedosov D. A., Karniadakis G. E. // *J. Comput. Phys.* – 2009. – Vol. 228, No 4. – P. 1157–1171.

301. Kalweit M. Multiscale methods for micro/nano flows and materials / Kalweit M., Drikakis D. // *J.Comput. Theo. Nano Sci.* – 2008. – Vol. 5, No 9. – P. 1923–1938.

302. Delgado-Buscalioni R. Usher: An algorithm for particle insertion in dense fluids / Delgado-Buscalioni R., Coveney P. V. // *J. Chem. Phys.* – 2003. - Vol. 119, No 2. - P. 978–987.

303. Flekkoy E. G. Hybrid model for combined particle and continuum dynamics / Flekkoy E. G., Wagner G., Feder J. // *Europhys. Lett.* – 2000. – Vol. 52, No 3. – P. 271–276.

304. Kalweit M. Coupling strategies for hybrid molecularcontinuum simulation methods / Kalweit M., Drikakis D. // *Journal of Mechanical Engineering Science.* – 2008. – Vol. 222, No 10. - P. 797–806.

305. Schwartzentruber T.E. A modular particle continuum numerical method for hypersonic non-equilibrium gas flows / Schwartzentruber T.E., Scalabrin L.C., Boyd I.D. // *J. Comput. Phys.* – 2007. – Vol. 225, No 1. – P. 1159–1174.

306. Attinger S. Multiscale Modelling and Simulation / Attinger S., Koumoutsakos P. – Springer Science & Business Media, 2004. – 277 p.

307. Smith B.F. Domain decomposition: parallel multilevel methods for elliptic partial differential equations / Smith B. F., Bjorstad P. E., Gropp W. D – Cambridge : Uni. Press, 1996. – 227 p.

308. Magoulès C. F. Mesh Partitioning Techniques and Domain Decomposition Methods / Magoulès C. F. - Avis, Saxe-Coburg Publications, 2008. - 342 p.

309. E W. Principles of Multiscale Modeling /Weinan E/ Cambridge University Press - 2011. - 488 p.

310. Лобур М.В. Гетерогенна система автоматизованого проектування вбудованих систем. / Лобур М.В., Теслюк В.М., Керницький А.Б, Денисюк П.Ю., Раєвський П.Ю. // Вісник НУ "Львівська політехніка" "Радіоелектроніка та телекомунікації". - Львів. - № 534. - 2005. -С. 130-138.

311. Lobur M. Development of macro-parametric method for integration of heterogeneous CAD systems and structure of integrated computer-aided design subsystem for MEMS motion sensors. / Lobur M., Holovatyuu A. // Вісник НУ "Львівська політехніка" Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - Л.: Вид-во Львівської політехніки. - № 747. - 2012. - С. 87-92.

312. Matviyukiv O.M. Data classification of spectrum analysis using neural network / O.M.Matviyukiv, O.I.Faitas // Вісник НУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2012. - № 747. - С. 66-74.

313. Лобур М.В. Методи і засоби проектування мікропотоківих МЕМС типу LАВ-СІП / М.В.Лобур, О.М.Матвійків, Б.Б.Дмитришин, О.І.Файтас // Вісник НУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - Л.: Вид-во Львівської політехніки. - № 685 - 2010. - С. 109-114.

314. Музика К.М. Обчислювальний експеримент з сепарації альбумін зв'язаного білірубіну в мікрофлюїдному чипі / К.М.Музика, О.М.Матвійків // Східно-Європ. журнал передових технологій. - 2012. - Т.5, № 4 (59) - С. 38-39.

315. Лобур М. Розроблення структури програмно-методичного комплексу аналізу фізичних процесів в гідро-та газодинамічних системах. / Лобур М., Теслюк В., Денисюк П., Перейма М. / Вісник НУ "Львівська політехніка", Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - Л.: Вид-во Львівської політехніки. - № 501. - 2004. - С. 3-10.

