

**ПРИБОРОСТРОЕНИЕ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ**

УДК 543.9+532.5.01+532.6+544.7

© И. В. Кухтевич, Я. С. Посмитная, К. И. Белоусов,
А. С. Букатин, А. А. Евстапов

**ПРИНЦИПЫ, ТЕХНОЛОГИИ И УСТРОЙСТВА
"КАПЕЛЬНОЙ" МИКРОФЛЮИДИКИ. Ч. 1
(ОБЗОР)**

"Капельная" микрофлюидика является перспективной основой создания микроустройств для анализа различных биологических объектов и синтеза веществ в предельно малых изолированных объемах. Хотя за последние годы зарубежными исследователями были продемонстрированы впечатляющие возможности "капельной" микрофлюидики для многих практических применений, ее потенциал до сих пор не исчерпан. Обзор представлен в нескольких частях. В первой части обзора изложены следующие темы.

- Физика процесса. Образование капель.
- Моделирование процессов в "капельной" микрофлюидике.
- Устройства для формирования капель.

В темах освещены основные представления о физике процессов в "капельной" микрофлюидике, рассмотрены механизмы и режимы формирования капель с применением микрофлюидных устройств различной конструкции.

Кл. сл.: микрофлюидный чип, капельная микрофлюидика, безразмерные характеристические числа, генератор капель

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и совершенствование микро- и нанотехнологий, микрофлюидных технологий, высокочувствительных и быстродействующих систем регистрации изображений, успехи в химии поверхности и супрамолекулярной химии привели к возможности создания малогабаритных устройств для скоростного формирования изолированных капель вещества в транспортном потоке жидкости. Подобные капли являются своеобразными реакционными камерами (объемом от 10^{-9} до 10^{-15} л), в которых могут быть проведены практически любые химические реакции. Принципы микрофлюидики в капле являются развитием подходов проточного анализа на основе сегментированных потоков и проточно-инжекционного анализа. Концепция компартиментализации химических реакций (реакций, протекающих в небольших изолированных объемах) может эффективно применяться в различных областях исследований как на молекулярном уровне, так и при изучении клеток или других микроорганизмов. Такое направление микрогидродинамики получило название "капельной" микрофлюидики (*droplet microfluidics*) [1–4]. Очень схожей с "капельной" микрофлюидикой является гидродинамика сегментированного потока [5]. По мнению авторов [6], различие меж-

ду ними, в частности, заключается в степени взаимодействия пробы со стенками канала (рис. 1). "Капельная" микрофлюидика имеет очевидное преимущество, т. к. исследуемая жидкая проба не взаи-

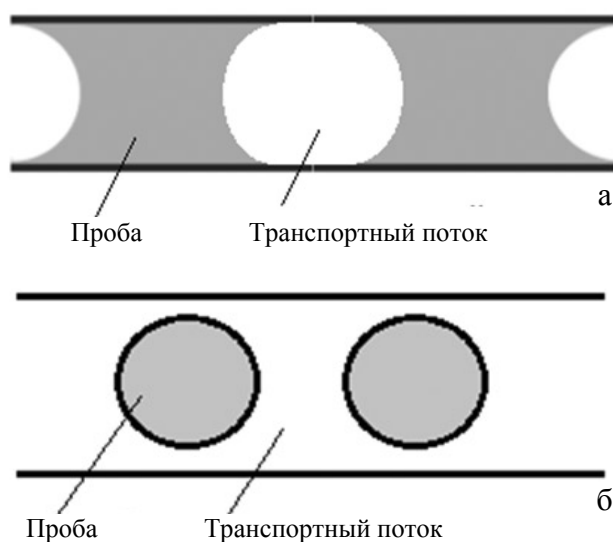


Рис. 1. Распределение в каналах несмешивающихся фаз для сегментированной (а) и "капельной" (б) микрофлюидик [6]

действует со стенками канала, что предотвращает сорбцию молекул и возможность перекрестного загрязнения между дискретными объемами.

Идея изучения отдельных клеток, изолированных в оболочке минерального масла, была предложена в 1954 г. [7, 8], но только с развитием микрофлюидных технологий удалось обеспечить стабильное и воспроизводимое формирование монодисперсных капель с заданными параметрами, пригодных для количественных исследований. Другими преимуществами микрофлюидных технологий являются высокая скорость формирования капель (диапазон частот образования капель от 0.1 до 10 кГц и выше), малый расход реагентов, а также возможности: полного контроля условий формирования капель, осуществления операций объединения (слияния) или дробления капель, выполнения большого числа экспериментов. Создавая капли малых объемов, можно обеспечить условия для изоляции отдельных клеток или молекул [9].

Публикации результатов исследований в области "капельной" микрофлюидики показывают ее огромный потенциал не только для создания приборов для химического и биохимического синтеза веществ [10, 11], микро- и наночастиц [12], но и для высокопроизводительной молекулярной диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13–15], для исследования отдельных клеток и изучения процессов их функционирования [1, 16, 17], для скрининга лекарственных средств [18, 19] и т. д.

В 2000–2003 гг. были продемонстрированы впечатляющие возможности реализации новых методов анализа и синтеза веществ в предельно малых объемах. Ранний период развития "капельной" микрофлюидики связан с разработкой ряда важных биотехнологических приложений. Но до сих пор полагают, что потенциал возможностей "капельной" микрофлюидики еще не исчерпан [6, 20, 21].

Существует два магистральных направления, связанные с микрофлюидикой в капле.

Первое, известное как *цифровая микрофлюидика* (*digital microfluidics, DMF*), — технология, позволяющая контролировать каждую каплю на матрице электродов и управлять ее перемещением по любой траектории в пространстве активной площадки микрочипа [22, 23]. Как правило, движение капли происходит в воздушной среде, поэтому и существует другое название — воздушно-капельная микрофлюидика.

Другое направление — "*капельная*" микрофлюидика (*droplet microfluidics*), также относящееся к категории цифровой микрофлюидики, — технология, позволяющая формировать капли в жидкой среде, осуществлять разнообразные манипуляции

с ними и перемещать их по закрытым каналам в различные области микрочипа [6]. Здесь траектории передвижения капель определяются каналами и реакционными камерами микрочипа. Хотя и в этом случае в реакционную камеру можно встроить матрицу электродов и произвольно манипулировать каплями в пространстве этой камеры. Данная статья посвящена обзору состояния исследований и разработок в "*капельной*" микрофлюидике.

Развитие и совершенствование аналитических систем на основе микрофлюидных технологий считается одним из перспективных направлений, обеспечивающих высокочувствительную эффективную диагностику, позволяющую снизить смертность от особо опасных и онкологических заболеваний [24], поскольку эти разработки дают возможность создавать системы для оперативного обнаружения заболеваний на ранних стадиях посредством анализа белков, нуклеиновых кислот и специфических биомаркеров [25].

Успешной является разработка и создание медицинских диагностических систем для цифровой ПЦР (цПЦР) на основе принципов "капельной" микрофлюидики. Развитию этого направления уделяется внимание многих исследователей, т. к. позволяет создавать высокочувствительные и производительные системы для анализа нуклеиновых кислот [26]. Одним из существенных достоинств "капельной" микрофлюидики для цПЦР является возможность значительно снизить вероятность контаминации проб и ингибирования реакции путем добросовестного отбора компонентов непрерывной фазы. Но отсутствие масштабируемых и доступных технологий для реализации данных принципов и серийных приборов препятствует широкому распространению этого уникального метода, хотя в настоящее время имеются отдельные варианты зарубежных коммерческих систем для молекулярной диагностики методами ПЦР на основе принципов "капельной" микрофлюидики (например, выпускаемые компаниями *BioRad* и *Rain Dance Tech.*).

Хотя "капельная" микрофлюидика открывает грандиозные перспективы для высокопроизводительного анализа и синтеза, но это не всегда является востребованным. Так, для небольшого числа анализов достаточным является использование микротитрационных планшетов, микроматриц или варианта цифровой микрофлюидики на поверхности [27, 28]. Кроме того, "капельная" микрофлюидика в настоящее время не позволяет осуществлять варианты гетерогенного иммунного анализа [29].

Развитие технологий, создание новых методов и приборов, основанных на принципах "капельной" микрофлюидики, для анализа химических и биологических веществ, синтеза новых соедине-

ний в настоящее время является актуальной и востребованной задачей.

1. ФИЗИКА ПРОЦЕССА. ОБРАЗОВАНИЕ КАПЕЛЬ

В микрофлюидных устройствах капли могут быть сформированы с использованием активных и пассивных методов. Для активных методов характерно применение внешних источников энергии (электрическое, электромагнитное излучение, тепловые поля, центробежные силы и т. п.); в пассивных методах формирование капель осуществляется за счет конструктивных особенностей устройства, соответствующего выбора условий генерации капель под действием потоков жидкости, вызываемых, как правило, разностью давлений

в каналах. В непрерывном потоке создаются условия, при которых наблюдается "распад" непрерывного потока и формирование регулярного и стабильного монодисперсного потока капель. Существует три основных подхода, основанные на различных физических механизмах:

– распад в соосных потоках (co-flowing streams);

– распад при удлинении деформированных потоков — формирование в устройствах с фокусировкой потока (flow focusing);

– распад в пересекающихся потоках — формирование в Т-образном устройстве (T-injector).

Формирование капли начинается, как только дисперсная фаза проникает в канал, где течет непрерывная фаза. На границе раздела жидких сред

Безразмерные характеристические числа, используемые в "капельной" микрофлюидике

Обозначение и наименование числа	Формула	Характеристика
Re, число Рейнольдса	$Re = \frac{V \cdot \rho \cdot L}{\eta}$	Соотношение инерционных и вязких сил
De, число Дина	$De = \frac{V}{\nu} \sqrt{\frac{L^3}{2r}} = Re \sqrt{\frac{L}{r}}$	Влияние центробежных сил на траекторию движения жидкости
Ca, капиллярное число	$Ca = \frac{\eta V}{\gamma}$	Соотношение вязких сил и сил поверхностного натяжения
We, число Вебера	$We = \frac{\rho V^2 L}{\gamma} = Re \cdot Ca$	Соотношение инерционных сил и сил поверхностного натяжения
Bo, число Бонда	$Bo = \frac{\Delta \rho g L^2}{\gamma}$	Соотношение между гравитационными и силами поверхностного натяжения
Pe, число Пекле	$Pe = \frac{VL}{\chi}$	Соотношение конвективной и диффузной составляющими массопереноса
Kn, число Кнудсена	$Kn = \frac{\lambda}{L}$	Отношение длины свободного пробега к характерному размеру
Oh, число Онезорге	$Oh = \frac{\sqrt{We}}{Re} = \frac{\eta}{\sqrt{\rho \gamma L}}$	Отношение сил поверхностного натяжения к инерционным силам (с учетом вязких сил)

Здесь η — динамическая вязкость среды; ρ — ее плотность; V — скорость потока; ν — кинематическая вязкость; r — радиус кривизны канала; γ — поверхностное натяжение между двумя фазами; ρ — плотность жидкости; $\Delta\rho$ — разница в плотности жидкости; g — ускорение свободного падения; χ — коэффициент температуропроводности; L — характерный размер канала, который может быть определен как $L = 4A/P$, где A — площадь сечения канала, P — периметр канала; λ — средняя длина свободного пробега молекул

действуют силы, влияющие на формирование капель: вязкая сила напряжения сдвига, сила поверхностного натяжения и сила сопротивления потоку непрерывной фазы жидкости, которая внедряется в этот поток (сила сжатия). Баланс и соотношение этих сил определяют процессы при взаимодействии двух потоков.

Качественные модели формирования капель могут оказаться полезными в ряде случаев, когда необходимо понять суть наблюдаемых эффектов. Для изучения процессов тепло- и массопереноса в микрогидродинамике используются характеристические числа. Основные из них, имеющие непосредственное отношение к "капельной" микрофлюидике, приведены в таблице.

Малые значения чисел Рейнольдса характеризуют ламинарные потоки, где вязкие силы доминируют и определяют плавное движение жидкости. Считается, что в микрофлюидных системах $Re < (1 \div 10)$. При больших числах Re инерционные силы существенно влияют на течение потока и создают турбулентность.

Если жидкость течет по изогнутому каналу, на ее течение оказывают влияние силы реакции стенок канала, изменяя траекторию движения жидкости. Эти центробежные силы могут быть велики, а для их учета используется безразмерное число Дина (De), которое является единственным числом, характеризующим течение в слабо искривленном канале при больших скоростях.

Размер капли зависит от значений капиллярного числа Ca , оценивающего относительную силу напряжения сдвига по сравнению с поверхностным натяжением. Чем меньше поверхностное натяжение, тем легче генерировать мелкие капли. Если капиллярное число превышает определенную критическую величину, то происходит распад капель. При относительно высоких значениях Ca вязкие силы преобладают, что приводит к деформации капель потоком и появлению асимметричных форм. Построив зависимость соотношения капиллярных чисел для расходов используемых фаз можно получить диаграмму режимов течения жидкости в выбранной топологии микрофлюидного устройства [30]. При капиллярных числах $Ca < 10^{-2}$ силы поверхностного натяжения доминируют над вязкими силами, а формирование капли регулируется соотношением скоростей потока между двумя несмешивающимися жидкостями, капли имеют сферическую форму, если не происходит их деформация из-за геометрических параметров канала. Если $Ca > 10^{-2}$, напряжение сдвига преобладает, геометрия и размеры канала, а также реологические свойства жидкости влияют на процесс распада потока на капли [31]. Методы пассивного формирования капель являются идеальными для экспериментов, где требуется большое

количество капель или высокая производительность анализа, как например в методах ПЦР [32] или при культивировании клеток [33].

Баланс инерционных, вязких и межфазных сил натяжения определяет образование капель и ограничивает их поток. Соотношение между инерционной составляющей сил и межфазным поверхностным натяжением в жидкости можно охарактеризовать с помощью числа Вебера. Если We превышает критическое значение $We > 12$ [34], то гидродинамические силы больше, чем стабилизирующие силы поверхностного натяжения, и может произойти распад. Однако такое значение числа We справедливо для жидкостей с низкой вязкостью. В зависимости от механизма образования капель различаются и критические числа We : так, при режиме релеевского распада — $8 < We \leq 12$, а в режиме "drop-on-demand" — $12 < We \leq 40$ [35].

Недостатком числа Вебера является его независимость от вязкости жидкости, хотя хорошо известно, что вязкость жидкости влияет на формирование капель. Для учета вязкости среды используют число Онезорге Oh [36].

Число Бонда определяет соотношение между гравитационными и силами поверхностного натяжения, для $Bo < 1$ гравитационными эффектами можно пренебречь.

В микрофлюидных системах при числах $Re < 1$ соотношение $We / Ca < 1$, при этом межфазные эффекты становятся доминирующими.

В "капельной" микрофлюидике применение находят и другая безразмерная величина — параметр соотношения потоков непрерывной и дисперсной фаз q

$$q = \frac{Q_d}{Q_d + Q_c},$$

где Q_d — расход дисперсной фазы, Q_c — расход непрерывной фазы.

Традиционно процессы в микрофлюидике часто связаны с незначительной инерцией; т. к. поток жидкости в микроканале осуществляется при низких числах Рейнольдса, то во многих случаях пренебрегают действием инерционных сил. Однако подобное допущение может привести к неверным результатам. Существует ряд практических применений, где используются инерционные эффекты в микроразмерных системах: например, возникновение вторичных потоков и движение частиц в "искривленных" каналах, инерционная миграция частиц. В работе [37] обсуждаются физические основы инерционной миграции частиц в микрофлюидных системах, что является важным для развития "капельной" микрофлюидики. Позднее в исследовании [38] было показано, что инерционная микрофлюидика предоставляет возможность формировать превосходно контролируемые

потоки так, что поток с конечной инерцией сопровождается определенной деформацией, а после прохождения нескольких препятствий эффект суммируется и, таким образом, становится возможным "конструирование" потоков с контролируемой геометрией.

Важным явлением в гидродинамике, вызывающим распад потоков жидкости является неустойчивость Рэлея—Плато [39], приводящая к образованию капель в двухфазных системах. Поток жидкости внутри другой несмешивающейся жидкости (или газа) первоначально удлиняется, а затем из-за малого возмущения потока формируются узелки жидкости, неоднородность которых возрастает, что приводит к распаду потока и образованию капель. При этом могут формироваться кроме крупных капель и мелкие капли, называемые вторичными, что иногда является нежелательным, т. к. для многих приложений требуется монодисперсность размеров.

