

Основные подходы в конструировании микрофлюидных камер для анализа системы гемостаза

Main approaches to the design of microfluidic chambers for hemostasis system analysis

А.Д. Шумко^{1#}, А.И. Давыденко¹.

A. D. Shumko^{1#}, A.I. Davydenko¹.

1. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларусь, ул. Академическая 27, Минск, Республика Беларусь, 220072

Автор для переписки: artm.shummk@gmail.com

1. Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus,
27 Akademicheskaya St., Minsk, Belarus, 220072.

Получено: 01.04.2025

Принято к публикации: 15.04.2025

Опубликовано: 30.06.2025

EDN: ХАОНР

DOI: 10.65189/2949-0758-2025-4-2-30-37

Аннотация

Эта работа посвящена разбору и сравнению различных подходов в изготовлении микрофлюидных устройств для анализа и исследования систем гемостаза. Описываются основные подходы как в их производстве, так и в их последующих модификациях. При анализе процессов гемостаза необходимо учитывать многие аспекты для грамотного изучения всех процессов, влияющих на него. Выбор материала микрофлюидной камеры определяет методы подготовки и функционализации поверхности, влияющие на адгезию и активацию тромбоцитов. Геометрия каналов отвечает не только за контроль потока, но и за корректное механическое взаимодействие клеток крови с поверхностью. Дополнительная модификация поверхности создаёт условия максимально приближение к физиологическим.

Ключевые слова: Микрофлюидные устройства; Гемостаз; Функционализация поверхности; Биомедицинские исследования; Анализ крови.

Annotation

This paper examines and compares various approaches to the fabrication of microfluidic devices for the analysis and investigation of hemostasis systems. It describes the main methods both for their production and for their subsequent modification. When analyzing hemostasis, it is necessary to take into account many aspects for a proper study of all processes influencing it. The choice of the microfluidic chamber material determines the methods of surface treatment and functionalization, which affect platelet adhesion and activation. The geometry of the channels is responsible not only for flow control but also for the correct mechanical

interaction of blood cells with the surface. Additional surface modification - creating conditions as close as possible to physiological ones.

Key words: Microfluidic devices; Hemostasis; Surface functionalization; Biomedical research; Blood analysis.

Введение

В настоящее время микрофлюидные системы применяются для решения широкого круга биологических задач, в том числе и исследования системы гемостаза. Использование микрофлюидных каналов позволяет максимально приблизить условия эксперимента к процессам *in vivo*: учесть влияние окружения и механического воздействия на клетки крови. Благодаря возможности контроля множества параметров — скорость потока, химическая среда, клеточное окружение, геометрия и др., микрофлюидные устройства находят применение в биомедицинских исследованиях для диагностики патологических процессов, скрининге лекарственных препаратов, а также фундаментальных биофизических исследованиях.

Цель настоящего обзора — систематизировать существующие подходы к созданию микрофлюидных камер, сравнить используемые материалы, технологии сборки и методы функционализации поверхностей.

Дизайн камеры

Первым этапом конструирования микрофлюидной камеры является разработка ее геометрической модели и моделирование гидродинамических потоков, обеспечивающих требуемые условия функционирования системы. Для создания 3D-модели и проведения

расчетов используются CAD-системы, такие как SolidWorks, FreeCAD, AutoCAD и др., в сочетании с программами для математического моделирования физических процессов — COMSOL Multiphysics, Elmer, ANSYS Fluent, OpenFOAM и другими.

Ключевой особенностью микрофлюидных систем является наличие в них ламинарного потока жидкости, что и обеспечивает высокую степень контроля и гарантирует воспроизводимость эксперимента.

Однако, ламинарный режим течения имеет ряд недостатков, одним из которых являются сложности со смешиванием жидкостей: из-за слабых диффузионных потоков процесс перемешивания протекает медленно. Для решения этой проблемы разрабатываются различные геометрические конфигурации микроканалов, обеспечивающие улучшение эффективности смешивания. Например, самым простым и распространенным вариантом является добавление S-образного канала.

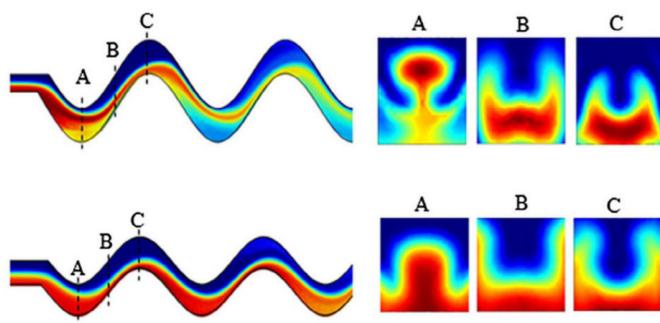


Рисунок 1. Пример распределения концентрации жидкости в S-образном микроканале в различных точках потока(A,B,C).Прохождение жидкости через изгибы способствует лучшему смешиванию в условиях ламинарного течения [1].