316. Велічкевич С. Розподілена САПР з використанням технологій Grid сервісів / Велічкевич С., Петренко А. // Науковий Вісник НТУУ "Київський Політехнічний інститут". – 2004. - №3. - с. 30-37.

317. Barbosa C. A. M. “An object model for collaborative CAD environments” / Barbosa C. A. M., Feijó B., Dreux M., Melo R., Bento J., Scheer S. // J. Integrated Design and Process Science. – 2003. - 7, No 2. – P. 100.

318. Huang C.Y. Reference Architecture for Collaborative Design / Huang C. Y., Yang T. T., Chen W. L., Nof S. Y. // Int. J. of Computers, Communications & Control. – 2010. - 5, No 1. – P. 71-90.

319. Matviyukiv O. Techniques for Supporting Real-Time Collaborative Design in Mechanical CAD Systems / O.Matviyukiv, M.Lobur, V.Karkulyovskyy, A.Kernytsky / Proc. of the XVII Polish-Ukrainian Conf. on “CAD in Machinery Design – Implementation and Educational Problems (CADMD'2009)”. – Krasieczyn (Poland), 2009. - P. 31-33.

320. Matviyukiv O. The Methodology of Distributed Synchronized Collaborative Design in Industrial CAD Systems / O.Matviyukiv, O.Lebedeva / Proc. of the XVI Ukrainian-Polish Conference “CAD in Machinery Design. Implementation and Education Problems”. - Lviv (Ukraine), 2008. P. 100-103.

321. Simoff S.J. Analysing participation in collaborative design environments /S.J Simoff, M.L. Maher// Design Studies. - Vol. 21. - No 2. - 2000. P. 119–144.

322. Matviyukiv O. Virtual Collaborative Design Environment for Distributed CAD Systems / O.Matviyukiv, M.Lobur, O.Lebedeva / IEEE Proc. of the IX-th Int. Conf. "The Experience of Designing and Application of CAD Systems in Microelectronics (CADSM'2007)". – Lviv (Ukraine), 2007. - P. 538-540.

323. Matviykyv O. Distributed Design Systems in Mechanical CAD / Matviykyv O., Lobur M., Lebedeva O. / Proc. of the XIV Ukrainian-Polish Conference “CAD in Machinery Design. Implementation and Education Problems (CADMD'2006)”. - Lviv (Ukraine), 2006. P. 90-96.

324. Chou H.T. A Unifying Framework for Version Control in a CAD Environment / Chou H.T. / Proceedings of the 12-th Int. Conf. on Very Large Data Bases. – Kyoto (Japan), 1986. P. 336-344.

325. Ильичев Н. Реализация распределенного проектирования в САПР AutomatiCS на базе технологии XML / Н. Ильичев и др. // CAD Master. - 4. - 2002.

326. Матвійків О.М. Розробка бібліотеки класів для скінченно-елементного моделювання газофазних технологічних процесів / О.М.Матвійків // Вісник ДУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 1999. - № 373. -С. 47-51.

327. Lebedieva O. The Efficiency Analysis of Collaborative Computer-Aided Design / Lebedieva O., Matviykyv O., Lobur M. // Radioelectronics & Informatics. - 2011. - Vol. № 4 (55). - P. 5-10.

328. Matviykyv O. Collaborative Framework for Multiscale Design of mkFluidic BioMEMS / O.Matviykyv // Machine Dynamics Research. - 2013. - Vol. 37. - No 3. - P. 53-60.

329. Лебедєва О.О. Формалізація конфліктів при колективному проектуванні за допомогою розширеної мережі Петрі / О.О.Лебедєва, О.М.Матвійків // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2009. - № 651. - С.3-9.

330. Лебедєва О.О. Аналіз та вирішення конфліктів проектування засобами організаційно-технічного забезпечення в колективних САПР/ О.О.Лебедєва, О.М.Матвійків // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2008. - № 626. - С. 26-31.

331. Grebici K. Conflict Management in Design Process Focus on Changes Impact /K.Grebici, et al./ 13th ISPE International Conference on concurrent engineering: research and applications, CE'06, 2006, France. - IOS Press. - 2006. - P.161-168.