Итак, на границе раздела фаз под действием поля потока происходит деформация интерфейса, вызывающая нестабильность и приводящая к образованию капель [40]. Размер капель при этом определяется не только геометрией устройства, но и вязкостью фаз, гидрофобностью или гидрофиль-

ностью стенок канала, потоками несмешивающихся фаз и межфазным натяжением. Существует несколько базовых геометрий генераторов капель, которые будут рассмотрены позднее.

В работе [41], исходя из численного моделирования, были определены три различных режима течения, приводящие к образованию капель: выдавливания (squeezing), капающий (dripping) и струйный (jetting). Механизм формирования капель в данных режимах поясняется на рис. 2.

При низких капиллярных числах наблюдается формирование капель в режиме сжатия. Процесс распада потока начинается, когда давление потока непрерывной фазы начинает сжимать поток дисперсной фазы. При высоких капиллярных числах образование капель происходит в соответствии с капающим режимом, когда дисперсная фаза частично заполняет канал и при превышении сил напряжений сдвига над силами поверхностного натяжения имеет место распад потока и формирование капель [42]. Струйный режим соответствует более высоким капиллярным числам. Из-за большого расхода компонентов этот режим не часто используется в микрофлюидных приложениях. Все упомянутые режимы подробно обсуждаются в работе [43].

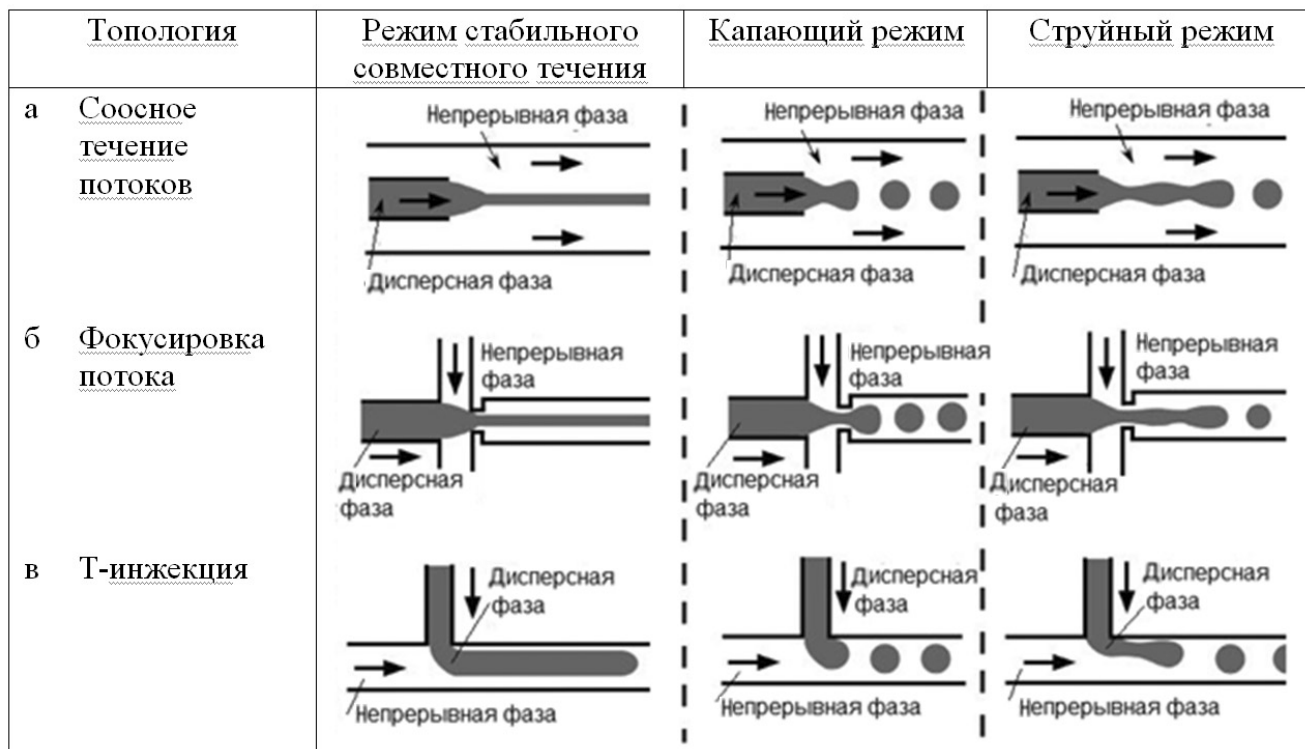


Рис. 2. Режимы течения потоков и формирования капель в базовых топологиях генератора капель [46]: соосных потоков (а), фокусировки потока (б), Т-инъекции (в)

В работе [44] исследовалось образование водных капель в непрерывной фазе тетрадекана (tetradecane) с поверхностно-активным веществом (ПАВ) в различных концентрациях. Было выявлено, что при низкой концентрации ПАВ частичное смачивание вызывает нарушение генерации капель, в то время как при определенной концентрации ПАВ краевой угол воды и подложки, погруженной в непрерывную фазу жидкости, становится близким к 180° и достигается регулярное формирование капель. Авторы предполагают, что критерием формирования стабильной эмульсии вода-в-масле (В/М) является условие равенства краевого угла в фазе капель со стенками канала 180° .

Позже Ли и др. [45] были пересмотрены эти условия и показана важная роль кинетических эффектов. С использованием дистиллированной воды в качестве дисперсной фазы и минерального масла (с добавкой 2% ПАВ Span-80) в качестве непрерывной фазы были поставлены эксперименты на генераторах капель с фокусировкой потока, изготовленных из полидиметилсилоксана (ПДМС). Каналы генератора капель были модифицированы разными способами. В то время как расчеты показали, что в условиях равновесия стенки микроканалов будут полностью смочены масляной фазой, а вода полностью отделена от поверхности, эксперименты свидетельствовали, что при движении краевой угол воды на стенках канала должен превышать $\theta_A \approx 92^\circ$ для генерации эмульсии В/М и оставаться ниже этого значения (92°) для формирования капель М/В (масло-в-воде). Таким образом, была отмечена важность кинетических эффектов для стабильного формирования эмульсий.

Другой важной характеристикой жидкости на границе раздела сред является величина поверхностного натяжения, характеризующая тенденцию поверхности противостоять внешней силе и зависящая от сил сцепления между молекулами. Поверхностное натяжение связано с дисбалансом межмолекулярных сил притяжения в жидкости, которые могут быть обусловлены водородными связями в случае полярных молекул или силами Ван-дер-Ваальса для других молекул. На границе раздела сред твердой фазы, жидкой и газообразной образуется устойчивый мениск при локальном равновесии всех сил. Если слой молекул жидкости абсорбируются на поверхности канала, то изменяются углы динамического контакта и может наблюдаться движение жидкости в канале. [47]. Минимизация поверхностного натяжения на границе раздела жидких сред — одна из важных задач при создании стабильных эмульсий, для этого приходится подбирать соответствующие эмульгаторы.

Исследования взаимосвязи между динамикой образования капель, составом среды и геометрией

инжекторов привели к созданию аналитических и феноменологических моделей, которые были экспериментально подтверждены, в частности для Т-инжектора [48, 49]. В работе [50] была показана возможность создания монодисперсных капель малых размеров, характерных для коллоидных систем, и продемонстрированы способы манипуляции с этими каплями.

С помощью микрофлюидных генераторов капель могут быть сформированы различные варианты эмульсий, в том числе двойные и многократные эмульсии. Эмульсии могут быть получены в вариантах: В/М, М/В, вода-в-масле-в-воде (В/М/В), масло-в-воде-в-масле (М/В/М) и т. д.

2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ В "КАПЕЛЬНОЙ" МИКРОФЛЮИДИКЕ

При изучении эволюции капель главными предметами рассмотрения являются процессы их формирования, транспорта, слияния и стабильности. Задача теоретического моделирования двухфазной системы является достаточно сложной в связи с необходимостью учета деформируемой границы капель, сил поверхностного натяжения и их изменения, что добавляет ряд нелинейных эффектов при ее рассмотрении [51]. Существенным проявлением нелинейности является то, что малейшие изменения условий движения могут привести к изменению характера потока [52, 53]. Данные резкие переходы возможны, потому что изменения в геометрии капель в свою очередь воздействуют на скоростные профили потоков, усиливая изначально малые изменения. Поэтому получение точных аналитических решений затруднительно, и при их построениях используют ряд допущений.

Характер движения капель в каналах можно определить в зависимости от отношения их диаметра к характерным размерам самих каналов. Тогда возможны варианты: когда диаметр капель меньше размеров канала и они движутся свободно по всему его сечению; когда канал имеет большое aspectное отношение и капли ограничены только с одной стороны и когда капли занимают все сечение канала, ограниченные по ширине и высоте. [54–56]. Таким образом, можно говорить о трехмерных, двумерных и одномерных системах переноса капель.

При анализе трехмерных систем обычно полагают, что капли движутся со скоростью непрерывной фазы, следуя ее линиям тока [57]. Но с ростом плотности количества капель выясняется, что они возмущают поток вокруг себя, что проявляется в дальнедействующих гидродинамических эффектах [58, 59]. На качественном уровне движе-

ние капель проявляется в сильной дальнедействующей корреляции и завихрениях, которые зависят от граничных условий [60, 61]. Однако теоретически коллективное движение остается неизученным вследствие расхождения суммы сил по мере увеличения количества участвующих во взаимодействии капель [62] и расходимости результирующих флуктуаций [63]. Получаемые в ходе наблюдений данные еще полностью теоретически не объяснены [60, 64–67].

В двумерных, ограниченных с одной стороны системах, гидродинамические силы уменьшаются обратно пропорционально квадрату расстояния, что избавляет систему от описанных выше несходимостей. Таким образом, взаимодействие капель друг с другом можно описать, как взаимодействие гидродинамических диполей, аналогичных диполям из электростатики, что позволяет проводить теоретический анализ их поведения [56, 68]. Так, по одномерной цепочке капель могут распространяться "акустические моды", которые сродни твердотельным фононам, обладающие соответствующими дисперсионными соотношениями и которые могут приводить к различным неустойчивостям. Учет дипольного взаимодействия между каплями дает возможность предсказать дисперсионные отношения и прогнозировать появление нелинейных неустойчивостей [69, 70].

В одномерном случае, когда капля ограничена с двух сторон, главную роль начинают играть капиллярные эффекты и деформация поверхности капли. При этом в качестве основного критерия на первый план выходит капиллярное число.

При движении капли в канале между ней и стенкой канала образуется тонкий слой непрерывной фазы [71, 72]. Относительно капли стенки канала движутся в обратном направлении и увлекают несущую жидкость в пространство между каплей и каналом. С другой стороны, более высокое давление в капле по сравнению с окружающей жидкостью сдвигает слой, находящийся между каплей и каналом.

Брезертон в [73] вывел нелинейный закон, оценивающий толщину слоя для газовых пузырей, движущихся с малым капиллярным числом ($Ca < 0.01$) в цилиндрическом канале:

$$\frac{\delta}{R} = 1.34Ca^{2/3},$$

где δ — толщина пленки, м; R — радиус капилляра, м.

Схожие зависимости, отличающиеся только численным коэффициентом перед Ca , были получены для вязких капель [74] и многоугольных сечений канала [75, 76].

Эти теоретические результаты были подтверждены экспериментально [77] и данными численного моделирования [78, 79], а в [80] предложена эмпирическая зависимость, описывающая толщину слоя на большем интервале значений до $Ca \sim 1$:

$$\frac{\delta}{R} = \frac{1.34Ca^{2/3}}{1 + 3.35Ca^{2/3}}.$$

Присутствие тонкого слоя напрямую влияет на среднюю скорость движения капель. В [71] отмечается, что расход жидкости в слое может быть рассчитан, исходя из разности средних скоростей капель и несущей жидкости между ними. Поскольку жидкость в слое в цилиндрическом капилляре течет со скоростью, меньшей скорости капли, для сохранения баланса массы капля должна двигаться с большей скоростью, чем несущая жидкость:

$$\frac{V_d - V_{ext}}{V_d} \sim Ca^{2/3},$$

где V_d — средняя скорость капли, м/с; V_{ext} — средняя скорость несущей жидкости между каплями, м/с. Данное соотношение экспериментально проверено в [77]. В работе [81] было получено более общее решение для гидродинамики пузырей в цилиндрическом капилляре, позволяющее рассчитывать профили скорости в пузыре, в слое вокруг него и в жидкости между пузырями, а также распределение касательных напряжений и продольную составляющую градиента давления, которая хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Для прямоугольного сечения микроканала картина меняется, т. к. капли не заполняют полностью сечение канала, оставляя по углам пространство, в котором несущая жидкость может свободно двигаться. В [76] показано, что поток Q_c в этом пространстве движется в направлении перемещения капли и пропорционален

$$Q_c \sim Ca^{-1/3} AV_d.$$

Таким образом, скорость капли меньше скорости несущей жидкости

$$\frac{V_{ext} - V_d}{V_d} \sim Ca^{-1/3},$$

что согласуется с результатами моделирования [82]. Тем не менее различие в скоростях не превышает 6 % для капиллярных чисел $10^{-6} < Ca < 1$ [83].

Для предсказания скоростей движения капель и несущей жидкости необходимо установить связь между ними и перепадом давления в канале ΔP . При этом перепад давлений происходит в несущей

жидкости между каплями, в самих каплях и в их криволинейных частях, продуцирующих лапласово давление. ΔP зависит от значений капиллярного числа, вязкостей непрерывной и дисперсной фазы, их скоростей, геометрических параметров канала, числа капель [73, 83–85]. Однако зависимость между давлением и скоростью потока слишком сложная для общего использования, поскольку входящие в выражения константы, определяемые геометрией канала, должны каждый раз пересчитываться при изменении геометрии. Кроме того, ПАВ могут значительно влиять на процессы [84]. По этой причине часто используются упрощенные эмпирические зависимости [86, 87].

Еще сложнее описать процесс формирования капель. Существует ряд эмпирических формул, позволяющих оценить размер капель в зависимости от капиллярного числа и соотношения величин потоков фаз для различных топологий и диапазонов значений параметров [31, 88–93]. Однако они все являются *частными случаями*; таким образом, при создании новых устройств для "капельной" микрофлюидики важную роль играет численное моделирование проходящих процессов.

Принципы численного моделирования заключаются в приближенном решении на дискретном пространстве расчетной сетки уравнений, описывающих эволюцию системы. Существует два основных подхода при моделировании мультифазной системы: с явным выделением границы (*interface tracking*) и сквозного счета (*interface capturing*) [94].

В методах с явным выделением границы фаз элементы расчетной сетки лежат прямо на границе фаз. К таким методам относятся метод граничных интегралов [95–98], метод погруженной границы [99, 100], метод конечных элементов с деформируемой сеткой [101–103]. В методе граничных интегралов разбиение сетки происходит только по границе раздела фаз, а выражения, описывающие движение жидкостей, проецируются на нее, таким образом уменьшая размерность решаемой задачи. В методе конечных элементов в отличие от метода граничных интегралов расчетная сетка также присутствует в доменах, описывающих жидкие фазы; таким образом, с изменением границы происходит деформация элементов во всем объеме моделирования. В методе погруженной границы межфазные силы рассчитываются на границе, отдельной от основной области моделирования, где решаются уравнения потока, вследствие чего необходима сшивка решений. Эти методы достаточно точны и эффективны, т. к. межфазная граница является частью расчетной сетки, а выражения с граничными условиями точно формулируются. В то время как они отлично справляются с моделированием разделения и слияния капель, методы имеют про-

блемы с дальнейшим расчетом движения жидкости.

В методах сквозного счета сама граница фаз движется по расчетной сетке, которая остается неподвижной и не деформируется. К этим методам можно отнести метод решеточных уравнений Больцмана [104–110], интерполяционного профиля [111, 112], объема жидкости (*volume of fluid*, VOF-метод) [113–117], фазового поля [118–122], функции уровня [123–125]. Разрывы в параметрах среды на границе двух фаз (плотность, вязкость) сглаживаются, а сила поверхностного натяжения распределяется по тонкому слою на двухфазной границе, являясь объемной (массовой) силой. Метод решеточных уравнений Больцмана рассматривает течение жидкости как движение ансамбля псевдочастиц, усреднение параметров которых дает представление о движении всей жидкости. В методах интерполяционного профиля функции уровня и пространственного распределения фаз описываются при помощи вспомогательных функций, а смещение границы между ними определяется путем решения уравнений массопереноса. В отличие от них метод фазового поля основывается на минимизации функционала свободной энергии. С использованием энергетических формулировок он может описывать воздействие электростатических и ван-дер-ваальсовых сил. Методы сквозного счета идеальны для моделирования больших перемещений фазовой границы и проектирования структуры микроканалов, однако приближенное задание границы уменьшает их точность. Повысить точность позволяет использование адаптивной сетки, уменьшающей свое разбиение в области границы фаз [126–130].