Среди недостатков также следует отметить возможное влияние изгибов и поворотов каналов, сопровождающихся изменением локальных скоростей потока. При проектировании камеры необходимо учитывать не только гидродинамические характеристики, но и свойства исследуемых объектов, так как излишнее усложнение геометрии может привести к искажению экспериментальных данных. Так, при изучении процессов гемостаза резкие изменения направления потока способны индуцировать механическую активацию тромбоцитов, что в свою очередь может привести к неконтролируемому образованию тромбоцитарных агрегатов и существенно исказить результаты эксперимента [2, 3].

Таким образом, создание корректной геометрии является одним из важнейших этапов в процессе конструирования микрофлюидных камер. Использование сложных геометрических

конфигураций требует более точного контроля параметров системы и существенно затрудняет анализ и интерпретацию полученных данных.

Выбор материалов

На данный момент основными материалами для изготовления микрофлюидных камер, применяемых в исследованиях систем гемостаза, являются: стекло, полидиметилсилоксан(ПДМС), Термопластики \backslash (полиметил \backslash -метакрилат - PMMA, циклоолефиновые сополимеры и полимеры - СОС/ СОР и др.), а также бумажные материалы. Однако камеры, изготовленные на основе бумажных субстратов, непригодны для исследовательских работ, поскольку они обладают низкой механической прочностью, не обеспечивают стабильности гидродинамических параметров и не допускают точного контроля условий эксперимента [4]. Ниже будут рассмотрены основные типы материалов микрофлюидных камер для анализа гемостаза и примеры их применения.

Выбор материалов напрямую определяется спецификой экспериментальной задачи. От выбранных материалов будут зависеть такие характеристики, как точность формирования каналов, устойчивость к давлению и деформации, оптические свойства, газопроницаемость и биосовместимость.

Стекло

Стекло является “золотым стандартом” для производства микрофлюидных устройств как в качестве подложек, так и в качестве основного материала для формирования камер. Основные преимущества стекла – высокая оптическая прозрачность, химическая инертность, биосовместимость, термостойкость, механическая прочность, долговечность и возможность многократного использования.

Однако, у камер из стекла есть ряд значимых ограничений. Во-первых, формировать сложную геометрию каналов из стекла значительно труднее, чем из полимеров. Это трудоемкий процесс, требующий использования дорогостоящего оборудования и сложных технологий: химическое травление, лазерную обработку. Во-вторых, клетки крови при адгезии к стеклянной поверхности могут активироваться: прямой контакт тромбоцитов со стеклом приводит к их адгезии и активации [5]. Чтобы избежать нежелательной активации используют методы модификации поверхностей: покрытие белками (альбумин, фибриноген и др.) [6], различными полимерами [7]. В-третьих, следует учитывать низкую газопроницаемость стекла. Микрофлюидные камеры из стекла не подходят

для проведения длительных экспериментов, в которых для обеспечения жизнеспособности клеток необходимо поддержание парциального давления газов. Однако для исследования гемостаза, обычная продолжительность эксперимента, как правило не превышает 30–40 мин, поэтому низкая газопроницаемость стекла не оказывает существенного влияния на экспериментальные данные [8].

Один из примеров использования стеклянной микрофлюидной камеры представлен в работе [9]. Авторы продемонстрировали, что нейтрофилы, адгезированные к поверхности, покрытой фибриногеном, способствуют формированию фибринового матрикса при низких значениях сдвигового напряжения. Нейтрофилы, связываясь с короткими фибриновыми структурами, инициируют проокоагулянтную активность тромбоцитов через протеазы—эластазу катепсин G, что приводит к усиленной полимеризации фибрина в условиях, ассоциированных с венозным тромбозом и воспалением. В работе [10] с помощью стеклянных микрофлюидных камер показана роль киназы JNK1 тромбоцитов в гемостазе и тромбообразовании: у мышей с её дефицитом удлинялось время кровотечения, снижалась агрегация тромбоцитов и замедлялось формирование тромбов. Нарушение секреции тромбоцитов при низких дозах агонистов приводило к ослабленной активации интегрина $\alpha IIb\beta 3$ через путь с участием протеинкиназы C, что подтверждает значимость JNK1 для роста тромба *in vivo*.

ПДМС

Наибольшее применение полидиметилсилоксан (ПДМС) получил в биомедицинских исследованиях за счет сочетания высокой биосовместимости, оптической прозрачности, легкости в обработке и газопроницаемости. Данные свойства делают камеры, собранные из ПДМС оптимальными для работы с биологическими объектами.