332. Петренко А. І. Вступ до Grid-технологій для науки і освіти (навчальний посібник) / Петренко А. І. – Київ : НТТУ «КПІ», 2008. - 122 с.

333. Foster I. The Anatomy of the GRID: Enabling Scalable Virtual Organisations / Foster I., Kesselman C., Tuecke S. // Int. Journal of High Performance Computing Applications Fall. - Vol. 15. - No 3. - 2001 - P. 200-222.

334. Foster I. The Physiology of the Grid An Open Grid Services Architecture for Distributed Systems Integration /Ian Foster, Carl Kesselman, Jeffrey M. Nick, Steven Tuecke/ in Grid Computing - Making the Global Infrastructure a Reality. Ed. by F.Berman, A.Hey, G.Fox. - John Wiley & Sons. - 2003. - p. 217-250.

335. Hansen M.D. SOA Using Java Web Services / Mark D. Hansen – NJ, 2007. – 574 с.

336. Reference Model for Service Oriented Architecture 1.0. OASIS Standard, 12 October 2006. <http://docs.oasis-open.org/soa-rm/v1.0/soa-rm.pdf>

337. Reference Architecture for Service Oriented Architecture, Ver. 0.3, 2008. <http://agent.omg.org/OASIS-SOA-RA-080304.pdf>

338. Куцуль Н.М. Розробка віртуального інформаційного середовища для спільного виконання космічних проєктів / Куцуль Н. М., Лавренюк А. М., Шелестов А.Ю., Лобунець О.Г., Скакун С.В. // Проблеми програмування. – 2006. - № 2-3. С. 100-102.

339. Петренко А.І. Розподілена САПР з використанням технологій Grid сервісів / Петренко А.І., Величків С.В. // Наукові вісті НТУУ «КПІ». – 2004. – № 3. – С. 30–37.

340. Лебедева О.О. Система підтримки колективної роботи на основі GRID-технології / О.О.Лебедева, О.М.Матвійків, М.В.Лобур // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Комп’ютерні науки та інформаційні технології. - 2007. - № 604. - С. 198-203.

341. Matviyukiv O. Custom-Developed Converter For Exchange Data Between CAD/CAE Software Packages / O.Matviyukiv, M.Lobur, P.Sloboda, P.Spiewak, L.Ciupinski / Proc. of the IXX Polish-Ukrainian Conf. on "CAD in Machinery Design. Implementation and Educational Problems (CADMD'2011)". - Baranow (Poland), 2011, P. 33-34.

342. Makarchuk A. Data sharing & integration among commercial and custom-developed CAx systems / A.Makarchuk, O.Matviyukiv, I.Farmaha, P.Spiewak / Proc. of the XXI Polish-Ukrainian Conf. "CAD in Machinery Design. Implementation and Education Issues (CADMD'2013)". - Lancut (Poland), 2013. - P. 35-36.

343. Teslyuk V. Using Petri Nets in MEMS Design / Teslyuk Vasyly, Lobur Mykhaylo, Zaharyuk Roman // Journal Machine Dynamics Problems. - Warsaw University of Technology, Poland. - Vol.30. - No. 4. - 2006. - P. 29-36.

344. Матвійків О.М. Керування процесом проектування в середовищі розподілених САПР / О.М.Матвійків, О.О.Лебедева // Вісник НУ "Львівська політехніка": Комп'ютерні системи проектування. Теорія і практика. - 2007. - № 591. - С. 16-21.

345. Matviyukiv O. Coupled Synchronous Solver for Multiscale Simulation of high Thermo-Mechanical Composite Materials / O.Matviyukiv, M.Lobur, P.Spiewak, L.Ciupinski, K.Kurzydłowski / IEEE Proc. of the XI-th Int. Conf. "The Experience of Designing and Application of CAD Systems in Microelectronics (CADSM'2011)". - Polyana (Ukraine), 2011. - P. 241-242.