3. ОСОБЕННОСТИ "КАПЕЛЬНОЙ" МИКРОФЛЮИДИКИ

При анализе пробы обычно выполняется ряд действий, таких как дискретизация пробы, манипуляции с дискретными объемами и измерение информативного сигнала. Выполнение операций с помощью "капельной" микрофлюидики позволяет ускорить анализ пробы. Микрофлюидные устройства могут производить монодисперсные капли объемом от 0.05 пл до 1 нл (или от 5 до 120 мкм в диаметре) [31, 131], что позволяет существенно экономить реагенты. Внутрь капли могут быть инкапсулированы клетки, биомолекулы, ДНК или РНК и другие частицы или молекулы, находящиеся в водной фазе [132, 133]. Возможности различных вариантов манипуляций с каплями позволяют реализовать практически любые стадии анализа изучаемого объекта или синтеза сложного вещества.

Вещества или микрочастицы из разных капель могут быть объединены путем коалесценции капель, что позволяет смешать их содержимое [134]. После проведения необходимых действий и реакций капли могут быть отсортированы по определенным признакам, а их компоненты извлечены из масляной оболочки. Показано, что многие из часто используемых в биологических исследованиях анализов можно реализовать на основе принципов и методов "капельной" микрофлюидики [132, 135].

За счет использования капель достигается низкий уровень шума, т. к. любой фоновый шум, присутствующий в растворе, будет уменьшен пропорционально объему.

Масло, которое применяется в качестве непрерывной фазы — носителя потока капель, предотвращает нежелательное взаимодействие между реагентами и твердыми поверхностями. Таким образом достигается минимизация загрязнения и контаминации дискретных объемов пробы. Хотя использование "капельной" микрофлюидики позволяет достичь высокой скорости генерации капель, следовательно, и скорости анализа (синтеза), существует возможность увеличения производительности генератора капель за счет использования газочапельных систем.

С точки зрения применения "капельной" микрофлюидики для синтеза и химических реакций, учитывая, что скорость реакции возрастает в зависимости от эффективной концентрации, время реакции, которое обычно в макросистемах составляет до нескольких часов, в капле может снизиться до нескольких минут или даже секунд [136].

Кроме того, минимальная концентрация продуктов реакции, необходимая для обнаружения, будет достигнута быстрее для малых объемов, а, следовательно, детектирование также может быть выполнено быстрее [137].

Формирование капель в различных жидкостях во многих случаях является сложной задачей. Для создания системы, позволяющей генерировать стабильные капли, часто необходимо проводить модификацию поверхности с использованием химии силанов, плазменной обработки и других способов.

С точки зрения физики при формировании капель микрофлюидными устройствами определяющим является контроль границ раздела сред в динамике. При этом наблюдаются нелинейные динамические явления [39], которые существенны в широком диапазоне размеров — от сотен микрометров до нанометров [75]. Т. е. в диапазоне почти пяти порядков нелинейные эффекты могут играть решающую роль, что в значительной степени объясняет сложности с которыми сталкиваются исследователи при создании устройств "капельной" микрофлюидики.

4. УСТРОЙСТВА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КАПЕЛЬ

На текущий момент времени существует три базовые топологии устройств для формирования капель (генераторов капель), основанные на способах [6, 17, 23, 29, 40, 138, 139] Т-инъекции (в англ. литературе — T-injector, T-junction); соосного течения потоков (в англ. литературе — Co-flowing); фокусировки потока (в англ. литературе — Flow focusing) (рис. 2).

Топология Т-инжектора (генератора) представляет собой два канала, которые пересекаются, как правило, под прямым углом [31, 140] (см. Приложение). Канал, по которому движется дисперсная фаза, соединяется с транспортным каналом, обеспечивающим поток непрерывной фазы, а в месте пересечения создаются условия для формирования капель, которые затем перемещаются в потоке непрерывной фазы. В Т-инжекторе может быть реализован режим движения непрерывной и дисперсной фаз навстречу друг другу по транспортному каналу, а в месте пересечения каналов образуется эмульсия, которая затем движется по перпендикулярному каналу в потоке непрерывной фазы. [6]. Размер/объем генерируемых капель в данной топологии ограничен площадью пересекающихся каналов. Кроме того, имеет место два режима формирования капель на Т-инжекторе: "капание" (*dripping*) и "выдавливание" (*squeezing*). В первом случае образуются капли сферической формы, а в случае "выдавливания" образуются пробки дисперсной фазы (в отечественной литературе такой режим также называют "снарядным течением"). Данная топология является самой простой с точки зрения практической реализации.

Развитием топологий Т-инжектора является его интеграция с пневматическими клапанами (см. Приложение), где клапаны выполняют функцию дозирования, т. е. определяют размер/объем капель и частоту их генерации. Такая реализация инжектора нашла применение в задачах, где требуется последовательное смешение нескольких капель, в частности, как это представлено в статье [141]. Авторы статьи предложили микрофлюидное устройство в виде размещенных один за другим Т-инжекторов, отделенных между собой клапанами, что позволяло контролировать процесс движения и слияния капель. Кроме того, для контроля объема капель клапаны располагались на выходе из каналов, через которые осуществлялась подача дисперсной фазы.

Для многих аналитических методов и методов синтеза критичной является скорость формирования капель. В связи с этим были разработаны различные высокопроизводительные генераторы капель, например основанные на эффекте просачивания дисперсной фазы через массив из множества

одинаковых отверстий (Т-инжекторов), который располагался в широком канале или реакционной камере, где осуществляется направленный транспорт непрерывной фазы (см. Приложение). Микрофлюидное устройство [142] является примером реализации данной топологии и содержит массив из 23 489 вертикальных микроканалов специальной формы, через которые осуществлялось выдавливание капель дисперсной фазы в большую реакционную камеру с непрерывной фазой. По мнению авторов, это устройство позволит решить проблемы высокопроизводительного синтеза в капле. Подобное устройство обсуждается и в работах [143–145]. Показано, что форма поперечного сечения сквозных отверстий играет чрезвычайно важную роль в процессе эмульгирования и только через продолговатые каналы с соотношением сторон, выше критической величины (около трех), удастся производить монодисперсные капли. Использование десятков тысяч продолговатых каналов размером в несколько микрон позволяет достигнуть скорости генерации капель более чем 10^5 с^{-1} .

Формирование капель при соосном течении потоков (рис. 2), может быть выполнено при размещении капилляра малого размера в центре капилляра с большим внутренним размером, т. е. соосным размещением более узкого канала внутри широкого канала [146]. Данная топология позволяет реализовать основные режимы формирования капель: "капающий" (*dripping*); "сужающейся струи" (*narrowing jetting*).

В статье [147] подробно рассмотрены режимы формирования капель в топологии соосного течения. Авторы приводят результаты теоретических и экспериментальных исследований, позволяющие оценить параметры и условия перехода от "капающего" режима к струйному течению для выбранных растворов.

В последнее время в "капельной" микрофлюидике появляются работы по изучению формирования капель воды в потоке газа. Так, в работе [148] предложено микрофлюидное устройство с топологией соосного течения для формирования упорядоченных водных капель в потоке газа (воздух, азот). Устройство изготовлено в виде системы из двух стеклянных капилляров разного размера помещенных один в другой. Через внутренний капилляр осуществлялась подача жидкости, а через внешний — газа. В случае генерации капель жидкости в газовой фазе можно выделить два режима: а) капающий (происходит наращивание объема до тех пор, пока сила вязкого трения не превысит поверхностное натяжение, удерживающее жидкость на конце капилляра, что вызовет отделение капли и движение ее по каналу, — такой режим имеет место при большом расходе газа); б) формирования сателлитов (происходит формирование большой капли, но при определен-

ном размере капля разделяется на меньшие капли-сателлиты, этот режим наблюдается при меньшем расходе газа). При генерации капель в капающем режиме удастся существенно снизить разброс капель по диаметру в отличие от режима формирования сателлитов. Кроме того, следует отметить, что размер капель для капающего режима будет определяться внутренним диаметром внешнего капилляра.

Формирование капель при фокусировке потока (см. Приложение) происходит в системе пересекающихся каналов, в которой дисперсная фаза подается через центральный канал, а непрерывная фаза подается через два канала, расположенные по обе стороны от него, тем самым сжимая или фокусируя поток дисперсной фазы, что при определенных гидродинамических условиях приводит к образованию капель, которые, как правило, формируются в отводящем канале [90, 149, 150]. Контролируя отношение расходов дисперсной и непрерывной фаз можно получать капли с требуемыми параметрами. В такой топологии возможна реализация четырех режимов генерации капель: "контролируемой геометрии отрыва капель" (*geometrically controlled break up*); "капающий"; "сужающейся струи"; "уширяющейся струи" (*widening jetting*).

Работа [151] является примером использования микрофлюидного устройства для генерации и манипулирования каплями фемтолитрового объема. Генератор капель с тремя каналами для дисперсной и двумя для непрерывной фаз позволяет обеспечить режимы фокусировки потока. На микрофлюидном устройстве была продемонстрирована возможность сортировки и слияния капель при помощи эффекта диэлектрофореза. Кроме того, авторы показали пример эффективного проведения ПЦР в каплях сверхмалых объемов (20 фл).

Развитием топологии фокусировки потока является дополнение конструкции электродами в загрузочных/сливных резервуарах микрофлюидного устройства (см. Приложение); при приложении потенциала создается электрическое поле, приводящее к формированию конуса Тейлора в перекрестии (острие на конце конуса ведет себя, как емкость). Увеличение напряжения на электродах приводит к вытягиванию острия в направлении потока, что позволит формировать капли меньшего объема. В работе [152] представлены результаты изучения метода эмульсификации под действием электрического поля на вышеописанной конструкции устройства.

Помимо трех базовых топологий генераторов капель и различных их модификаций существуют другие оригинальные решения, которые пока не получили широкого распространения в "капельной" микрофлюидике. В частности, следует отметить топологию генератора капель, основан-

ную на использовании лазер-индуцированной кавитации дисперсной фазы, где происходит расширение потока, приводящее к выдавливанию дисперсной фазы в транспортный канал с непрерывным потоком (см. Приложение). Подбирая параметры лазерного воздействия (длина волны, длительность и скважность импульсов, мощность облучения), можно формировать капли с требуемыми характеристиками. В статье [153] приводится пример реализации подобной топологии устройства для формирования капель сверхмалого объема (0,4÷25 фл). Канал устройства глубиной менее 1 мкм наполовину заполняли жидкостью (дисперсная фаза), а наполовину газом (непрерывная фаза), т. е. имела место граница раздела сред газ/жидкость. В жидкой фазе после воздействия лазерного импульса формировался газовый пузырь, который вытеснял объем жидкости соответствующей объему пузыря в газовую фазу. Генерация капель подобным образом происходит поша-

гово, однако, несмотря на это, авторы показали, что можно создать условия, при которых при образовании одного пузыря газа за один импульс будет формироваться несколько капель в газовой фазе, что позволяет повысить частоту генерации капель. Еще один пример реализации подобного подхода приводится в работе [154], однако здесь в качестве дисперсной фазы использовано масло, а глубина каналов составляла 100 мкм. Следует подчеркнуть, что обе работы рассматривают процесс формирования капель при помощи лазерного излучения, но не уделяют внимания применению данного метода для решения прикладных задач, что требует отдельного изучения, т. к. при воздействии лазерного излучения происходит локальный нагрев, который, например, может негативно влиять на клетки и молекулы белка.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект № 15-19-10041)

ПРИЛОЖЕНИЕ


Топологии генераторов капель микрофлюидных чипов

№ п/п	Способ формирования	Характерные размеры каналов	Расход дисперсной (Q_d) и непрерывной (Q_n) фаз	Объем (V_k) и размер / диаметр (D_k) капля	Частота генерации капель (f_k), Гц	Особенности	Ссылки
1	T-инжектор (T-injector, T-junction)	Ширина каналов: дисперсной фазы 15–200 мкм; непрерывной фазы 15–400 мкм. Глубина каналов: 15–100 мкм	$Q_d = 10^{-4} - 100$ (мкл/мин); $Q_n = 1 - 10$ (мкл/с) — быстрая стабилизация; $Q_n = 10^{-4} - 10^{-2}$ (мкл/с) — стабилизация за время 1–30 мин	$V_k = 4$ пл – 50 мкл; $D_k = 10 - 450$ мкм	$f_k = 1 - 5300$	– Наиболее простая реализация; – применяется в случаях, когда производительность достигается при увеличении числа генераторов капель; – размер/объем капля лимитирован размером каналов; – обычно реализуется "снарядное" течение; – два режима формирования капля: "капание" (dripping); "выдавливание" (squeezing)	[23, 31, 41, 42, 138–140, 155–158]

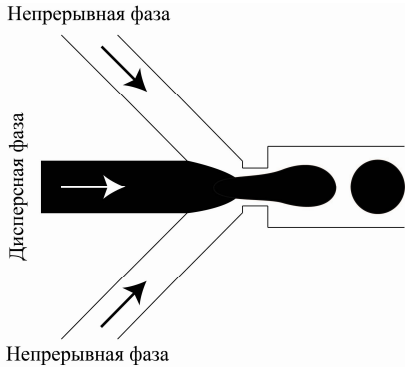
Продолжение таблицы

№ п/п	Способ формирования	Характерные размеры каналов	Расход дисперсной (Q_d) и непрерывной (Q_n) фаз	Объем (V_k) и размер / диаметр (D_k) капля	Частота генерации капель (f_k), Гц	Особенности	Ссылки		
2	Применение пневматических клапанов	Ширина: жидкостных каналов — 200 мкм; каналов пневматических клапанов 100 мкм	$Q_n = 30$ (мкл/ч)	$V_k = 0.1 - 2.5$ нл	—	– Дозирование объема капли пневматическими клапанами; – при использовании ПДМС утечки газа являются одной из проблем	[138, 141, 159]		
3	Просачивание дисперсной фазы через множество отверстий (модификация Т-инжектора)	23 489 вертикальных микроканалов из микрослотов размером 10×50 мкм и глубиной 30 мкм; круглые каналы диаметром 10 мкм и глубиной 70 мкм	$Q_d = 17$ (мкл/мин); $Q_n = 830$ (мкл/мин)	$D_k = 26 - 29$ мкм	$f_k = 28\,000 - 32\,000$	– Вариация размеров капель ~5 %; – для высокопроизводительного синтеза в капле; – не годится для упаковки биологических объектов и биохимических реакций	[142]		

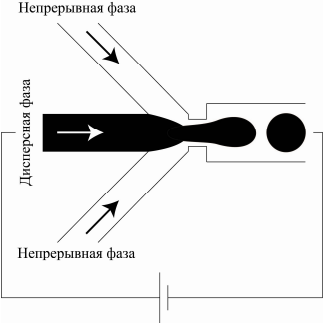
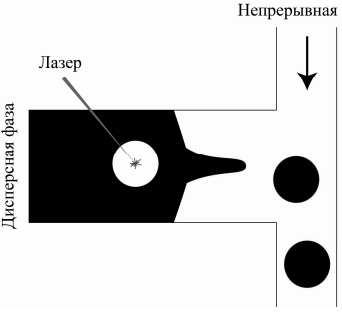
Продолжение таблицы

№ п/п	Способ формирования	Характерные размеры каналов	Расход дисперсной (Q_d) и непрерывной (Q_n) фаз	Объем (V_k) и размер / диаметр (D_k) капля	Частота генерации каплей (f_k), Гц	Особенности	Ссылки
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; margin-right: 10px;">4</div> <div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: small; margin-bottom: 5px;">Дисперсная фаза</div>  </div> </div>							
4	Соосное течение (<i>Co-flowing</i>)	<p>Канал дисперсной фазы: внутренний размер 50–100 (мкм); внешний размер 80–130 мкм.</p> <p>Канал непрерывной фазы: внутренний размер 200–500 мкм</p>	<p>Жидкость в газе: $Q_d = 0.2-0.8$ (мкл/мин); $Q_n = 3.2-12.8 \cdot 10^3$ (мкл/мин).</p> <p>Вода в масле: $Q_d = 25-500$ (мкл/мин); $Q_n = 40-700$ (мкл/мин)</p>	<p>Жидкость в газе: $V_k = 8-20$ нл; $D_k = 250-320$ мкм.</p> <p>Вода в масле: $D_k = 10-1800$ мкм</p>	—	<ul style="list-style-type: none"> – Простота реализации (используют хроматографические капилляры разных размеров); – три режима формирования каплей: "капающий" (dripping), "сужающейся струи" (narrowing jetting), "уширяющейся струи" (widening jetting); – могут формироваться капля-сателлиты с диаметром не более 0.5 % от диаметра исходной капли 	[115, 146, 148, 160–163]