Одним из недостатков ПДМС является его способность набухать при контакте с органическими растворителями, например, гексаны, эфир или триэтиламин [11], которые используют для модификации поверхности каналов с целью их гидрофилизации и иммобилизации белковых молекул. Диффузия молекул растворителя в матрицу ПДМС может приводить к ее разбуханию, повышенной шероховатости, деформации поперечного сечения, снижению механической прочности. Не смотря на то, что перед проведением экспериментов в микрофлюидной камере, органический растворитель тщательно вымывают, чтобы исключить его влияние на результаты исследования, небольшие изменения

микрорельефа и формы каналов, вследствие деформации ПДМС могут повлиять на адгезию тромбоцитов и распределение сдвигового напряжения.

Также следует отметить, что ПДМС - мягкий материал, работа с ним должна проводиться при контроле за температурой и давлением, чтобы не вызвать деформации и, следовательно, утечек жидкости из камеры, также одним из основных минусов в работе с ПДМС является необходимость ручной сборки: начиная от заливки, требующей длительного времени затвердевания, заканчивая его обработкой, такой как создание входных и выходных отверстий и фасок, и сборкой, что ограничивает массовое производство таких систем.

В качестве примера использования микрофлюидной камеры из ПДМС для анализа гемостаза приведем работу [12]. Авторами описаны два микрофлюидных устройства, позволяющих исследовать динамическую адгезию тромбоцитов к белкам внеклеточного матрикса при различных уровнях сдвигового напряжения, используя менее 100 мкл цельной крови. Показано, что отсутствие интегрина $\alpha IIb\beta 3$ нарушает адгезию тромбоцитов при всех режимах потока, тогда как мутация его внутриклеточного домена снижает адгезию только при умеренных и высоких сдвиговых напряжениях.

Дополнительно представлен микрофлюидный проточный тест, позволяющий количественно оценивать функцию тромбоцитов с использованием минимального объема цельной крови (50 мкл) [13]. С помощью микроконтактной печати были сформированы коллагеновые тонкие плёнки размером 20, 50 и 100 мкм (около 300 областей) и показано, что стабильная адгезия тромбоцитов при физиологических скоростях сдвига в диапазоне 50–920 с⁻¹ возможна только на областях более 20 мкм, что указывает на существование порогового размера повреждения, необходимого для устойчивой адгезии тромбоцитов в условиях потока.

Термопластики

Ещё одним классом материалов для производства микрофлюидных устройств являются термопластики: полиметилметакрилат (PMMA), полистирол (PS), поликарбонат (PC), сополимеры (СОС). Основными преимуществами термопластиков являются низкая стоимость, оптическая прозрачность и биосовместимость. Широкое их распространение обусловлено технологической доступностью и возможностью серийного производства.

Однако, данный материал уступает ПДМС в возможностях поверхностной функционализации, что ограничивает их использование для

| Материал | n_D | Т размягч., °C | Контактный угол, ° | Пропускание, % | Ссылки |
|------------------------------|---------|----------------|--------------------|----------------|------------------------------|
| <i>Боросиликатное стекло</i> | | | | | |
| | 1.473 | ~450–600 | ~25 ± 5 | >90 | [16, 17, 18, 19, 20, 21] |
| <i>Отверждённый ПДМС</i> | | | | | |
| | 1.40 | ~120 | ~108 ± 7 | >90 | [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28] |
| <i>Термопластины</i> | | | | | |
| PMMA | 1.5–1.9 | ~60–90 | ~68–80 | >80 | [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35] |
| PC | 1.58 | ~120 | ~80–90 | >90 | [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42] |
| PS | 1.59 | ~100 | ~85 | >90 | [43, 44] |
| COC | 1.52 | ~170–200 | ~90 | >90 | [43, 45, 46, 44] |

Таблица 1. Типичные оптические и физические свойства материалов для микрофлюидики.

исследования биологических объектов. Среди недостатков можно также отметить низкую термостабильность по сравнению с ПДМС и стеклом, а также низкую газопроницаемость.

В работах [10, 14] оптимизированы микрофлюидные системы для исследования взаимодействия цельной крови сnanostructuredными полимерными поверхностями в условиях потока, а так же было проведено сравнение выживаемости клеток крови в условиях течения в микрофлюидных камерах. Показано, что увеличение размеров нанорельефа на плёнках из полиметилметакрилата снижает скорость кровотока, усиливает адгезию и спрединг тромбоцитов, а также адсорбцию фактора фон Виллебранда, но уменьшает адсорбцию фибриногена [15].