346. Matviyukiv O. Modeling and Simulation of Cantilever Devices for Microfluidic Lab-Chips / O.Matviyukiv, M.Lobur / IEEE Proc. of the VIII-th Int. Conf. "Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2011)". - Polyana (Ukraine), 2011. P. 225-226.

347. Lyalikova I. Analysis of Microfluidic Flow in H-shape Separator / I.Lyalikova, O.Matviyukiv / Proc. of the VII-th Int. Scientific & Technical Conference "Computer Science & Information Technologies (CSIT'2012)". - Lviv (Ukraine), 2012. - P. 70-71.

Додатки

Додаток 1. Типові параметри РМСТ

- Геометричні розміри мікроканалів

1.	Довжина каналу	$10^3 - 10^5$ мкм
2.	Ширина каналу	$10^1 - 10^3$ мкм
3.	Висота каналу	$10^1 - 10^3$ мкм

- Параметри мікропотоків

Потік за рахунок різниці тисків: (поршнева помпа)	$U = 0,1 - 100,0$ мм/с $\Delta p \approx 1,0$ атм
Електроосмотичний потік: $E = 10 - 100$ V/cm $\zeta = 10 - 100$ mV	$U = 10$ to 100 мкм/с $p \approx 1,0$ атм
Потік за рахунок поверхневого натягу: рух мікрокраплі $V \approx 5 \mu L$	$U = 100$ to 1000 мкм/с

- *) Параметри потоку в квадратному мікроканалі з:

площею перерізу $S = 100 \mu m^2$ та довжиною $L = 10$ см.

- Характерні параметри розрахункових сіток

№	Характеристики	Розмір
1.	Типовий скінченний елемент	$10^1 - 10^3$ мкм
2.	Типова ґратка Больцмана	$10^0 - 10^2$ мкм
3.	Типовий молекулярний домен	$10^3 - 10^6$ молекул
4.	Газова бульбашка	$10^1 - 10^2$ мкм
5.	Рідинна крапля	$5 \cdot 10^1 - 5 \cdot 10^2$ мкм
6.	Тв. частинка	$5 \cdot 10^1 - 5 \cdot 10^2$ мкм

- Деякі характеристики компонентів рідинних сумішей (при 1 атм., 20⁰С)

№	Характеристики	Густина, $\rho=[\text{кг}/\text{м}^3]$	Кінематична в'язкість, $\nu=[\text{м}^2/\text{с}]$
1.	Вода дистильована	998	1,01 E -6
2.	Олива SAE 10W	870	1,20 E -4
3.	Повітря	1,20	1,50 E -5
4.	Гліцерин	1260	1,18 E -3
5.	Ртуть	13550	1,15 E -7

Додаток 2. Рівняння потоку Нав'є-Стокса

Для виведення системи рівнянь для рідин, слід застосувати закон Ньютона для довільного обсягу рідини, який позначимо Ω :

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \rho u dV = F(\Omega), \quad (0.1)$$

де d/dt - це похідна, ρ - густина, u - поле швидкостей, а $F(\Omega)$ - повна сила, що діє на об'єм рідини в околі Ω .

Сила F складається з об'ємних (масових) сил - таких як сила тяжіння, якою часто нехтують, і сил ближньої взаємодії між молекулами, напр., сил Ван-дер-Ваальса. В неперервній теорії, сили ближньої взаємодії представлені поверхневим інтегралом від тензора напружень τ , який є макроскопічним наближенням мікроскопічних ефектів :

$$F(\Omega) = \int_{\partial\Omega} (\tau \cdot \vec{n}) ds, \quad (0.2)$$

де n - одиничний вектор зовнішньої нормалі до Ω . Напруження τ може бути виражене як $\tau = -pI + \tau_d$, де p - тиск, I - тензор, а τ_d - дисипативна частина напруження.