Продолжение таблицы

№ п/п	Способ формирования	Характерные размеры каналов	Расход дисперсной (Q_d) и непрерывной (Q_n) фаз	Объем (V_k) и размер / диаметр (D_k) кап-пель	Частота генера-ции ка-пель (f_k), Гц	Особенности	Ссылки
<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px; margin-bottom: 10px;">5</div> 							
5	Фокуси-ровка по-тока (<i>Flow focusing</i>)	Ширина: под-водящих кана-лов 20–300 (мкм); сужения в пе-рекрестии кана-лов 30–100 (мкм); длина сужения 100 мкм; ширина отво-дящих капли каналов 120–400 мкм; глубина кана-лов 1.7–150 (мкм)	$Q_d = 0.005–1$ мкл/с; $Q_n = 0.05–5$ мкл/с	Вода в масле: $V_k = 20$ фл– 20 нл; $D_k = 5–120$ мкм. Газ в жидко-сти: $V_k = 50$ фл– 1 нл; $D_k = 13–120$ мкм	Вода в масле: $f_k = 1–10000$. Газ в жидкости: $f_k = 100000–1000000$	– Требуемые па-раметры капли достигаются при регулировке рас-хода дисперсной и непрерывной фаз; – как правило, реализуется "ка-пельное" тече-ние; – четыре режима генерации: "кон-тролируемый геометрией от-рыв капель" (geometrically controlled break up), "капающий" (dripping), "су-жающейся струи" (narrowing jetting), "уши-ряющейся струи" (widening jetting)	[23, 90, 140, 149–151, 164–169]

Продолжение таблицы

№ п/п	Способ формирования	Характерные размеры каналов	Расход дисперсной (Q_d) и непрерывной (Q_n) фаз	Объем (V_k) и размер / диаметр (D_k) капля	Частота генерации капля (f_k), Гц	Особенности	Ссылки
<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">6</div>				<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">7</div>			
6	Приложение потенциала к загрузочным/сливным резервуарам	Ширина: подводящего канала 100 мкм; отводящего канала 150 мкм. Сужение на выходе из перекрестья: ширина 50 мкм; длина 50 мкм; глубина 61.4 мкм	Такие же, как и для топологии "фокусировка потока" в случае формирования капля воды в масле	$D_k = 1-37$ мкм	$f_k = 1000$	<ul style="list-style-type: none"> - Использование источника постоянного тока; - напряжение до 2000 В 	[152]
7	Индукцируемая лазерным импульсом кавитация	Ширина каналов 100-400 мкм. Глубина каналов 300 нм-100 мкм	Вода в масле: $Q_n = 200-3200$ (мкл/мин); $Q_d = 3-110$ (мкл/мин)	$V_k = 0.4$ фл-150 пл	$f_k = 10-10000$	<ul style="list-style-type: none"> - Равновесное состояние на границе раздела непрерывной и дисперсной фаз; - использование лазера с оптической системой; - необходимо контролировать характеристики лазерных импульсов; - при использовании газа как непрерывной фазы возможна генерация нескольких капель за один цикл облучения лазером; - время жизни кавитационного пузыря — от десятков до сотен микросекунд 	[138, 153, 154]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Solvas X.C. et al.* Droplet microfluidics: recent developments and future applications // *Chemical Communications*. 2011. Vol. 47, no. 7. P. 1936–1942. doi: 10.1039/C0CC02474K.
2. *Shum H.C. et al.* Droplet microfluidics for fabrication of non-spherical particles // *Macromolecular rapid communications*. 2010. Vol. 31, no. 2. P. 108–118.
3. *Günther A., Jensen K.F.* Multiphase microfluidics: from flow characteristics to chemical and materials synthesis // *Lab on a Chip*. 2006. Vol. 6, no. 12. P. 1487–1503. doi: 10.1039/b609851g.
4. *Marre S., Jensen K.F.* Synthesis of micro and nanostructures in microfluidic systems // *Chemical Society Reviews*. 2010. Vol. 39, no. 3. P. 1183–1202. doi: 10.1039/b821324k.
5. *Stanley C.E., Wootton R.C.R., deMello A.J.* Continuous and segmented flow microfluidics: Applications in high-throughput chemistry and biology // *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 2012. Vol. 66, no. 3. P. 88–98. doi: 10.2533/chimia.2012.88.
6. *Seemann R. et al.* Droplet based microfluidics // *Reports on progress in physics*. 2012. Vol. 75, no. 1. P. 016601. doi: 10.1088/0034-4885/75/1/016601.
7. *Lederberg J.* A simple method for isolating individual microbes // *Journal of bacteriology*. 1954. Vol. 68, no. 2. P. 258.
8. *Nossal G.J.V.* Antibody production by single cells // *British journal of experimental pathology*. 1958. Vol. 39, no. 5. P. 544. doi: 10.1038/1811419a0.
9. *Theberge A.B. et al.* Microdroplets in microfluidics: an evolving platform for discoveries in chemistry and biology // *Angewandte Chemie International Edition*. 2010. Vol. 49, no. 34. P. 5846–5868. doi: 10.1002/anie.200906653.
10. *Günther P.M. et al.* Formation of monomeric and novolak azo dyes in nanofluid segments by use of a double injector chip reactor // *Chemical engineering & technology*. 2005. Vol. 28, no. 4. P. 520–527. doi: 10.1002/ceat.200407122.
11. *Lee C.C. et al.* A microfluidic oligonucleotide synthesizer // *Nucleic Acids Research*. 2010. Vol. 38, no. 8. P. 2514–2521. doi: 10.1093/nar/gkq092.
12. *Shestopalov I., Tice J.D., Ismagilov R.F.* Multi-step synthesis of nanoparticles performed on millisecond time scale in a microfluidic droplet-based system // *Lab on a Chip*. 2004. Vol. 4, no. 4. P. 316–321. doi: 10.1039/b403378g.
13. *Schaerli Y., Hollfelder F.* The potential of microfluidic water-in-oil droplets in experimental biology // *Molecular Biosystems*. 2009. Vol. 5, no. 12. P. 1392–1404. doi: 10.1039/b907578j.
14. *Baret J.C. et al.* Droplets and emulsions: very high-throughput screening in biology // *Medecine sciences: M/S*. 2008. Vol. 25, no. 6-7. P. 627–632. doi: 10.1051/medsci/2009256-7627.
15. *Leng X. et al.* Agarose droplet microfluidics for highly parallel and efficient single molecule emulsion PCR // *Lab on a Chip*. 2010. Vol. 10, no. 21. P. 2841–2843. doi: 10.1039/c0lc00145g.
16. *Jing Yan et al.* Monodisperse water-in-oil-in-water (W/O/W) double emulsion droplets as uniform compartments for high-throughput analysis via flow cytometry // *Micromachines*. 2013. Vol. 4. P. 402–413. doi: 10.3390/mi4040402.
17. *Rakszewska A., Tel J., Chokkalingam V., Huck W.T.S.* One drop at a time: toward droplet microfluidics as a versatile tool for single-cell analysis // *NPG Asia Materials*. 2014. Vol. 6. P. e133. doi: 10.1038/am.2014.86.
18. *Wootton R.C.R., De Mello A.J.* Analog-to-digital drug screening // *Nature*. 2012. Vol. 483. P. 43–44. doi: 10.1038/483043a.
19. *Sackmann E.K. et al.* The present and future role of microfluidics in biomedical research // *Nature*. 2014. Vol. 507. P. 181–189. doi: 10.1038/nature13118.
20. *Tabeling P.* Recent progress in the physics of microfluidics and related biotechnological applications // *Current Opinion in Biotechnology*. 2014. Vol. 25. P. 129–134. doi: 10.1016/j.copbio.2013.11.009.
21. *Baroud C.N., Gallaire F., Dangla R.* Critical review: dynamics of microfluidic droplets // *Lab on a Chip*. 2010. Vol. 10. P. 2032–2045. doi: 10.1039/c001191f.
22. *Choi K. et al.* Digital microfluidics // *Annual review of analytical chemistry*. 2012. Vol. 5. P. 413–440. doi: 10.1146/annurev-anchem-062011-143028.
23. *Teh S.-Y., Lin R., Hung L.-H., Lee A.P.* Droplet microfluidics // *Lab on a Chip*. 2008. Vol. 8. P. 198–220. doi: 10.1039/b715524g.
24. *Ying L., Wang Q.* Microfluidic chip-based technologies: emerging platforms for cancer diagnosis // *BMC Biotechnology*. 2013. Vol. 13, no. 76. P. 10. doi: 10.1186/1472-6750-13-76.
25. *Rusling J.F. et al.* Measurement of biomarker proteins for point-of-care early detection and monitoring of cancer // *Analyst*. 2010. Vol. 135, no. 10. P. 2496–2511. doi: 10.1039/c0an00204f.
26. *Hindson B.J. et al.* High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number // *Analytical chemistry*. 2011. Vol. 83, no. 22. P. 8604–8610. doi: 10.1021/ac202028g.
27. *Lin Y.Y., Welch E.R.F., Fair R.B.* Low voltage picoliter droplet manipulation utilizing electrowetting-on-dielectric platforms // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2012. Vol. 173. P. 338–345. doi: 10.1016/j.snb.2012.07.022.
28. *Welch E.R.F. et al.* Picoliter DNA sequencing chemistry on an electrowetting-based digital microfluidic platform // *Biotechnology journal*. 2011. Vol. 6, no. 2. P. 165–176. doi: 10.1002/biot.201000324.
29. *Guo M.T. et al.* Droplet microfluidics for high-throughput biological assays // *Lab on a Chip*. 2012. Vol. 12. P. 2146–2155. doi: 10.1039/c2lc21147e.
30. *Cubaud T., Mason T.G.* Capillary threads and viscous droplets in square microchannels // *Physics of Fluids*. 2008. Vol. 20. P. 5. doi: 10.1063/1.2911716.
31. *Garstecki P. et al.* Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction-scaling and mechanism of breakup // *Lab on a Chip*. 2006. Vol. 6. P. 437–446. doi: 10.1039/b510841a.

32. Markey A.L., Mohr S., Day P.J. High-throughput droplet PCR // *Methods*. 2010. Vol. 50. P. 277–281. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.030.
33. Clausell-Tormos J. et al. Droplet-based microfluidic platforms for the encapsulation and screening of mammalian cells and multicellular organisms // *Chemistry & biology*. 2008. Vol. 15, no. 5. P. 427–437. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.04.004.
34. Pilch M., Erdman C.A. Use of breakup time data and velocity history data to predict the maximum size of stable fragments for acceleration-induced breakup of a liquid drop // *International Journal of Multiphase Flow*. 1987. Vol. 13, no. 6. P. 741–757. doi: 10.1016/0301-9322(87)90063-2.
35. Lin S.P., Reitz R.D. Drop and spray formation from a liquid jet // *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1998. Vol. 30, no. 1. P. 85–105. doi: 10.1146/annurev.fluid.30.1.85.
36. Liu H. *Science and Engineering of Droplets: Fundamentals and Applications*. William Andrew Publishing, LLC. 1981. 539 p.
37. Di Carlo D. *Inertial microfluidics // Lab on a Chip*. 2009. Vol. 9. P. 3038–3046. doi: 10.1039/b912547g.
38. Amini H. et al. Engineering fluid flow using sequenced microstructures // *Nature communications*. 2013. Vol. 4. P. 1826. doi: 10.1038/ncomms2841.
39. Eggers J. Nonlinear dynamics and breakup of free-surface flows // *Reviews of modern physics*. 1997. Vol. 69. P. 865. doi: 10.1103/RevModPhys.69.865.
40. Baroud C.N., Gallaire F., Dangla R. Dynamics of microfluidic droplets // *Lab on a Chip*. 2010. Vol. 10. P. 2032–2045. doi: 10.1039/c001191f.
41. De Menech M. et al. Transition from squeezing to dripping in a microfluidic T-shaped junction // *Journal of Fluid Mechanics*. 2008. Vol. 595. P. 141–161. doi: 10.1017/S002211200700910X.
42. Zhao C.X., Middelberg A.P.J. Two-phase microfluidic flows // *Chemical Engineering Science*. 2011. Vol. 66, no. 7. P. 1394–1411. doi: 10.1016/j.ces.2010.08.038.
43. Liu H., Zhang Y. Droplet formation in a T-shaped microfluidic junction // *Journal of applied physics*. 2009. Vol. 106, no. 3. P. 034906. doi: 10.1063/1.3187831.
44. Dreyfus R., Tabeling P., Willaime H. Ordered and disordered patterns in two-phase flows in microchannels // *Physical Review Letters*. 2003. Vol. 90, no. 14. P. 144505. doi: 10.1103/PhysRevLett.90.144505.
45. Li W. et al. Screening of the effect of surface energy of microchannels on microfluidic emulsification // *Langmuir*. 2007. Vol. 23, no. 15. P. 8010–8014. doi: 10.1021/la7005875.
46. Holm S. *Experimental Biophysics, FFFN20, FYST23, FAF010F*. Lund University. 2013. Интернет-ресурсы URL: (<http://nanobio.ftf.lth.se/~biokurs/>); URL: (http://nanobio.ftf.lth.se/~biokurs/labs/Lab5_Droplets.pdf).
47. Arya S. et al. Microfluidic mechanics and applications: a review // *Journal of Nano- & Electronic Physics*. 2013. Vol. 5, no. 4. P. 04047.
48. Leshansky A.M., Pismen L.M. Breakup of drops in a microfluidic T junction // *Physics of Fluids*. 2009. Vol. 21, no. 2. P. 023303. doi: 10.1063/1.3078515.
49. Leshansky A.M. et al. Obstructed breakup of slender drops in a microfluidic T junction // *Physical review letters*. 2012. Vol. 108, no. 26. P. 264502. doi: 10.1103/PhysRevLett.108.264502.
50. Malloggi F. et al. Monodisperse colloids synthesized with nanofluidic technology // *Langmuir*. 2009. Vol. 26, no. 4. P. 2369–2373. doi: 10.1021/la9028047.
51. Raven J.P., Marmottant P. Periodic microfluidic bubbling oscillator: Insight into the stability of two-phase microflows // *Physical Review Letters*. 2006. Vol. 97, no. 15. P. 154501. doi: 10.1103/PhysRevLett.97.154501.
52. Guillot P. et al. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds numbers // *Physical Review Letters*. 2007. Vol. 99, no. 10. P. 104502. doi: 10.1103/PhysRevLett.99.104502.
53. Huerre P., Monkewitz P.A. Local and global instabilities in spatially developing flows // *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1990. Vol. 22, no. 1. P. 473–537. doi: 10.1146/annurev.fl.22.010190.002353.
54. Saffman P.G., Taylor G. The penetration of a fluid into a porous medium or Hele-Shaw cell containing a more viscous liquid // *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 1958. Vol. 245, no. 1242. P. 312–329. doi: 10.1098/rspa.1958.0085.
55. Kopf-Sill A.R., Homsy G.M. Bubble motion in a Hele-Shaw cell // *Physics of Fluids*. 1988. Vol. 31, no. 1. P. 18–26. doi: 10.1063/1.866566.
56. Beatus T., Bar-Ziv R.H., Tlusty T. The physics of 2D microfluidic droplet ensembles // *Physics Reports*. 2012. Vol. 516, no. 3. P. 103–145. doi: 10.1016/j.physrep.2012.02.003.
57. Tan Y.C. et al. Design of microfluidic channel geometries for the control of droplet volume, chemical concentration, and sorting // *Lab on a Chip*. 2004. Vol. 4, no. 4. P. 292–298. doi: 10.1039/b403280m.
58. Guazzelli É., Hinch J. Fluctuations and instability in sedimentation // *Annual Review of Fluid Mechanics*. 2011. Vol. 43. P. 97–116. doi: 10.1146/annurev-fluid-122109-160736.
59. Ramaswamy S. Issues in the statistical mechanics of steady sedimentation // *Advances in Physics*. 2001. Vol. 50, no. 3. P. 297–341. doi: 10.1080/00018730110050617.
60. Brenner M.P. Screening mechanisms in sedimentation // *Physics of Fluids*. 1999. Vol. 11, no. 4. P. 754–772. doi: 10.1063/1.869948.
61. Segre P.N., Herbolzheimer E., Chaikin P.M. Long-range correlations in sedimentation // *Physical Review Letters*. 1997. Vol. 79, no. 13. P. 2574. doi: 10.1103/PhysRevLett.79.2574.
62. Batchelor G.K. Sedimentation in a dilute dispersion of spheres // *Journal of Fluid Mechanics*. 1972. Vol. 52, no. 2. P. 245–268. doi: 10.1017/S0022112072001399.
63. Caflisch R.E., Luke J.H.C. Variance in the sedimentation speed of a suspension // *Physics of Fluids*. 1985. Vol. 28, no. 3. P. 759–760. doi: 10.1063/1.865095.
64. Guazzelli É. Sedimentation of small particles: how can such a simple problem be so difficult? // *Comptes Rendus Mecanique*. 2006. Vol. 334, no. 8. P. 539–544.