Технологии изготовления микрофлюидных камер

Точность, воспроизводимость и надёжность экспериментальных данных напрямую зависят как от выбранного материала микрофлюидной камеры, так и от применяемой технологии её изготовления. На сегодняшний день основными методами формирования микрофлюидных каналов являются мягкая литография, микрофрезеровка и горячее тиснение.

Для производства камер из ПДМС методом мягкой литографии необходимо изготовление фотошаблона состоящего из подложки и нанесенной на нее фоторезиста, который в последующем будет служить основой для заливки ПДМС [47]. Метод позволяет воспроизводить геометрию с масштабами до нанометров.

Микрофрезеровка и лазерная абляция представляют собой методы формирования микрофлюидных каналов, основанные на механической или лазерной обработке и удалении материала для достижения необходимой геометрии. Эти подходы применимы к термопластикам и стеклу и позволяют производить камеры с высоким разрешением и

точностью переноса геометрических параметров [48]. Основным ограничением является необходимость использования дорогостоящего оборудования.

Горячее тиснение используется для изготовления камер из термопластиков. Для этого предварительно создаётся пресс-форма, рельеф которой под действием давления и высокой температуры переносится на поверхность термопластика, формируя требуемую конфигурацию каналов с высокой точностью и повторяемостью [49].

Методы герметизации и сборки микрофлюидных устройств

Плазменная и термическая обработка

Одним из наиболее широко применяемых методов герметизации является активация поверхности при помощи плазменной или термической обработки. Эти методы подходят для материалов содержащих кремний, таких как стекло и полидиметилсилоксан.

При взаимодействии плазмы и высоких температур на поверхности кремний-содержащих материалов происходит разрыв кремний-кислородных связей и образование гидроксильных групп, которые и позволяют при последующем контакте двух материалов образовывать между ними ковалентные Si-O-Si связи [50].

Для достижения равномерного образования связей на поверхности необходимо тщательно подбирать температурные условия, чтобы не повредить поверхность. Кроме того, активация поверхности обладает ограниченной продолжительностью, в связи с чем процесс склеивания материалов должен проводиться сразу после их активации для достижения надежного соединения.

Адгезивные пленки

Адгезивные плёнки выступают в качестве промежуточного слоя между подложкой и

микрофлюидной камерой [51]. Они обеспечивают надёжное механическое соединение компонентов и герметичность каналов без необходимости применения высоких температур или химических реакций.

Чаще всего адгезивные слои изготавливаются на основе акриловых, силиконовых или эпоксидных полимеров, обладающих хорошей прозрачностью, гибкостью и химической стойкостью.

Одним из преимуществ адгезивных плёнок является возможность их применения для соединения материалов с разными коэффициентами теплового расширения (например, ПДМС и стекла, ПДМС и ПММА), где термическое связывание может привести к деформации.

Кроме того, использование таких плёнок может влиять на свойства поверхностей — например, на гидрофобность каналов и возможность последующей химической функционализации.

Ковалентная сшивка

Ковалентная сшивка основана на химической активации поверхностей и последующем образовании прочных ковалентных связей между ними [52, 53].

Этот метод обеспечивает максимально надёжное и долговечное соединение, устойчивое к высоким температурам, органическим растворителям и механическим нагрузкам.

Чаще всего ковалентная сшивка применяется при работе со стеклянными или кремниевыми подложками, а также при связывании ПДМС со стеклом. В качестве примеров ковалентного присоединения можно отметить амин–эпоксидную реакцию (APTES+стекло/ПДМС–GPTMS+стекло/ПДМС), тиол–эпоксидное сшивание (MPTMS+стекло/ПДМС–GPTMS+стекло/ПДМС), используемое для связывания ПДМС с стеклом, а также использование раствора Пираны для прямой функционализации стекла и образования ковалентной сшивки в камерах стекло–стекло,

для работы с ПДМС такой вариант не подходит т.к. разрушает его.

Подходы к модификации поверхности каналов

Для исследования процессов гемостаза кроме самой конструкции микрофлюидной камеры с подходящей геометрией и материалами, важно осуществить функционализацию поверхности для иммобилизации молекул адгезии и активации тромбоцитов. Существует множество способов функционализации поверхности в зависимости от типа материала микрофлюидной камеры. Основные из них представлены в таблице 2.

Оба силана APTES и GLYMO связываются с заранее активированной поверхностью (поверхностью с образованными на ней -OH группами за счет термической или химической обработки) через силановые группы. Последующее присоединение белков происходит различными способами, в отличие от GLYMO который имеет высокореакционные группы и может без дополнительных стадий присоединять к себе белок, APTES нуждается в последующей активации при помощи EDC/NHS/GA, такая обработка является мостиком между APTES и белком за счет образования шиффовых оснований.