Для того, щоб закрити систему рівнянь, потрібно τ_d виразити в термінах u . У найпростішому емпіричному наближенні, τ_d приймають лінійною функцією ∇u . Це призводить до:

$$\tau_d = \mu \frac{\nabla u + (\nabla u)^T}{2}, \quad (0.3)$$

де μ - в'язкість рідини. Підставляючи це в закон Ньютона і додавши умову нестискуваності рідини, отримуємо відомі рівняння Нав'є-Стокса:

$$\begin{aligned} \rho(u_t + (u \cdot \nabla)u) + \nabla p &= \mu \Delta u \\ \nabla \cdot u &= 0 \end{aligned}, \quad (0.4)$$

де

$$\nabla \equiv i_x \frac{\partial}{\partial x} + i_y \frac{\partial}{\partial y} + i_z \frac{\partial}{\partial z}. \quad (0.5)$$

Для стискуваних рідин (коли в'язкість є функцією тиску і температури) рівняння Нав'є-Стокса в диференціальній формі має вигляд:

$$\rho \left(\frac{\partial u_i}{\partial t} + u_k \frac{\partial u_i}{\partial x_k} \right) = - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_k} \left[\mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_k} + \frac{\partial u_k}{\partial x_i} - \frac{2}{3} \delta_{ik} \frac{\partial u_i}{\partial x_i} \right) \right] + \frac{\partial}{\partial x_k} \left(\zeta \frac{\partial u_i}{\partial x_k} \right) \quad (0.6)$$

У цьому макроскопічному описі, всі молекулярні деталі рідини зосереджені в одному параметрі - в'язкість. Рідини, для яких це рівняння дає точний опис дрібних ефектів називають ньютонівськими рідинами.

Для нестискуваної ізотропної Ньютонівської рідини рівняння Нав'є-Стокса має вигляд:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \cdot \nabla u = \frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 u + F \quad (0.7)$$

де ν - кінематична в'язкість.

Тут складова в'язкої сили має цікаву математичну інтерпретацію. Складова, що включає вектор лапласіан поля швидкостей ($\nu \nabla^2 u$) являє собою дифузію імпульсу, на зразок дифузії температури в рівнянні теплопровідності. Далі кінематична в'язкість ν визначається як коефіцієнт дифузії імпульсу. Другий доданок в лівій частині - так званий конвективний член, є єдиним нелінійним членом. Із-за цього неможливо отримати аналітичні рішення для декількох випадків. Таким чином, для отримання наближених рішень для зв'язаної системи рівнянь, тобто для рівнянь (0.3) і (0.7) разом із заданими граничними умовами необхідно застосовувати чисельні методи. Однак, саме завдяки нелінійному члену, можливий опис багатьох цікавих явищ потоку.