- doi: 10.1016/j.crme.2006.07.009.
65. Mucha P.J. et al. A model for velocity fluctuations in sedimentation // *Journal of Fluid Mechanics*. 2004. Vol. 501. P. 71–104. doi: 10.1017/S0022112003006967.
 66. Tee S.Y. et al. Velocity fluctuations of initially stratified sedimenting spheres // *Physics of Fluids (1994-present)*. 2007. Vol. 19, no. 11. P. 113304. doi: 10.1063/1.2806597.
 67. Tee S.Y. et al. Nonuniversal velocity fluctuations of sedimenting particles // *Physical review letters*. 2002. Vol. 89, no. 5. P. 054501. doi: 10.1103/PhysRevLett.89.054501.
 68. Thusty T. Screening by symmetry of long-range hydrodynamic interactions of polymers confined in sheets // *Macromolecules*. 2006. Vol. 39, no. 11. P. 3927–3930. doi: 10.1021/ma060251d.
 69. Beatus T., Thusty T., Bar-Ziv R. Phonons in a one-dimensional microfluidic crystal // *Nature Physics*. 2006. Vol. 2, no. 11. P. 743–748. doi: 10.1038/nphys432.
 70. Beatus T., Bar-Ziv R., Thusty T. Anomalous microfluidic phonons induced by the interplay of hydrodynamic screening and incompressibility // *Physical Review Letters*. 2007. Vol. 99, no. 12. P. 124502. doi: 10.1103/PhysRevLett.99.124502.
 71. Fairbrother F., Stubbs A.E. Studies in electro-endosmosis. Part VI. The “bubble-tube” method of measurement // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1935. P. 527–529. doi: 10.1039/jr9350000527.
 72. Taylor G.I. Deposition of a viscous fluid on the wall of a tube // *Journal of Fluid Mechanics*. 1961. Vol. 10, no. 2. P. 161–165. doi: 10.1017/S0022112061000159.
 73. Bretherton F.P. The motion of long bubbles in tubes // *Journal of Fluid Mechanics*. 1961. Vol. 10, no. 2. P. 166–188. doi: 10.1017/S0022112061000160.
 74. Hodges S.R., Jensen O.E., Rallison J.M. The motion of a viscous drop through a cylindrical tube // *Journal of Fluid Mechanics*. 2004. Vol. 501. P. 279–301. doi: 10.1017/S0022112003007213.
 75. Wong H., Radke C.J., Morris S. The motion of long bubbles in polygonal capillaries. Part 1. Thin films // *Journal of Fluid Mechanics*. 1995. Vol. 292. P. 71–94. doi: 10.1017/S0022112095001443.
 76. Wong H., Radke C.J., Morris S. The motion of long bubbles in polygonal capillaries. Part 2. Drag, fluid pressure and fluid flow // *Journal of Fluid Mechanics*. 1995. Vol. 292. P. 95–110. doi: 10.1017/S0022112095001455.
 77. Schwartz L.W., Princen H.M., Kiss A.D. On the motion of bubbles in capillary tubes // *Journal of Fluid Mechanics*. 1986. Vol. 172. P. 259–275. doi: 10.1017/S0022112086001738.
 78. Reinelt D.A., Saffman P.G. The penetration of a finger into a viscous fluid in a channel and tube // *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*. 1985. Vol. 6, no. 3. P. 542–561. doi: 10.1137/0906038.
 79. Hazel A.L., Heil M. The steady propagation of a semi-infinite bubble into a tube of elliptical or rectangular cross-section // *Journal of Fluid Mechanics*. 2002. Vol. 470. P. 91–114. doi: 10.1017/S0022112002001830.
 80. Aussillous P., Quéré D. Quick deposition of a fluid on the wall of a tube // *Physics of Fluids*. 2000. Vol. 12, no. 10. P. 2367–2371. doi: 10.1063/1.1289396.
 81. Абиев P.ИИ. Моделирование гидродинамики снарядно-го режима течения газожидкостной системы в капиллярах // *Теоретические основы химической технологии*. 2008. Т. 42, № 2. С. 115–127.
 82. Sarrazin F. et al. Hydrodynamic structures of droplets engineered in rectangular micro-channels // *Microfluidics and Nanofluidics*. 2008. Vol. 5, no. 1. P. 131–137. doi: 10.1007/s10404-007-0233-9.
 83. Jousse F. et al. Compact model for multi-phase liquid-liquid flows in micro-fluidic devices // *Lab on a Chip*. 2005. Vol. 5, no. 6. P. 646–656. doi: 10.1039/b416666c.
 84. Fuerstman M.J. et al. The pressure drop along rectangular microchannels containing bubbles // *Lab on a Chip*. 2007. Vol. 7, no. 11. P. 1479–1489. doi: 10.1039/b706549c.
 85. Sessoms D.A. et al. Droplet motion in microfluidic networks: Hydrodynamic interactions and pressure-drop measurements // *Physical Review E*. 2009. Vol. 80, no. 1. P. 016317. doi: 10.1103/PhysRevE.80.016317.
 86. Labrot V. et al. Extracting the hydrodynamic resistance of droplets from their behavior in microchannel networks // *Biomicrofluidics*. 2009. Vol. 3, no. 1. P. 012804. doi: 10.1063/1.3109686.
 87. Adzima B.J., Velankar S.S. Pressure drops for droplet flows in microfluidic channels // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2006. Vol. 16, no. 8. P. 1504–1510. doi: 10.1088/0960-1317/16/8/010.
 88. Xu J.H. et al. Correlations of droplet formation in T-junction microfluidic devices: from squeezing to dripping // *Microfluidics and Nanofluidics*. 2008. Vol. 5, no. 6. P. 711–717. doi: 10.1007/s10404-008-0306-4.
 89. Tice J.D. et al. Formation of droplets and mixing in multiphase microfluidics at low values of the Reynolds and the capillary numbers // *Langmuir*. 2003. Vol. 19, no. 22. P. 9127–9133. doi: 10.1021/la030090w.
 90. Ganán-Calvo A.M. Perfectly monodisperse microbubbling by capillary flow focusing: An alternate physical description and universal scaling // *Physical Review E*. 2004. Vol. 69, no. 2. P. 027301. doi: 10.1103/PhysRevE.69.027301.
 91. Tan J. et al. Gas-liquid flow in T-junction microfluidic devices with a new perpendicular rupturing flow route // *Chemical Engineering Journal*. 2009. Vol. 146, no. 3. P. 428–433. doi: 10.1016/j.cej.2008.10.024.
 92. Dietrich N. et al. Bubble formation dynamics in various flow-focusing microdevices // *Langmuir*. 2008. Vol. 24, no. 24. P. 13904–13911. doi: 10.1021/la802008k.
 93. Xiong R., Chung J.N. Bubble generation and transport in a microfluidic device with high aspect ratio // *Experimental Thermal and Fluid Science*. 2009. Vol. 33, no. 8. P. 1156–1162. doi: 10.1016/j.expthermflusci.2009.07.005.
 94. Cristini V., Tan Y.C. Theory and numerical simulation of droplet dynamics in complex flows — a review // *Lab on a Chip*. 2004. Vol. 4, no. 4. P. 257–264. doi: 10.1039/b403226h.
 95. Zinchenko A.Z., Rother M.A., Davis R.H. Cusping, capture, and breakup of interacting drops by a curvatureless boundary-integral algorithm // *Journal of Fluid Mechanics*. 1999. Vol. 391. P. 249–292. doi: 10.1017/S0022112099005285.
 96. Cristini V., Bławzdziwicz J., Loewenberg M. Drop breakup in three-dimensional viscous flows // *Physics of Flu-*

- ids. 1998. Vol. 10, no. 8. P. 1781–1783.
doi: 10.1063/1.869697.
97. *Yeo L.Y. et al.* Film drainage between two surfactant-coated drops colliding at constant approach velocity // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2003. Vol. 257, no. 1. P. 93–107. doi: 10.1016/S0021-9797(02)00033-4.
 98. *Hou T.Y., Lowengrub J.S., Shelley M.J.* Boundary integral methods for multicomponent fluids and multiphase materials // *Journal of Computational Physics*. 2001. Vol. 169, no. 2. P. 302–362. doi: 10.1006/jcph.2000.6626.
 99. *Tryggvason G. et al.* A front-tracking method for the computations of multiphase flow // *Journal of Computational Physics*. 2001. Vol. 169, no. 2. P. 708–759. doi: 10.1006/jcph.2001.6726.
 100. *Shin S., Juric D.* Modeling three-dimensional multiphase flow using a level contour reconstruction method for front tracking without connectivity // *Journal of Computational Physics*. 2002. Vol. 180, no. 2. P. 427–470. doi: 10.1006/jcph.2002.7086.
 101. *Wilkes E.D., Phillips S.D., Basaran O.A.* Computational and experimental analysis of dynamics of drop formation // *Physics of Fluids*. 1999. Vol. 11, no. 12. P. 3577–3598. doi: 10.1063/1.870224.
 102. *Prosperetti A., Tryggvason G.* Computational methods for multiphase flow. Cambridge university press, 2007. 470 p. doi: 10.1017/CBO9780511607486.
 103. *Notz P.K., Chen A.U., Basaran O.A.* Satellite drops: Unexpected dynamics and change of scaling during pinch-off // *Physics of Fluids*. 2001. Vol. 13, no. 3. P. 549–552. doi: 10.1063/1.1343906.
 104. *Sankaranarayanan K. et al.* A comparative study of lattice Boltzmann and front-tracking finite-difference methods for bubble simulations // *International Journal of Multiphase Flow*. 2003. Vol. 29, no. 1. P. 109–116. doi: 10.1016/S0301-9322(02)00120-9.
 105. *Watanabe T., Ebihara K.* Numerical simulation of coalescence and breakup of rising droplets // *Computers & Fluids*. 2003. Vol. 32, no. 6. P. 823–834. doi: 10.1016/S0045-7930(02)00022-1.
 106. *Aidun C.K., Clausen J.R.* Lattice-Boltzmann method for complex flows // *Annu. Rev. Fluid Mech.* 2010. Vol. 42. P. 439–472. doi: 10.1146/annurev-fluid-121108-145519.
 107. *Кунерутох А.Л.* Трёхмерное моделирование двухфазных систем типа жидкость-пар методом решеточных уравнений Больцмана на GPU // *Вычислительные методы и программирование*. 2012. Т. 13, №. 1. С. 130–138.
 108. *Gupta A. et al.* Droplet formation via squeezing mechanism in a microfluidic flow-focusing device // *Computers & Fluids*. 2014. Vol. 100. P. 218–226. doi: 10.1016/j.compfluid.2014.05.023.
 109. *Zhang J.* Lattice Boltzmann method for microfluidics: models and applications // *Microfluidics and Nanofluidics*. 2011. Vol. 10, no. 1. P. 1–28. doi: 10.1007/s10404-010-0624-1.
 110. *Nourgaliev R.R. et al.* The lattice Boltzmann equation method: theoretical interpretation, numerics and implications // *International Journal of Multiphase Flow*. 2003. Vol. 29, no. 1. P. 117–169. doi: 10.1016/S0301-9322(02)00108-8.
 111. *Yabe T., Xiao F., Utsumi T.* The constrained interpolation profile method for multiphase analysis // *Journal of Computational Physics*. 2001. Vol. 169, no. 2. P. 556–593. doi: 10.1006/jcph.2000.6625.
 112. *Жамбалова Д.Б., Черный С.Г.* Метод интерполяционного профиля решения уравнений переноса // *Вестник НГУ. Сер.: Информационные технологии*. 2012. Т. 10. С. 33–54.
 113. *Scardovelli R., Zaleski S.* Direct numerical simulation of free-surface and interfacial flow // *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1999. Vol. 31, no. 1. P. 567–603. doi: 10.1146/annurev.fluid.31.1.567.
 114. *Bedram A., Moosavi A.* Droplet breakup in an asymmetric microfluidic T junction // *The European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics*. 2011. Vol. 34, no. 8. P. 1–8. doi: 10.1140/epje/i2011-11078-7.
 115. *Hong Y., Wang F.* Flow rate effect on droplet control in a co-flowing microfluidic device // *Microfluidics and Nanofluidics*. 2007. Vol. 3, no. 3. P. 341–346. doi: 10.1007/s10404-006-0134-3.
 116. *Afkhami S., Leshansky A.M., Renardy Y.* Numerical investigation of elongated drops in a microfluidic T-junction // *Physics of Fluids*. 2011. Vol. 23, no. 2. P. 022002. doi: 10.1063/1.3549266.
 117. *Lee J., Lee W., Son G.* Numerical study of droplet breakup and merging in a microfluidic channel // *Journal of Mechanical Science and Technology*. 2013. Vol. 27, no. 6. P. 1693–1699. doi: 10.1007/s12206-013-0418-y.
 118. *Anderson D.M., McFadden G.B., Wheeler A.A.* Diffuse-interface methods in fluid mechanics // *Annual review of fluid mechanics*. 1998. Vol. 30, no. 1. P. 139–165. doi: 10.1146/annurev.fluid.30.1.139.
 119. *Jacqmin D.* Calculation of two-phase Navier–Stokes flows using phase-field modeling // *Journal of Computational Physics*. 1999. Vol. 155, no. 1. P. 96–127. doi: 10.1006/jcph.1999.6332.
 120. *Badalassi V.E., Cenicerros H.D., Banerjee S.* Computation of multiphase systems with phase field models // *Journal of Computational Physics*. 2003. Vol. 190, no. 2. P. 371–397. doi: 10.1016/S0021-9991(03)00280-8.
 121. *Yue P. et al.* A diffuse-interface method for simulating two-phase flows of complex fluids // *Journal of Fluid Mechanics*. 2004. Vol. 515. P. 293–317. doi: 10.1017/S0022112004000370.
 122. *De Menech M.* Modeling of droplet breakup in a microfluidic T-shaped junction with a phase-field model // *Physical Review E*. 2006. Vol. 73, no. 3. P. 031505. doi: 10.1103/PhysRevE.73.031505.
 123. *Osher S., Fedkiw R.P.* Level set methods: an overview and some recent results // *Journal of Computational physics*. 2001. Vol. 169, no. 2. P. 463–502. doi: 10.1006/jcph.2000.6636.
 124. *Yan Y., Guo D., Wen S.Z.* Numerical simulation of junction point pressure during droplet formation in a microfluidic T-junction // *Chemical Engineering Science*. 2012. Vol. 84. P. 591–601. doi: 10.1016/j.ces.2012.08.055.
 125. *Peng L. et al.* The effect of interfacial tension on droplet formation in flow-focusing microfluidic device // *Biomedical Microdevices*. 2011. Vol. 13, no. 3. P. 559–564. doi: 10.1007/s10544-011-9526-6.