Использование коммерческих микрофлюидных устройств для анализа гемостаза

Как уже упоминалось выше, существует возможность модификации поверхности микрофлюидных каналов для более точного воспроизведения физиологических условий и, соответственно, для более детального моделирования процессов, происходящих в организме. Важным преимуществом таких систем является и то, что в них можно задавать физиологические скорости и режимы потока, соответствующие тем, что наблюдаются в различных типах сосудов. Так, например, при моделировании патофизиологических состояний,

| Метод | Связь | Преимущества | Недостатки | Ссылки |
|----------------------------|---------------|---|--|--------|
| GLYMO + белок | Ковалентная | Одностадийная модификация; возможно паттернирование поверхности | Маскирование при обработке плазмой может быть неточным | [54] |
| APTES + EDC/NHS/GA + белок | Ковалентная | Простая поверхностная модификация; возможен паттерниング | Маскирование при плазменной обработке может быть неточным | [55] |
| Ламинин | Нековалентная | Простота и скорость метода | Возможность удаления биомолекул из-за отсутствия ковалентной связи | [56] |
| Прямая адсорбция белков | Нековалентная | Простота и скорость метода | Возможность удаления биомолекул из-за отсутствия ковалентной связи | [57] |

Таблица 2. Методы связи и иммобилизации биомолекул в микрофлюидных устройствах.

связанных с повреждением эндотелиального слоя, на поверхность камеры наносят белки субэндотелиального матрикса, такие как коллаген или vWF [58]. Это позволяет в реальном времени наблюдать взаимодействие тромбоцитов с указанными белками, исследовать механизмы активации и так же использовать такие системы в диагностических целях для последующего выстраивания индивидуального подхода к лечению пациентов.

Одним из производителей микрофлюидных камер, которые выработали подходы к грамотному конструированию и модификации таких чипов является компания *ibidi* (Германия) [59]. Все это свидетельствует о высокой пригодности применения коммерческих камер для исследования и анализа гемостаза.

Заключение

Все рассмотренные методы конструирования микрофлюидных камер позволяют создавать конструкции, максимально приближенные к физиологическим условиям. Это обеспечивает проведение высококачественных исследований, направленных не только на изучение внутренних механизмов гемостаза, но и на разработку камер, подходящих для использования в диагностике и анализе эффективности лекарственных препаратов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующей лабораторией медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларусь», к.б.н. Шамовой Е.В. за участие в обсуждении и полезные рекомендации при подготовке статьи.

Список используемых сокращений

GLYMO - (3-Глицидилоксипропил)триметоксисилан

GA - Глутаровый диальдегид

NHS - N-Гидроксисукциниimid

APTES - (3-Аминопропил)триэтоксисилан

EDC - 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимиид

MPTMS - 3-Меркаптопропилtrimетоксисилан

GPTMS - 3-Глицидилоксипропилtrimетоксисилан

Список литературы

- Chia Yen Lee и др. "Passive mixers in microfluidic systems: A review". В: Chemical Engineering Journal 288 (март 2016), с. 146–160. issn: 1385-8947. doi: 10.1016/j.cej.2015.10.122.
- Yunduo Charles Zhao и др. "Hemodynamic Analysis for Stenosis Microfluidic Model of Thrombosis with Refined Computational Fluid Dynamics Simulation". В: Scientific Reports 11.1 (март 2021), с. 6875. issn: 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-021-86310-2.
- Abhishek Jain и др. "A Shear Gradient-Activated Microfluidic Device for Automated Monitoring of Whole Blood Haemostasis and Platelet Function". В: Nature Communications 7.1 (янв. 2016), с. 10176. issn: 2041-1723. doi: 10.1038/ncomms10176.
- Hosub Lim, Ali Turab Jafry и Jinkee Lee. "Fabrication, Flow Control, and Applications of Microfluidic Paper-Based Analytical Devices". В: Molecules 24.16 (авг. 2019), с. 2869. issn: 1420-3049. doi: 10.3390/molecules24162869.
- Alessia Donati, Swati Gupta и Ilya Reviakine. "Subpopulations in purified platelets adhering on glass". В: Biointerphases 11.2 (июнь 2016). issn: 1934-8630. doi: 10.1116/1.4953866.
- K. Park, F. W. Mao и H. Park. "Morphological characterization of surface-induced platelet activation". В: Biomaterials 11.1 (янв. 1990), с. 24–31. issn: 0142-9612. doi: 10.1016/0142-9612(90)90047-T.
- Oldřich Neděla, Petr Slepčka и Václav Svorčík. "Surface Modification of Polymer Substrates for Biomedical Applications". В: Materials 10.10 (сент. 2017), с. 1115–1137. issn: 1996-1944. doi: 10.3390/ma10101115.
- Sophie V. L. Leonard и др. "Oxygen Concentration Plays a Critical Role in Fibrinogen-Mediated Platelet Activation via Inactivation of $\alpha IIb\beta 3$ and Modulation of Fibrinogen". В: Biomolecules 15.4 (март 2025), с. 501. issn: 2218-273X. doi: 10.3390/biom15040501.
- Mukul S. Goel и Scott L. Diamond. "Neutrophil Enhancement of Fibrin Deposition Under Flow Through Platelet-Dependent and -Independent Mechanisms". В: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 21.12 (дек. 2001), с. 2093–2098. issn: 1079-5642. doi: 10.1161/hq1201.100255.
- Heta Jigar Panchal и др. "Microfluidics in Haemostasis: A Review". В: Molecules 25.4 (февр. 2020), с. 833. issn: 1420-3049. doi: 10.3390/molecules25040833.
- Jessamine Ng Lee, Cheolmin Park и George M. Whitesides. "Solvent Compatibility of Poly(dimethylsiloxane)-Based Microfluidic Devices". В: Analytical Chemistry 75.23 (дек. 2003), с. 6544–6554. issn: 0003-2700. doi: 10.1021/ac0346712.
- Ryan R. Hansen и др. "High Content Evaluation of Shear Dependent Platelet Function in a Microfluidic Flow Assay". В: Annals of Biomedical Engineering 41.2 (февр. 2013), с. 250–262. issn: 1573-9686. doi: 10.1007/s10439-012-0658-5.