Додаток 3. Основні інтегро-диференціальні оператори

Оператор	Прямокутні координати (x, y, z)	Циліндричні координати (ρ, φ, z)
Формули перетворення координат	$\rho = \sqrt{x^2 + y^2}$ $\varphi = \arctg(y/x)$ $z = z$	$x = \rho \cos \varphi$ $y = \rho \sin \varphi$ $z = z$
Радіус-вектор довільної точки	$x\hat{x} + y\hat{y} + z\hat{z}$	$\rho\hat{\rho} + z\hat{z}$
Зв'язок одиничних векторів	$\hat{\rho} = \frac{x}{\rho}\hat{x} + \frac{y}{\rho}\hat{y}$ $\hat{\varphi} = -\frac{y}{\rho}\hat{x} + \frac{x}{\rho}\hat{y}$ $\hat{z} = \hat{z}$	$\hat{x} = \cos \varphi \hat{\rho} - \sin \varphi \hat{\varphi}$ $\hat{y} = \sin \varphi \hat{\rho} + \cos \varphi \hat{\varphi}$ $\hat{z} = \hat{z}$
Векторне поле \mathbf{A}	$A_x\hat{x} + A_y\hat{y} + A_z\hat{z}$	$A_\rho\hat{\rho} + A_\varphi\hat{\varphi} + A_z\hat{z}$
Градiєнт ∇f	$\frac{\partial f}{\partial x}\hat{x} + \frac{\partial f}{\partial y}\hat{y} + \frac{\partial f}{\partial z}\hat{z}$	$\frac{\partial f}{\partial \rho}\hat{\rho} + \frac{1}{\rho}\frac{\partial f}{\partial \varphi}\hat{\varphi} + \frac{\partial f}{\partial z}\hat{z}$
Дивергенція $\nabla \cdot \mathbf{A}$	$\frac{\partial A_x}{\partial x} + \frac{\partial A_y}{\partial y} + \frac{\partial A_z}{\partial z}$	$\frac{1}{\rho}\frac{\partial(\rho A_\rho)}{\partial \rho} + \frac{1}{\rho}\frac{\partial A_\varphi}{\partial \varphi} + \frac{\partial A_z}{\partial z}$
Ротор $\nabla \times \mathbf{A}$	$\left(\frac{\partial A_z}{\partial y} - \frac{\partial A_y}{\partial z}\right)\hat{x} +$ $\left(\frac{\partial A_x}{\partial z} - \frac{\partial A_z}{\partial x}\right)\hat{y} +$ $\left(\frac{\partial A_y}{\partial x} - \frac{\partial A_x}{\partial y}\right)\hat{z}$	$\left(\frac{1}{\rho}\frac{\partial A_z}{\partial \varphi} - \frac{\partial A_\varphi}{\partial z}\right)\hat{\rho} +$ $\left(\frac{\partial A_\rho}{\partial z} - \frac{\partial A_z}{\partial \rho}\right)\hat{\varphi} +$ $\frac{1}{\rho}\left(\frac{\partial(\rho A_\varphi)}{\partial \rho} - \frac{\partial A_\rho}{\partial \varphi}\right)\hat{z}$
Оператор Лапласа $\Delta f = \nabla^2 f$	$\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2}$	$\frac{1}{\rho}\frac{\partial}{\partial \rho}\left(\rho\frac{\partial f}{\partial \rho}\right) + \frac{1}{\rho^2}\frac{\partial^2 f}{\partial \varphi^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2}$
Лапласіан векторної функції $\Delta \mathbf{A} = \nabla^2 \mathbf{A}$	$\Delta A_x\hat{x} + \Delta A_y\hat{y} + \Delta A_z\hat{z}$	$\left(\Delta A_\rho - \frac{A_\rho}{\rho^2} - \frac{2}{\rho^2}\frac{\partial A_\varphi}{\partial \varphi}\right)\hat{\rho} +$ $\left(\Delta A_\varphi - \frac{A_\varphi}{\rho^2} + \frac{2}{\rho^2}\frac{\partial A_\rho}{\partial \varphi}\right)\hat{\varphi} +$ $(\Delta A_z)\hat{z}$
Елемент довжини	$d\mathbf{l} = dx\hat{x} + dy\hat{y} + dz\hat{z}$	$d\mathbf{l} = d\rho\hat{\rho} + \rho d\varphi\hat{\varphi} + dz\hat{z}$
Елемент орієнтованої площі	$d\mathbf{S} = dy dz \hat{x} +$ $dx dz \hat{y} +$ $dx dy \hat{z}$	$d\mathbf{S} = \rho d\varphi dz \hat{\rho} +$ $d\rho dz \hat{\varphi} +$ $\rho d\rho d\varphi \hat{z}$
Елемент об'єму	$d\tau = dx dy dz$	$d\tau = \rho d\rho d\varphi dz$

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes the need for transparency and accountability in financial reporting.

2. The second part of the document outlines the various methods and techniques used to collect and analyze data. It includes a detailed description of the experimental procedures and the statistical analysis performed.

3. The third part of the document presents the results of the study, including a comparison of the different methods and techniques used. It discusses the strengths and weaknesses of each approach and provides a clear interpretation of the findings.

4. The fourth part of the document discusses the implications of the study and provides recommendations for future research. It highlights the need for further investigation into the effectiveness of the various methods and techniques used.

5. The fifth part of the document concludes the study and provides a final summary of the findings. It reiterates the importance of maintaining accurate records and the need for transparency and accountability in financial reporting.