126. *Renardy Y.Y., Cristini V.* Effect of inertia on drop breakup under shear // *Physics of Fluids*. 2001. Vol. 13, no. 1. P. 7–13. doi: 10.1063/1.1331321.
127. *Renardy Y.Y., Cristini V.* Scalings for fragments produced from drop breakup in shear flow with inertia // *Physics of Fluids*. 2001. Vol. 13, no. 8. P. 2161–2164. doi: 10.1063/1.1384469.
128. *Ginzburg I., Wittum G.* Two-phase flows on interface refined grids modeled with VOF, staggered finite volumes, and spline interpolants // *Journal of Computational Physics*. 2001. Vol. 166, no. 2. P. 302–335. doi: 10.1006/jcph.2000.6655.
129. *Anderson A., Zheng X., Cristini V.* Adaptive unstructured volume remeshing-I: The method // *Journal of Computational Physics*. 2005. Vol. 208, no. 2. P. 616–625. doi: 10.1016/j.jcp.2005.02.023.
130. *Zheng X. et al.* Adaptive unstructured volume remeshing-II: Application to two- and three-dimensional level-set simulations of multiphase flow // *Journal of Computational Physics*. 2005. Vol. 208, no. 2. P. 626–650. doi: 10.1016/j.jcp.2005.02.024.
131. *Anna S.L., Bontoux N., Stone H.A.* Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels // *Applied physics letters*. 2003. Vol. 82, no. 3. P. 364–366. doi: 10.1063/1.1537519.
132. *Köster S. et al.* Drop-based microfluidic devices for encapsulation of single cells // *Lab on a Chip*. 2008. Vol. 8, no. 7. P. 1110–1115. doi: 10.1039/b802941e.
133. *Edd J.F. et al.* Controlled encapsulation of single-cells into monodisperse picolitre drops // *Lab on a Chip*. 2008. Vol. 8, no. 8. P. 1262–1264. doi: 10.1039/b805456h.
134. *Ahn K. et al.* Electrocoalescence of drops synchronized by size-dependent flow in microfluidic channels // *Applied Physics Letters*. 2006. Vol. 88, no. 26. P. 264105. doi: 10.1063/1.2218058.
135. *Brouzes E. et al.* Droplet microfluidic technology for single-cell high-throughput screening // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. Vol. 106, no. 34. P. 14195–14200. doi: 10.1073/pnas.0903542106.
136. *Love J.C. et al.* A microengraving method for rapid selection of single cells producing antigen-specific antibodies // *Nature Biotechnology*. 2006. Vol. 24, no. 6. P. 703–707. doi: 10.1038/nbt1210.
137. *Zhu Y., Fang Q.* Analytical detection techniques for droplet microfluidics. A review // *Analytica Chimica Acta*. 2013. Vol. 787. P. 24–35. doi: 10.1016/j.aca.2013.04.064.
138. *Jiu-Sheng C., Jiang J.H.* Droplet microfluidic technology: microdroplets formation and manipulation // *Chinese Journal of Analytical Chemistry*. 2012. Vol. 40, no. 8. P. 1293–1300. doi: 10.1016/S1872-2040(11)60567-7.
139. *Gu H., Duits M.H.G., Mugele F.* Droplets formation and merging in two-phase flow microfluidics // *International Journal of Molecular Sciences*. 2011. Vol. 12, no. 4. P. 2572–2597. doi: 10.3390/ijms12042572.
140. *Abate A.R. et al.* Impact of inlet channel geometry on microfluidic drop formation // *Physical Review E*. 2009. Vol. 80, no. 2. P. 026310. doi: 10.1103/PhysRevE.80.026310.
141. *Guo Z.X. et al.* Valve-based microfluidic droplet micro-mixer and mercury (II) ion detection // *Sensors and Actuators A: Physical*. 2011. Vol. 172, no. 2. P. 546–551. doi: 10.1016/j.sna.2011.09.019.
142. *Vladislavjević G.T., Kobayashi I., Nakajima M.* Generation of highly uniform droplets using asymmetric microchannels fabricated on a single crystal silicon plate: effect of emulsifier and oil types // *Powder Technology*. 2008. Vol. 183, no. 1. P. 37–45. doi: 10.1016/j.powtec.2007.11.023.
143. *Kobayashi I. et al.* Microscopic observation of emulsion droplet formation from a polycarbonate membrane // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2002. Vol. 207, no. 1. P. 185–196. doi: 10.1016/S0927-7757(02)00093-6.
144. *Kobayashi I. et al.* CFD analysis of microchannel emulsification: Droplet generation process and size effect of asymmetric straight flow-through microchannels // *Chemical Engineering Science*. 2011. Vol. 66, no. 22. P. 5556–5565. doi: 10.1016/j.ces.2011.07.061.
145. *Kojima T. et al.* Emulsion culture: A miniaturized library screening system based on micro-droplets in an emulsified medium // *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2011. Vol. 112, no. 3. P. 299–303. doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.05.017.
146. *Utada A.S. et al.* Dripping to jetting transitions in coflowing liquid streams // *Physical Review Letters*. 2007. Vol. 99, no. 9. P. 094502. doi: 10.1103/PhysRevLett.99.094502.
147. *Ren Y., Liu Z., Shum H.C.* Breakup dynamics and dripping-to-jetting transition in a Newtonian/shear-thinning multiphase microsystem // *Lab on a Chip*. 2015. Vol. 15, no. 1. P. 121–134. doi: 10.1039/C4LC00798K.
148. *Jiang K. et al.* Microfluidic generation of uniform water droplets using gas as the continuous phase // *Journal of colloid and interface science*. 2015. Vol. 448. P. 275–279. doi: 10.1016/j.jcis.2015.02.023.
149. *Hsiung S.K., Chen C.T., Lee G.B.* Micro-droplet formation utilizing microfluidic flow focusing and controllable moving-wall chopping techniques // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2006. Vol. 16, no. 11. P. 2403–2410. doi: 10.1088/0960-1317/16/11/022.
150. *Martin-Banderas L. et al.* Flow focusing: a versatile technology to produce size-controlled and specific-morphology microparticles // *Small*. 2005. Vol. 1, no. 7. P. 688–692. doi: 10.1002/sml.200500087.
151. *Leman M. et al.* Droplet-based microfluidics at the femtolitre scale // *Lab on a Chip*. 2015. Vol. 15, no. 3. P. 753–765. doi: 10.1039/C4LC01122H.
152. *Kim H. et al.* Controlled production of emulsion drops using an electric field in a flow-focusing microfluidic device // *Applied Physics Letters*. 2007. Vol. 91, no. 13. P. 133106. doi: 10.1063/1.2790785.
153. *Xiong S. et al.* Droplet generation via a single bubble transformation in a nanofluidic channel // *Lab on a Chip*. 2015. Vol. 15, no. 6. P. 1451–1457. doi: 10.1039/C4LC01184H.
154. *Park S.Y. et al.* High-speed droplet generation on demand driven by pulse laser-induced cavitation // *Lab on a Chip*. 2011. Vol. 11, no. 6. P. 1010–1012. doi: 10.1039/c0lc00555j.
155. *Lin X. et al.* A microfluidic chip capable of switching

- W/O droplets to vertical laminar flow for electrochemical detection of droplet contents // *Analytica Chimica Acta*. 2014. Vol. 828. P. 70–79. doi: 10.1016/j.aca.2014.04.023.
156. *Isgor P.K. et al.* Microfluidic droplet content detection using integrated capacitive sensors // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2015. Vol. 210. P. 669–675. doi: 10.1016/j.snb.2015.01.018.
157. *Stone H.A., Stroock A.D., Ajdari A.* Engineering flows in small devices: microfluidics toward a lab-on-a-chip // *Annu. Rev. Fluid Mech.* 2004. Vol. 36. P. 381–411. doi: 10.1146/annurev.fluid.36.050802.122124.
158. *Choi J. W. et al.* Integrated pneumatic micro-pumps for high-throughput droplet-based microfluidics // *RSC Advances*. 2014. Vol. 4, no. 39. P. 20341–20345. doi: 10.1039/c4ra02033b.
159. *Chen J. et al.* Assembly-line manipulation of droplets in microfluidic platform for fluorescence encoding and simultaneous multiplexed DNA detection // *Talanta*. 2015. Vol. 134. P. 271–277. doi: 10.1016/j.talanta.2014.11.027.
160. *Cramer C., Fischer P., Windhab E.J.* Drop formation in a co-flowing ambient fluid // *Chemical Engineering Science*. 2004. Vol. 59, no. 15. P. 3045–3058. doi: 10.1016/j.ces.2004.04.006.
161. *Xiong R., Bai M., Chung J.N.* Formation of bubbles in a simple co-flowing micro-channel // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2007. Vol. 17, no. 5. P. 1002–1011. doi: 10.1088/0960-1317/17/5/021.
162. *Salmon J.B., Ajdari A.* Transverse transport of solutes between co-flowing pressure-driven streams for microfluidic studies of diffusion/reaction processes // *Journal of applied physics*. 2007. Vol. 101, no. 7. P. 074902. doi: 10.1063/1.2714773.
163. *Nunes J.K. et al.* Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fibre synthesis // *Journal of Physics D: Applied physics*. 2013. Vol. 46, no. 11. P. 114002. doi: 10.1088/0022-3727/46/11/114002.
164. *Ma S. et al.* On the flow topology inside droplets moving in rectangular microchannels // *Lab on a Chip*. 2014. Vol. 14, no. 18. P. 3611–3620. doi: 10.1039/C4LC00671B.
165. *Zhu X. et al.* Continuous monitoring of bisulfide variation in microdialysis effluents by on-line droplet-based microfluidic fluorescent sensor // *Biosensors and Bioelectronics*. 2014. Vol. 55. P. 438–445. doi: 10.1016/j.bios.2013.12.056.
166. *Abkarian M., Stone H.A.* Microfluidic flow focusing: Drop size and scaling in pressure versus flow-rate-driven pumping // *Electrophoresis*. 2005. Vol. 26. P. 3716–3724. doi: 10.1002/elps.200500173.
167. *Garstecki P. et al.* Formation of monodisperse bubbles in a microfluidic flow-focusing device // *Applied Physics Letters*. 2004. Vol. 85, no. 13. P. 2649–2651. doi: 10.1063/1.1796526.
168. *Lee W., Walker L.M., Anna S.L.* Role of geometry and fluid properties in droplet and thread formation processes in planar flow focusing // *Physics of Fluids*. 2009. Vol. 21, no. 3. P. 032103. doi: 10.1063/1.3081407.
169. *Sullivan M.T., Stone H.A.* The role of feedback in microfluidic flow-focusing devices // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2008. Vol. 366, no. 1873. P. 2131–2143.

Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург (Кухтевич И.В., Посмитная Я.С., Букатин А.С., Евстапов А.А.)

Университет ИТМО, Санкт-Петербург (Кухтевич И.В., Посмитная Я.С., Белоусов К.И., Евстапов А.А.)

Академический университет — НОЦ нанотехнологий РАН, Санкт-Петербург (Букатин А.С., Евстапов А.А.)

Сибирский федеральный университет, г. Красноярск (Кухтевич И.В., Белоусов К.И., Букатин А.С.)

Контакты: Евстапов Анатолий Александрович, an_evs@mail.ru

Материал поступил в редакцию: 15.06.2015

PRINCIPLES, TECHNOLOGIES AND DROPLET-BASED MICROFLUIDIC DEVICES. PART 1 (REVIEW)

I. V. Kukhtevich^{1,2,4}, Y. S. Posmitnaya^{1,2}, K. I. Belousov^{2,4}, A. S. Bukatin^{1,3,4}, A. A. Evstrapov^{1,2,3}

¹*Institute for Analytical Instrumentation of RAS, Saint-Petersburg, Russia*

²*ITMO University, Saint-Petersburg, Russia*

³*St. Petersburg Academic University — Nanotechnology Research and Education Center RAS, Russia*

⁴*Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia*

"Droplet" microfluidics is a promising base for development of new devices for the analysis of biological samples and the synthesis of substances in very small isolated volumes. Although foreign researchers have demonstrated the impressive capabilities of "droplet" microfluidics in recent years, its potential has not been exhausted for many practical applications yet. The basic concepts of "droplet" microfluidics giving an understanding of this unique technology are reviewed in this paper. The review is presented in several parts. The first part describes the physical basis and principles of generation of microdroplets (emulsion). The fundamental dimensionless numbers which use in microfluidics are given. A single part describes the regimes of droplet formation and design of the devices for their stable generation. The methods of numerical simulation of the processes in "droplet" microfluidics are discussed. The most applicable design devices for droplet generation are compared.

Keywords: microfluidic chip, droplet microfluidics, dimensionless numbers of fluid mechanics, droplet generator, droplet coalescence

REFERENCES

1. Solvas X.C. et al. Droplet microfluidics: recent developments and future applications. *Chemical Communications*, 2011, vol. 47, no. 7, pp. 1936–1942. doi: 10.1039/C0CC02474K.
2. Shum H.C. et al. Droplet microfluidics for fabrication of non-spherical particles. *Macromolecular rapid communications*, 2010, vol. 31, no. 2, pp. 108–118.
3. Günther A., Jensen K.F. Multiphase microfluidics: from flow characteristics to chemical and materials synthesis. *Lab on a Chip*, 2006, vol. 6, no. 12, pp. 1487–1503. doi: 10.1039/b609851g.
4. Marre S., Jensen K.F. Synthesis of micro and nanostructures in microfluidic systems. *Chemical Society Reviews*, 2010, vol. 39, no. 3, pp. 1183–1202. doi: 10.1039/b821324k.
5. Stanley C.E., Wootton R.C.R., deMello A.J. Continuous and segmented flow microfluidics: Applications in high-throughput chemistry and biology. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 2012, vol. 66, no. 3, pp. 88–98. doi: 10.2533/chimia.2012.88.
6. Seemann R. et al. Droplet based microfluidics. *Reports on progress in physics*, 2012, vol. 75, no. 1, pp. 016601. doi: 10.1088/0034-4885/75/1/016601.
7. Lederberg J. A simple method for isolating individual microbes. *Journal of bacteriology*, 1954, vol. 68, no. 2, pp. 258.
8. Nossal G.J.V. Antibody production by single cells. *British journal of experimental pathology*, 1958, vol. 39, no. 5, pp. 544. doi: 10.1038/1811419a0.
9. Theberge A.B. et al. Microdroplets in microfluidics: an evolving platform for discoveries in chemistry and biology. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, vol. 49, no. 34, pp. 5846–5868. doi: 10.1002/anie.200906653.
10. Günther P.M. et al. Formation of monomeric and novolak azo dyes in nanofluid segments by use of a double injector chip reactor. *Chemical engineering & technology*, 2005, vol. 28, no. 4, pp. 520–527. doi: 10.1002/ceat.200407122.
11. Lee C.C. et al. A microfluidic oligonucleotide synthesizer. *Nucleic Acids Research*, 2010, vol. 38, no. 8, pp. 2514–2521. doi: 10.1093/nar/gkq092.
12. Shestopalov I., Tice J.D., Ismagilov R.F. Multi-step synthesis of nanoparticles performed on millisecond time scale in a microfluidic droplet-based system. *Lab on a Chip*, 2004, vol. 4, no. 4, pp. 316–321. doi: 10.1039/b403378g.
13. Schaerli Y., Hollfelder F. The potential of microfluidic water-in-oil droplets in experimental biology. *Molecular Biosystems*, 2009, vol. 5, no. 12, pp. 1392–1404. doi: 10.1039/b907578j.
14. Baret J.C. et al. Droplets and emulsions: very high-throughput screening in biology. *Medecine sciences: M/S*, 2008, vol. 25, no. 6-7, pp. 627–632. doi: 10.1051/medsci/2009256-7627.
15. Leng X. et al. Agarose droplet microfluidics for highly parallel and efficient single molecule emulsion PCR. *Lab on a Chip*, 2010, vol. 10, no. 21, pp. 2841–2843. doi: 10.1039/c0lc00145g.