13. Edgar Gutierrez и др. "Microfluidic Devices for Studies of Shear-Dependent Platelet Adhesion". В: *Lab on a Chip* 8.9 (сент. 2008), с. 1486–1495. issn: 1473-0189. doi: 10.1039/b804795b.
14. Ozan Panatli и др. "Cost-Effective and Simple Prototyping PMMA Microfluidic Chip and Open-Source Peristaltic Pump for Small Volume Applications". В: *Micro* 5.2 (февр. 2025), с. 25. issn: 2673-8023. doi: 10.3390/micro5020025.
15. Caterina Minelli и др. "A Micro-Fluidic Study of Whole Blood Behaviour on PMMA Topographical Nanostructures". В: *Journal of Nanobiotechnology* 6.1 (2008), с. 3. issn: 1477-3155. doi: 10.1186/1477-3155-6-3.
16. Pascal Richet и др. "Configurational heat capacity and entropy of borosilicate melts". В: *Journal of Non-Crystalline Solids* 211.3 (апр. 1997), с. 271–280. issn: 00223093. doi: 10.1016/S0022-3093(96)00646-1.
17. Linfeng Ding и др. "Effect of pressure and temperature on viscosity of a borosilicate glass". В: *Journal of the American Ceramic Society* 101.9 (сент. 2018), с. 3936–3946. issn: 0002-7820. doi: 10.1111/jace.15588.
18. K. T. Tan и др. "Fundamentals of Adhesion Failure for a Model Adhesive (PMMA/Glass) Joint in Humid Environments". В: *The Journal of Adhesion* 84.4 (апр. 2008), с. 339–367. issn: 0021-8464. doi: 10.1080/00218460802004428.
19. Ann Louise Sumner и др. "The Nature of Water on Surfaces of Laboratory Systems and Implications for Heterogeneous Chemistry in the Troposphere". В: *Physical Chemistry Chemical Physics* 6 (2004), с. 604–613. issn: 1463-9076. doi: 10.1039/b308125g.
20. Yuanzheng Yue, Manzila I. Tuheen и Jincheng Du. "Borosilicate Glasses". В: *Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*. Elsevier, 2021, с. 519–539. doi: 10.1016/B978-0-12-818542-1.00098-9.
21. Jiawei Luo и др. "Complex Refractive Index of Silica, Silicate, Borosilicate, and Boroaluminosilicate Glasses – Analysis of Glass Network Vibration Modes with Specular-Reflection IR Spectroscopy". В: *Journal of Non-Crystalline Solids* 494 (авг. 2018), с. 94–103. issn: 0022-3093. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2018.04.050.
22. Dow. SYLGARD 184 Silicone Elastomer Technical Data Sheet. Tex. отч. 2017.
23. Shuwen Hu и др. "Tailoring the Surface Properties of Poly(dimethylsiloxane) Microfluidic Devices". В: *Langmuir* 20.13 (июнь 2004), с. 5569–5574. issn: 0743-7463. doi: 10.1021/la049974l.
24. Tomoo Tsuzuki и др. "Hydrophobic Recovery of PDMS Surfaces in Contact with Hydrophilic Entities: Relevance to Biomedical Devices". В: *Materials* 15.6 (март 2022), с. 2313. issn: 1996-1944. doi: 10.3390/ma15062313.
25. Linda Rudmann и др. "Fabrication and Characterization of PDMS Waveguides for Flexible Optrodes". В: *Advanced Healthcare Materials* 13.16 (июнь 2024). issn: 2192-2640. doi: 10.1002/adhm.202304513.