16. Jing Yan et al. Monodisperse water-in-oil-in-water (W/O/W) double emulsion droplets as uniform compartments for high-throughput analysis via flow cytometry. *Micromachines*, 2013, vol. 4, pp. 402–413. doi: 10.3390/mi4040402.
17. Rakszewska A., Tel J., Chokkalingam V., Huck W.T.S. One drop at a time: toward droplet microfluidics as a versatile tool for single-cell analysis. *NPG Asia Materials*, 2014, vol. 6, pp. e133. doi: 10.1038/am.2014.86.
18. Wootton R.C.R., De Mello A.J. Analog-to-digital drug screening. *Nature*, 2012, vol. 483, pp. 43–44. doi: 10.1038/483043a.
19. Sackmann E.K. et al. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*, 2014, vol. 507, pp. 181–189. doi: 10.1038/nature13118.
20. Tabeling P. Recent progress in the physics of microfluidics and related biotechnological applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 2014, vol. 25, pp. 129–134. doi: 10.1016/j.copbio.2013.11.009.
21. Baroud C.N., Gallaire F., Dangling R. Critical review: dynamics of microfluidic droplets. *Lab on a Chip*, 2010, vol. 10, pp. 2032–2045. doi: 10.1039/c001191f.
22. Choi K. et al. Digital microfluidics. *Annual review of analytical chemistry*, 2012, vol. 5, pp. 413–440. doi: 10.1146/annurev-anchem-062011-143028.
23. Teh S.-Y., Lin R., Hung L.-H., Lee A.P. Droplet microfluidics. *Lab on a Chip*, 2008, vol. 8, pp. 198–220. doi: 10.1039/b715524g.
24. Ying L., Wang Q. Microfluidic chip-based technologies: emerging platforms for cancer diagnosis. *BMC Biotechnology*, 2013, vol. 13, no. 76, pp. 10. doi: 10.1186/1472-6750-13-76.
25. Rusling J.F. et al. Measurement of biomarker proteins for point-of-care early detection and monitoring of cancer. *Analyst*, 2010, vol. 135, no. 10, pp. 2496–2511. doi: 10.1039/c0an00204f.
26. Hindson B.J. et al. High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number. *Analytical chemistry*, 2011, vol. 83, no. 22, pp. 8604–8610. doi: 10.1021/ac202028g.
27. Lin Y.Y., Welch E.R.F., Fair R.B. Low voltage picoliter droplet manipulation utilizing electrowetting-on-dielectric platforms. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2012, vol. 173, pp. 338–345. doi: 10.1016/j.snb.2012.07.022.
28. Welch E.R.F. et al. Picoliter DNA sequencing chemistry on an electrowetting-based digital microfluidic platform. *Biotechnology journal*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 165–176. doi: 10.1002/biot.201000324.
29. Guo M.T. et al. Droplet microfluidics for high-throughput biological assays. *Lab on a Chip*, 2012, vol. 12, pp. 2146–2155. doi: 10.1039/c2lc21147e.
30. Cubaud T., Mason T.G. Capillary threads and viscous droplets in square microchannels. *Physics of Fluids*, 2008, vol. 20, pp. 5. doi: 10.1063/1.2911716.
31. Garstecki P. et al. Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction—scaling and mechanism of breakup. *Lab on a Chip*, 2006, vol. 6, pp. 437–446. doi: 10.1039/b510841a.
32. Markey A.L., Mohr S., Day P.J. High-throughput droplet PCR. *Methods*, 2010, vol. 50, pp. 277–281. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.030.
33. Clausell-Tormos J. et al. Droplet-based microfluidic platforms for the encapsulation and screening of mammalian cells and multicellular organisms. *Chemistry & biology*, 2008, vol. 15, no. 5, pp. 427–437. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.04.004.
34. Pilch M., Erdman C.A. Use of breakup time data and velocity history data to predict the maximum size of stable fragments for acceleration-induced breakup of a liquid drop. *International Journal of Multiphase Flow*, 1987, vol. 13, no. 6, pp. 741–757. doi: 10.1016/0301-9322(87)90063-2.
35. Lin S.P., Reitz R.D. Drop and spray formation from a liquid jet. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 1998, vol. 30, no. 1, pp. 85–105. doi: 10.1146/annurev.fluid.30.1.85.
36. Liu H. *Science and Engineering of Droplets: Fundamentals and Applications*. William Andrew Publishing, LLC. 1981. 539 p.
37. Di Carlo D. Inertial microfluidics. *Lab on a Chip*, 2009, vol. 9, pp. 3038–3046. doi: 10.1039/b912547g.
38. Amini H. et al. Engineering fluid flow using sequenced microstructures. *Nature communication*, 2013, vol. 4, pp. 1826. doi: 10.1038/ncomms2841.
39. Eggers J. Nonlinear dynamics and breakup of free-surface flows. *Reviews of modern physics*, 1997, vol. 69, pp. 865. doi: 10.1103/RevModPhys.69.865.
40. Baroud C.N., Gallaire F., Dangling R. Dynamics of microfluidic droplets. *Lab on a Chip*, 2010, vol. 10, pp. 2032–2045. doi: 10.1039/c001191f.
41. De Menech M. et al. Transition from squeezing to dripping in a microfluidic T-shaped junction. *Journal of Fluid Mechanics*, 2008, vol. 595, pp. 141–161. doi: 10.1017/S002211200700910X.
42. Zhao C.X., Middelberg A.P.J. Two-phase microfluidic flows. *Chemical Engineering Science*, 2011, vol. 66, no. 7, pp. 1394–1411. doi: 10.1016/j.ces.2010.08.038.
43. Liu H., Zhang Y. Droplet formation in a T-shaped microfluidic junction. *Journal of applied physics*, 2009, vol. 106, no. 3, pp. 034906. doi: 10.1063/1.3187831.
44. Dreyfus R., Tabeling P., Willaime H. Ordered and disordered patterns in two-phase flows in microchannels. *Physical Review Letters*, 2003, vol. 90, no. 14, pp. 144505. doi: 10.1103/PhysRevLett.90.144505.
45. Li W. et al. Screening of the effect of surface energy of microchannels on microfluidic emulsification. *Langmuir*, 2007, vol. 23, no. 15, pp. 8010–8014. doi: 10.1021/la7005875.
46. Holm S. Experimental Biophysics, FFFN20, FYST23, FAF010F. Lund University. 2013.
URL: (<http://nanobio.fflth.se/~biokurs/>);
URL: (http://nanobio.fflth.se/~biokurs/labs/Lab5_Droplet_s.pdf).
47. Arya S. et al. Microfluidic mechanics and applications: a review. *Journal of Nano- & Electronic Physics*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 04047.
48. Leshansky A.M., Pismen L.M. Breakup of drops in a microfluidic T junction. *Physics of Fluids*, 2009, vol. 21, no. 2, pp. 023303. doi: 10.1063/1.3078515.
49. Leshansky A.M. et al. Obstructed breakup of slender

- drops in a microfluidic T junction. *Physical review letters*, 2012, vol. 108, no. 26, pp. 264502. doi: 10.1103/PhysRevLett.108.264502.
50. Malloggi F. et al. Monodisperse colloids synthesized with nanofluidic technology. *Langmuir*, 2009, vol. 26, no. 4, pp. 2369–2373. doi: 10.1021/la9028047.
 51. Raven J.P., Marmottant P. Periodic microfluidic bubbling oscillator: Insight into the stability of two-phase microflows. *Physical Review Letters*, 2006, vol. 97, no. 15, pp. 154501. doi: 10.1103/PhysRevLett.97.154501.
 52. Guillot P. et al. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds numbers. *Physical Review Letters*, 2007, vol. 99, no. 10, pp. 104502. doi: 10.1103/PhysRevLett.99.104502.
 53. Huerre P., Monkewitz P.A. Local and global instabilities in spatially developing flows. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 1990, vol. 22, no. 1, pp. 473–537. doi: 10.1146/annurev.fl.22.010190.002353.
 54. Saffman P.G., Taylor G. The penetration of a fluid into a porous medium or Hele-Shaw cell containing a more viscous liquid. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 1958, vol. 245, no. 1242, pp. 312–329. doi: 10.1098/rspa.1958.0085.
 55. Kopf-Sill A.R., Homsy G.M. Bubble motion in a Hele-Shaw cell. *Physics of Fluids*, 1988, vol. 31, no. 1, pp. 18–26. doi: 10.1063/1.866566.
 56. Beatus T., Bar-Ziv R.H., Tlusty T. The physics of 2D microfluidic droplet ensembles. *Physics Reports*, 2012, vol. 516, no. 3, pp. 103–145. doi: 10.1016/j.physrep.2012.02.003.
 57. Tan Y.C. et al. Design of microfluidic channel geometries for the control of droplet volume, chemical concentration, and sorting. *Lab on a Chip*, 2004, vol. 4, no. 4, pp. 292–298. doi: 10.1039/b403280m.
 58. Guazzelli É., Hinch J. Fluctuations and instability in sedimentation. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 2011, vol. 43, pp. 97–116. doi: 10.1146/annurev-fluid-122109-160736.
 59. Ramaswamy S. Issues in the statistical mechanics of steady sedimentation. *Advances in Physics*, 2001, vol. 50, no. 3, pp. 297–341. doi: 10.1080/00018730110050617.
 60. Brenner M.P. Screening mechanisms in sedimentation. *Physics of Fluids*, 1999, vol. 11, no. 4, pp. 754–772. doi: 10.1063/1.869948.
 61. Segre P.N., Herbolzheimer E., Chaikin P.M. Long-range correlations in sedimentation. *Physical Review Letters*, 1997, vol. 79, no. 13, pp. 2574. doi: 10.1103/PhysRevLett.79.2574.
 62. Batchelor G.K. Sedimentation in a dilute dispersion of spheres. *Journal of Fluid Mechanics*, 1972, vol. 52, no. 2, pp. 245–268. doi: 10.1017/S0022112072001399.
 63. Caflisch R.E., Luke J.H.C. Variance in the sedimentation speed of a suspension. *Physics of Fluids*, 1985, vl. 28, no. 3, pp. 759–760. doi: 10.1063/1.865095.
 64. Guazzelli É. Sedimentation of small particles: how can such a simple problem be so difficult? *Comptes Rendus Mecanique*, 2006, vol. 334, no. 8, pp. 539–544. doi: 10.1016/j.crme.2006.07.009.
 65. Mucha P.J. et al. A model for velocity fluctuations in sedimentation. *Journal of Fluid Mechanics*, 2004, vol. 501, pp. 71–104. doi: 10.1017/S0022112003006967.
 66. Tee S.Y. et al. Velocity fluctuations of initially stratified sedimenting spheres. *Physics of Fluids (1994-present)*, 2007, vol. 19, no. 11, pp. 113304. doi: 10.1063/1.2806597.
 67. Tee S.Y. et al. Nonuniversal velocity fluctuations of sedimenting particles. *Physical review letters*, 2002, vol. 89, no. 5, pp. 054501. doi: 10.1103/PhysRevLett.89.054501.
 68. Tlusty T. Screening by symmetry of long-range hydrodynamic interactions of polymers confined in sheets. *Macromolecules*, 2006, vol. 39, no. 11, pp. 3927–3930. doi: 10.1021/ma060251d.
 69. Beatus T., Tlusty T., Bar-Ziv R. Phonons in a one-dimensional microfluidic crystal. *Nature Physics*, 2006, vol. 2, no. 11, pp. 743–748. doi: 10.1038/nphys432.
 70. Beatus T., Bar-Ziv R., Tlusty T. Anomalous microfluidic phonons induced by the interplay of hydrodynamic screening and incompressibility. *Physical Review Letters*, 2007, vol. 99, no. 12, pp. 124502. doi: 10.1103/PhysRevLett.99.124502.
 71. Fairbrother F., Stubbs A.E. Studies in electro-endosmosis. Part VI. The “bubble-tube” method of measurement. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1935, pp. 527–529. doi: 10.1039/jr9350000527.
 72. Taylor G.I. Deposition of a viscous fluid on the wall of a tube. *Journal of Fluid Mechanics*, 1961, vol. 10, no. 2, pp. 161–165. doi: 10.1017/S0022112061000159.
 73. Bretherton F.P. The motion of long bubbles in tubes. *Journal of Fluid Mechanics*, 1961, vol. 10, no. 2, pp. 166–188. doi: 10.1017/S0022112061000160.
 74. Hodges S.R., Jensen O.E., Rallison J.M. The motion of a viscous drop through a cylindrical tube. *Journal of Fluid Mechanics*, 2004, vol. 501, pp. 279–301. doi: 10.1017/S0022112003007213.
 75. Wong H., Radke C.J., Morris S. The motion of long bubbles in polygonal capillaries. Part 1. Thin films. *Journal of Fluid Mechanics*, 1995, vol. 292, pp. 71–94. doi: 10.1017/S0022112095001443.
 76. Wong H., Radke C.J., Morris S. The motion of long bubbles in polygonal capillaries. Part 2. Drag, fluid pressure and fluid flow. *Journal of Fluid Mechanics*, 1995, vol. 292, pp. 95–110. doi: 10.1017/S0022112095001455.
 77. Schwartz L.W., Princen H.M., Kiss A.D. On the motion of bubbles in capillary tubes. *Journal of Fluid Mechanics*, 1986, vol. 172, pp. 259–275. doi: 10.1017/S0022112086001738.
 78. Reinelt D.A., Saffman P.G. The penetration of a finger into a viscous fluid in a channel and tube. *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 1985, vol. 6, no. 3, pp. 542–561. doi: 10.1137/0906038.
 79. Hazel A.L., Heil M. The steady propagation of a semi-infinite bubble into a tube of elliptical or rectangular cross-section. *Journal of Fluid Mechanics*, 2002, vol. 470, pp. 91–114. doi: 10.1017/S0022112002001830.
 80. Aussillous P., Quéré D. Quick deposition of a fluid on the wall of a tube. *Physics of Fluids*, 2000, vol. 12, no. 10, pp. 2367–2371. doi: 10.1063/1.1289396.
 81. Abiev R.Sh. [Modeling of hydrodynamics of the snaryad-

- ny mode of a current of gas-liquid system in capillaries]. *Teoreticheskie osnovy khimicheskoy tekhnologii* [Theoretical bases of chemical technology], 2008, vol. 42, no. 2, pp. 115–127.
82. Sarrazin F. et al. Hydrodynamic structures of droplets engineered in rectangular micro-channels. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2008, vol. 5, no. 1, pp. 131–137. doi: 10.1007/s10404-007-0233-9.
 83. Jousse F. et al. Compact model for multi-phase liquid-liquid flows in micro-fluidic devices. *Lab on a Chip*, 2005, vol. 5, no. 6, pp. 646–656. doi: 10.1039/b416666c.
 84. Fuerstman M.J. et al. The pressure drop along rectangular microchannels containing bubbles. *Lab on a Chip*, 2007, vol. 7, no. 11, pp. 1479–1489. doi: 10.1039/b706549c.
 85. Sessoms D.A. et al. Droplet motion in microfluidic networks: Hydrodynamic interactions and pressure-drop measurements. *Physical Review E*, 2009, vol. 80, no. 1, pp. 016317. doi: 10.1103/PhysRevE.80.016317.
 86. Labrot V. et al. Extracting the hydrodynamic resistance of droplets from their behavior in microchannel networks. *Biomicrofluidics*, 2009, vol. 3, no. 1, pp. 012804. doi: 10.1063/1.3109686.
 87. Adzima B.J., Velankar S.S. Pressure drops for droplet flows in microfluidic channels. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2006, vol. 16, no. 8, pp. 1504–1510. doi: 10.1088/0960-1317/16/8/010.
 88. Xu J.H. et al. Correlations of droplet formation in T-junction microfluidic devices: from squeezing to dripping. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2008, vol. 5, no. 6, pp. 711–717. doi: 10.1007/s10404-008-0306-4.
 89. Tice J.D. et al. Formation of droplets and mixing in multi-phase microfluidics at low values of the Reynolds and the capillary numbers. *Langmuir*, 2003, vol. 19, no. 22, pp. 9127–9133. doi: 10.1021/la030090w.
 90. Ganán-Calvo A.M. Perfectly monodisperse microbubbling by capillary flow focusing: An alternate physical description and universal scaling. *Physical Review E*, 2004, vol. 69, no. 2, pp. 027301. doi: 10.1103/PhysRevE.69.027301.
 91. Tan J. et al. Gas-liquid flow in T-junction microfluidic devices with a new perpendicular rupturing flow route. *Chemical Engineering Journal*, 2009, vol. 146, no. 3, pp. 428–433. doi: 10.1016/j.cej.2008.10.024.
 92. Dietrich N. et al. Bubble formation dynamics in various flow-focusing microdevices. *Langmuir*, 2008, vol. 24, no. 24, pp. 13904–13911. doi: 10.1021/la802008k.
 93. Xiong R., Chung J.N. Bubble generation and transport in a microfluidic device with high aspect ratio. *Experimental Thermal and Fluid Science*, 2009, vol. 33, no. 8, pp. 1156–1162. doi: 10.1016/j.expthermflusci.2009.07.005.
 94. Cristini V., Tan Y.C. Theory and numerical simulation of droplet dynamics in complex flows — a review. *Lab on a Chip*, 2004, vol. 4, no. 4, pp. 257–264. doi: 10.1039/b403226h.
 95. Zinchenko A.Z., Rother M.A., Davis R.H. Cusping, capture, and breakup of interacting drops by a curvatureless boundary-integral algorithm. *Journal of Fluid Mechanics*, 1999, vol. 391, pp. 249–292. doi: 10.1017/S0022112099005285.
 96. Cristini V., Bławdziewicz J., Loewenberg M. Drop breakup in three-dimensional viscous flows. *Physics of Fluids*, 1998, vol. 10, no. 8, pp. 1781–1783. doi: 10.1063/1.869697.
 97. Yeo L.Y. et al. Film drainage between two surfactant-coated drops colliding at constant approach velocity. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2003, vol. 257, no. 1, pp. 93–107. doi: 10.1016/S0021-9797(02)00033-4.
 98. Hou T.Y., Lowengrub J.S., Shelley M.J. Boundary integral methods for multicomponent fluids and multi-phase materials. *Journal of Computational Physics*, 2001, vol. 169, no. 2, pp. 302–362. doi: 10.1006/jcph.2000.6626.
 99. Tryggvason G. et al. A front-tracking method for the computations of multiphase flow. *Journal of Computational Physics*, 2001, vol. 169, no. 2, pp. 708–759. doi: 10.1006/jcph.2001.6726.
 100. Shin S., Juric D. Modeling three-dimensional multiphase flow using a level contour reconstruction method for front tracking without connectivity. *Journal of Computational Physics*, 2002, vol. 180, no. 2, pp. 427–470. doi: 10.1006/jcph.2002.7086.
 101. Wilkes E.D., Phillips S.D., Basaran O.A. Computational and experimental analysis of dynamics of drop formation. *Physics of Fluids*, 1999, vol. 11, no. 12, pp. 3577–3598. doi: 10.1063/1.870224.
 102. Prosperetti A., Tryggvason G. *Computational methods for multiphase flow*. Cambridge university press, 2007. 470 p. doi: 10.1017/CBO9780511607486.
 103. Notz P.K., Chen A.U., Basaran O.A. Satellite drops: Unexpected dynamics and change of scaling during pinch-off. *Physics of Fluids*, 2001, vol. 13, no. 3, pp. 549–552. doi: 10.1063/1.1343906.
 104. Sankaranarayanan K. et al. A comparative study of lattice Boltzmann and front-tracking finite-difference methods for bubble simulations. *International Journal of Multiphase Flow*, 2003, vol. 29, no. 1, pp. 109–116. doi: 10.1016/S0301-9322(02)00120-9.
 105. Watanabe T., Ebihara K. Numerical simulation of coalescence and breakup of rising droplets. *Computers & Fluids*, 2003, vol. 32, no. 6, pp. 823–834. doi: 10.1016/S0045-7930(02)00022-1.
 106. Aidun C.K., Clausen J.R. Lattice-Boltzmann method for complex flows. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 2010, vol. 42, pp. 439–472. doi: 10.1146/annurev-fluid-121108-145519.
 107. Kupershtoch A.L. [Three-dimensional modeling of two-phase systems like liquid-steam by method the reshetchnykh of the equations of Boltzmann on GPU]. *Vychislitel'nye metody i programmirovaniye* [Computing methods and programming], 2012, vol. 13, no. 1, pp. 130–138.
 108. Gupta A. et al. Droplet formation via squeezing mechanism in a microfluidic flow-focusing device. *Computers & Fluids*, 2014, vol. 100, pp. 218–226. doi: 10.1016/j.compfluid.2014.05.023.
 109. Zhang J. Lattice Boltzmann method for microfluidics: models and applications. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2011, vol. 10, no. 1, pp. 1–28. doi: 10.1007/s10404-010-0624-1.
 110. Nourgaliev R.R. et al. The lattice Boltzmann equation method: theoretical interpretation, numerics and implica-