26. Anna Paterova и др. "Measurement of Infrared Optical Constants with Visible Photons". В: *New Journal of Physics* 20.4 (апр. 2018), с. 043015. issn: 1367-2630. doi: 10.1088/1367-2630/aab5ce.
27. Saul Utrera-Barrios, Liyun Yu и Anne Ladegaard Skov. "Revisiting the Thermal Transitions of Polydimethylsiloxane (PDMS) Elastomers: Addressing Common Misconceptions with Comprehensive Data". В: *Macromolecular Materials and Engineering* 310.8 (авг. 2025). issn: 1438-7492. doi: 10.1002/mame.202500075.
28. Enrico Drioli и Lidietta Giorno, ред. *Encyclopedia of Membranes*. Springer Berlin Heidelberg, 2016. isbn: 978-3-642-40872-4. doi: 10.1007/978-3-642-40872-4.
29. Weilong Wu и др. "Optical and Thermal Properties of Polymethyl Methacrylate (PMMA) Bearing Phenyl and Adamantyl Substituents". В: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 653 (ноябр. 2022), с. 130018. issn: 0927-7757. doi: 10.1016/j.colsurfa.2022.130018.
30. Lamis Faaz Nassier и Mohammed Hadi Shinen. "Study of the Optical Properties of Poly(methyl methacrylate) (PMMA) by Using Spin Coating Method". В: *Materials Today: Proceedings* 60 (2022), с. 1660–1664. issn: 2214-7853. doi: 10.1016/j.matpr.2021.12.213.
31. C. Y. Zhi и др. "Mechanical and Thermal Properties of Polymethyl Methacrylate–BN Nanotube Composites". В: *Journal of Nanomaterials* 2008.1 (янв. 2008), с. 642036. issn: 1687-4110. doi: 10.1155/2008/642036.
32. Hafsa Naznin и др. "Enhancement of Thermal and Mechanical Properties of PMMA Composites by Incorporating Mesoporous Micro-Silica and GO". В: *Results in Materials* 11 (сент. 2021), с. 100203. issn: 2590-048X. doi: 10.1016/j.rinma.2021.100203.
33. Ghaleb Al-Dahash и др. "Article in Academic Research International". В: *Academic Research International* (2014). issn: 2223-9944. url: <http://www.savap.org.pk/journals.html>.
34. Stanislaw Pogorzelski и др. "Wettability, Adsorption and Adhesion in Polymer (PMMA)–Commercially Available Mouthrinse System". В: *Materials* 16.17 (сент. 2023), с. 5753. issn: 1996-1944. doi: 10.3390/ma16175753.
35. Ying Ma и др. "Fabrication of Super-Hydrophobic Film from PMMA with Intrinsic Water Contact Angle below 90 degree". В: *Polymer* 48.26 (дек. 2007), с. 7455–7460. issn: 0032-3861. doi: 10.1016/j.polymer.2007.10.038.
36. Paweł Jankowski и др. "Hydrophobic Modification of Polycarbonate for Reproducible and Stable Formation of Biocompatible Microparticles". В: *Lab on a Chip* 11.4 (2011), с. 748–752. issn: 1473-0197. doi: 10.1039/COLC00360C.
37. Sabri Alamri, Alfredo I. Aguilar-Morales и Andrés F. Lasagni. "Controlling the Wettability of Polycarbonate Substrates by Producing Hierarchical Structures Using Direct Laser Interference Patterning". В: *European Polymer Journal* 99 (февр. 2018), с. 27–37. issn: 0014-

3057. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2017.12.001.
38. Nidhi Shekhawat. "Refractive Index Engineering in Polycarbonate Implanted by 100 keV N+ Ions". В: Optical Engineering 50.4 (апр. 2011), с. 044601. issn: 0091-3286. doi: 10.1117/1.3562325.
39. Chandrinos Aristeidis и Aristeidis Chandrinos. "A Review of Polymers and Plastic High Index Optical Materials". В: Journal of Materials Science Research and Reviews 7.4 (2021), с. 1–14. issn: 2589-9999.
40. Shug-June Hwang и Hsin Her Yu. "Novel Cyclo Olefin Copolymer Used as Waveguide Film". В: Japanese Journal of Applied Physics 44.4S (апр. 2005), с. 2541. issn: 0021-4922. doi: 10.1143/JJAP.44.2541.
41. Polycarbonate Data Sheet. url: <https://www.directplastics.co.uk/pdf/datasheets/Polycarbonate%20Data%20Sheet.pdf> (дата обр. 13.09.2025).
42. Manufacturing On Demand Data Sheet: PC-ISO Polycarbonate Details. Тех. отч. Xometry. url: <https://www.xometry.de> (дата обр. 13.09.2025).
43. Abdulrahman Agha и др. "A Review of Cyclic Olefin Copolymer Applications in Microfluidics and Microdevices". В: Macromolecular Materials and Engineering 307.8 (авг. 2022), n/a. issn: 1438-7492. doi: 10.1002/mame.202200053.
44. H. Gausepohl и N. Nießner. "Polystyrene and Styrene Copolymers". В: Encyclopedia of Materials: Science and Technology. Elsevier, 2001, с. 7735–7741. doi: 10.1016/B0-08-043152-6/01389-9.
45. TOPAS® COC Cyclic Olefin Copolymer. Тех. отч. TOPAS Advanced Polymers.
46. Michael F. Ashby. "Material Profiles". В: Materials and the Environment. Elsevier, 2013, с. 459–595. doi: 10.1016/B978-0-12-385971-6.00015-4.
47. Younan Xia и George M. Whitesides. "Soft Lithography". В: Annual Review of Materials Science 28 (1998), с. 153–184. doi: 10.1146/annurev.matsci.28.1.153.
48. Emanuel A. Waddell. "Laser Ablation as a Fabrication Technique for Microfluidic Devices". В: Microfluidic Techniques. New Jersey: Humana Press, 2006, с. 27–38. doi: 10.1385/1-59259-997-4:27.
49. Rean-Der Chien. "Hot Embossing of Microfluidic Platform". В: International Communications in Heat and Mass Transfer 33.5 (май 2006), с. 645–653. issn: 0735-1933. doi: 10.1016/j.icheatmasstransfer.2006.01.017.
50. Mie Tohnishi и Akihiro Matsutani. "Surface treatment of polydimethylsiloxane and glass using solid-source H₂O plasma for fabrication of microfluidic devices". В: Sensors and Materials 33.2 (февр. 2021), с. 569–574. issn: 0914-4935. doi: 10.18494/SAM.2021.3156.
51. Chia-Wen Tsao и Wan-Ci Syu. "Bonding of Thermoplastic Microfluidics by Using Dry Adhesive Tape". В: RSC Advances 10.51 (сент. 2020), с. 30289–30296. issn: 2046-2069. doi: 10.1039/DORA05876A.
52. Cyrus Weijie Beh, Weizhuang Zhou и Tza-Huei Wang. "PDMS–glass bonding using grafted polymeric adhesive – alternative process flow for compatibility with patterned biological molecules". В: Lab on a Chip 12.20 (2012), с. 4120–4126. issn: 1473-0197. doi: 10.1039/c2lc40315c.
53. Alexandra Boršok, Kristof Laboda и Attila Bonyár. "PDMS Bonding Technologies for Microfluidic Applications: A Review". В: Biosensors 11.8 (авг. 2021), с. 292. issn: 2079-6374. doi: 10.3390/bios11080292.
54. Suruk Udomsom и др. "Novel Rapid Protein Coating Technique for Silicon Photonic Biosensor to Improve Surface Morphology and Increase Bioreceptor Density". В: Coatings 11.5 (май 2021), с. 595. issn: 2079-6412. doi: 10.3390/coatings11050595.
55. Shivani Sathish и др. "Microcontact Printing with Aminosilanes: Creating Biomolecule Micro- and Nanoarrays for Multiplexed Microfluidic Bioassays". В: Lab on a Chip (2023). doi: 10.1039/b000000x.
56. Dohyun Kim и Amy E. Herr. "Protein Immobilization Techniques for Microfluidic Assays". В: Biomicrofluidics 7.4 (июль 2013). issn: 1932-1058. doi: 10.1063/1.4816934.
57. Bridget Milky и др. "Long-Term Adherence of Human Brain Cells in vitro Is Enhanced by Charged Amine-Based Plasma Polymer Coatings". В: Stem Cell Reports 17.3 (март 2022), с. 489–506. issn: 2213-6711. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.01.013.
58. Lucas H. Ting и др. "Contractile forces in platelet aggregates under microfluidic shear gradients reflect platelet inhibition and bleeding risk". В: Nature Communications 10.1 (март 2019), с. 1204. issn: 2041-1723. doi: 10.1038/s41467-019-09150-9.
59. Joshua H. Bourne и др. "CLEC-2 Supports Platelet Aggregation in Mouse but not Human Blood at Arterial Shear". В: Thrombosis and Haemostasis 122.12 (дек. 2022), с. 1988–2000. issn: 0340-6245. doi: 10.1055/a-1896-6992.