- tions. *International Journal of Multiphase Flow*, 2003, vol. 29, no. 1, pp. 117–169. doi: 10.1016/S0301-9322(02)00108-8.
111. Yabe T., Xiao F., Utsumi T. The constrained interpolation profile method for multiphase analysis. *Journal of Computational Physics*, 2001, vol. 169, no. 2, pp. 556–593. doi: 10.1006/jcph.2000.6625.
 112. Zhambalova D.B., Chernyy S.G. [Method of an interpolation profile of the solution of the equations of transfer]. *Vestnik NGU. Ser.: Informazionnyeologii* [Bulletin of NGU. Series: Information technologies], 2012, vol. 10, pp. 33–54.
 113. Scardovelli R., Zaleski S. Direct numerical simulation of free-surface and interfacial flow. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 1999, vol. 31, no. 1, pp. 567–603. doi: 10.1146/annurev.fluid.31.1.567.
 114. Bedram A., Moosavi A. Droplet breakup in an asymmetric microfluidic T junction. *The European Physical Journal E. Soft Matter and Biological Physics*, 2011, vol. 34, no. 8, pp. 1–8. doi: 10.1140/epje/i2011-11078-7.
 115. Hong Y., Wang F. Flow rate effect on droplet control in a co-flowing microfluidic device. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2007, vol. 3, no. 3, pp. 341–346. doi: 10.1007/s10404-006-0134-3.
 116. Afkhami S., Leshansky A.M., Renardy Y. Numerical investigation of elongated drops in a microfluidic T-junction. *Physics of Fluids*, 2011, vol. 23, no. 2, pp. 022002. doi: 10.1063/1.3549266.
 117. Lee J., Lee W., Son G. Numerical study of droplet breakup and merging in a microfluidic channel. *Journal of Mechanical Science and Technology*, 2013, vol. 27, no. 6, pp. 1693–1699. doi: 10.1007/s12206-013-0418-y.
 118. Anderson D.M., McFadden G.B., Wheeler A.A. Diffuse-interface methods in fluid mechanics. *Annual review of fluid mechanics*, 1998, vol. 30, no. 1, pp. 139–165. doi: 10.1146/annurev.fluid.30.1.139.
 119. Jacqmin D. Calculation of two-phase Navier–Stokes flows using phase-field modeling. *Journal of Computational Physics*, 1999, vol. 155, no. 1, pp. 96–127. doi: 10.1006/jcph.1999.6332.
 120. Badalassi V.E., Cenicerros H.D., Banerjee S. Computation of multiphase systems with phase field models. *Journal of Computational Physics*, 2003, vol. 190, no. 2, pp. 371–397. doi: 10.1016/S0021-9991(03)00280-8.
 121. Yue P. et al. A diffuse-interface method for simulating two-phase flows of complex fluids. *Journal of Fluid Mechanics*, 2004, vol. 515, pp. 293–317. doi: 10.1017/S0022112004000370.
 122. De Menech M. Modeling of droplet breakup in a microfluidic T-shaped junction with a phase-field model. *Physical Review E*, 2006, vol. 73, no. 3, pp. 031505. doi: 10.1103/PhysRevE.73.031505.
 123. Osher S., Fedkiw R.P. Level set methods: an overview and some recent results. *Journal of Computational physics*, 2001, vol. 169, no. 2, pp. 463–502. doi: 10.1006/jcph.2000.6636.
 124. Yan Y., Guo D., Wen S.Z. Numerical simulation of junction point pressure during droplet formation in a microfluidic T-junction. *Chemical Engineering Science*, 2012, vol. 84, pp. 591–601. doi: 10.1016/j.ces.2012.08.055.
 125. Peng L. et al. The effect of interfacial tension on droplet formation in flow-focusing microfluidic device. *Biomedical Microdevices*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 559–564. doi: 10.1007/s10544-011-9526-6.
 126. Renardy Y.Y., Cristini V. Effect of inertia on drop breakup under shear. *Physics of Fluids*, 2001, vol. 13, no. 1, pp. 7–13. doi: 10.1063/1.1331321.
 127. Renardy Y.Y., Cristini V. Scalings for fragments produced from drop breakup in shear flow with inertia. *Physics of Fluids*, 2001, vol. 13, no. 8, pp. 2161–2164. doi: 10.1063/1.1384469.
 128. Ginzburg I., Wittum G. Two-phase flows on interface refined grids modeled with VOF, staggered finite volumes, and spline interpolants. *Journal of Computational Physics*, 2001, vol. 166, no. 2, pp. 302–335. doi: 10.1006/jcph.2000.6655.
 129. Anderson A., Zheng X., Cristini V. Adaptive unstructured volume remeshing-I: The method. *Journal of Computational Physics*, 2005, vol. 208, no. 2, pp. 616–625. doi: 10.1016/j.jcp.2005.02.023.
 130. Zheng X. et al. Adaptive unstructured volume remeshing-II: Application to two-and three-dimensional level-set simulations of multiphase flow. *Journal of Computational Physics*, 2005, vol. 208, no. 2, pp. 626–650. doi: 10.1016/j.jcp.2005.02.024.
 131. Anna S.L., Bontoux N., Stone H.A. Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels. *Applied physics letters*, 2003, vol. 82, no. 3, pp. 364–366. doi: 10.1063/1.1537519.
 132. Köster S. et al. Drop-based microfluidic devices for encapsulation of single cells. *Lab on a Chip*, 2008, vol. 8, no. 7, pp. 1110–1115. doi: 10.1039/b802941e.
 133. Edd J.F. et al. Controlled encapsulation of single-cells into monodisperse picolitre drops. *Lab on a Chip*, 2008, vol. 8, no. 8, pp. 1262–1264. doi: 10.1039/b805456h.
 134. Ahn K. et al. Electrocoalescence of drops synchronized by size-dependent flow in microfluidic channels. *Applied Physics Letters*, 2006, vol. 88, no. 26, pp. 264105. doi: 10.1063/1.2218058.
 135. Brouzes E. et al. Droplet microfluidic technology for single-cell high-throughput screening. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, vol. 106, no. 34, pp. 14195–14200. doi: 10.1073/pnas.0903542106.
 136. Love J.C. et al. A microengraving method for rapid selection of single cells producing antigen-specific antibodies. *Nature Biotechnology*, 2006, vol. 24, no. 6, pp. 703–707. doi: 10.1038/nbt1210.
 137. Zhu Y., Fang Q. Analytical detection techniques for droplet microfluidics. A review. *Analytica Chimica Acta*, 2013, vol. 787, pp. 24–35. doi: 10.1016/j.aca.2013.04.064.
 138. Jiu-Sheng C., Jiang J.H. Droplet microfluidic technology: microdroplets formation and manipulation. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2012, vol. 40, no. 8, pp. 1293–1300. doi: 10.1016/S1872-2040(11)60567-7.
 139. Gu H., Duits M.H.G., Mugele F. Droplets formation and merging in two-phase flow microfluidics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 2572–2597. doi: 10.3390/ijms12042572.
 140. Abate A.R. et al. Impact of inlet channel geometry on microfluidic drop formation. *Physical Review E*, 2009, vol. 80,

- no. 2, pp. 026310.
doi: 10.1103/PhysRevE.80.026310.
141. Guo Z.X. et al. Valve-based microfluidic droplet mixer and mercury (II) ion detection. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2011, Vol. 172, no. 2, pp. 546–551. doi: 10.1016/j.sna.2011.09.019.
 142. Vladislavljević G.T., Kobayashi I., Nakajima M. Generation of highly uniform droplets using asymmetric microchannels fabricated on a single crystal silicon plate: effect of emulsifier and oil types. *Powder Technology*, 2008, vol. 183, no. 1, pp. 37–45. doi: 10.1016/j.powtec.2007.11.023.
 143. Kobayashi I. et al. Microscopic observation of emulsion droplet formation from a polycarbonate membrane. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2002, vol. 207, no. 1, pp. 185–196. doi: 10.1016/S0927-7757(02)00093-6.
 144. Kobayashi I. et al. CFD analysis of microchannel emulsification: Droplet generation process and size effect of asymmetric straight flow-through microchannels. *Chemical Engineering Science*, 2011, vol. 66, no. 22, pp. 5556–5565. doi: 10.1016/j.ces.2011.07.061.
 145. Kojima T. et al. Emulsion culture: A miniaturized library screening system based on micro-droplets in an emulsified medium. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2011, vol. 112, no. 3, pp. 299–303. doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.05.017.
 146. Utada A.S. et al. Dripping to jetting transitions in coflowing liquid streams. *Physical Review Letters*, 2007, vol. 99, no. 9, pp. 094502. doi: 10.1103/PhysRevLett.99.094502.
 147. Ren Y., Liu Z., Shum H.C. Breakup dynamics and dripping-to-jetting transition in a Newtonian/shear-thinning multiphase microsystem. *Lab on a Chip*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 121–134. doi: 10.1039/C4LC00798K.
 148. Jiang K. et al. Microfluidic generation of uniform water droplets using gas as the continuous phase. *Journal of colloid and interface science*, 2015, vol. 448, pp. 275–279. doi: 10.1016/j.jcis.2015.02.023.
 149. Hsiung S.K., Chen C.T., Lee G.B. Micro-droplet formation utilizing microfluidic flow focusing and controllable moving-wall chopping techniques. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2006, vol. 16, no. 11, pp. 2403–2410. doi: 10.1088/0960-1317/16/11/022.
 150. Martín-Banderas L. et al. Flow focusing: a versatile technology to produce size-controlled and specific-morphology microparticles. *Small*, 2005, vol. 1, no. 7, pp. 688–692. doi: 10.1002/sml.200500087.
 151. Leman M. et al. Droplet-based microfluidics at the femtolitre scale. *Lab on a Chip*, 2015, vol. 15, no. 3, pp. 753–765. doi: 10.1039/C4LC01122H.
 152. Kim H. et al. Controlled production of emulsion drops using an electric field in a flow-focusing microfluidic device. *Applied Physics Letters*, 2007, vol. 91, no. 13, pp. 133106. doi: 10.1063/1.2790785.
 153. Xiong S. et al. Droplet generation via a single bubble transformation in a nanofluidic channel. *Lab on a Chip*, 2015, vol. 15, no. 6, pp. 1451–1457. doi: 10.1039/C4LC01184H.
 154. Park S.Y. et al. High-speed droplet generation on demand driven by pulse laser-induced cavitation. *Lab on a Chip*, 2011, vol. 11, no. 6, pp. 1010–1012. doi: 10.1039/c0lc00555j.
 155. Lin X. et al. A microfluidic chip capable of switching W/O droplets to vertical laminar flow for electrochemical detection of droplet contents. *Analytica Chimica Acta*, 2014, vol. 828, pp. 70–79. doi: 10.1016/j.aca.2014.04.023.
 156. Isgor P.K. et al. Microfluidic droplet content detection using integrated capacitive sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, vol. 210, pp. 669–675. doi: 10.1016/j.snb.2015.01.018.
 157. Stone H.A., Stroock A.D., Ajdari A. Engineering flows in small devices: microfluidics toward a lab-on-a-chip. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 2004, vol. 36, pp. 381–411. doi: 10.1146/annurev.fluid.36.050802.122124.
 158. Choi J. W. et al. Integrated pneumatic micro-pumps for high-throughput droplet-based microfluidics. *RSC Advances*, 2014, vol. 4, no. 39, pp. 20341–20345. doi: 10.1039/c4ra02033b.
 159. Chen J. et al. Assembly-line manipulation of droplets in microfluidic platform for fluorescence encoding and simultaneous multiplexed DNA detection. *Talanta*, 2015, vol. 134, pp. 271–277. doi: 10.1016/j.talanta.2014.11.027.
 160. Cramer C., Fischer P., Windhab E.J. Drop formation in a co-flowing ambient fluid. *Chemical Engineering Science*, 2004, vol. 59, no. 15, pp. 3045–3058. doi: 10.1016/j.ces.2004.04.006.
 161. Xiong R., Bai M., Chung J.N. Formation of bubbles in a simple co-flowing micro-channel. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2007, vol. 17, no. 5, pp. 1002–1011. doi: 10.1088/0960-1317/17/5/021.
 162. Salmon J.B., Ajdari A. Transverse transport of solutes between co-flowing pressure-driven streams for microfluidic studies of diffusion/reaction processes. *Journal of applied physics*, 2007, vol. 101, no. 7, pp. 074902. doi: 10.1063/1.2714773.
 163. Nunes J.K. et al. Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fibre synthesis. *Journal of Physics D: Applied physics*, 2013, vol. 46, no. 11, pp. 114002. doi: 10.1088/0022-3727/46/11/114002.
 164. Ma S. et al. On the flow topology inside droplets moving in rectangular microchannels. *Lab on a Chip*, 2014, vol. 14, no. 18, pp. 3611–3620. doi: 10.1039/C4LC00671B.
 165. Zhu X. et al. Continuous monitoring of bisulfide variation in microdialysis effluents by on-line droplet-based microfluidic fluorescent sensor. *Biosensors and Bioelectronics*, 2014, vol. 55, pp. 438–445. doi: 10.1016/j.bios.2013.12.056.
 166. Abkarian M., Stone H.A. Microfluidic flow focusing: Drop size and scaling in pressure versus flow-rate-driven pumping. *Electrophoresis*, 2005, vol. 26, pp. 3716–3724. doi: 10.1002/elps.200500173.
 167. Garstecki P. et al. Formation of monodisperse bubbles in a microfluidic flow-focusing device. *Applied Physics Letters*, 2004, vol. 85, no. 13, pp. 2649–2651. doi: 10.1063/1.1796526.
 168. Lee W., Walker L.M., Anna S.L. Role of geometry and fluid properties in droplet and thread formation processes in planar flow focusing. *Physics of Fluids*, 2009, vol. 21,

no. 3, pp. 032103. doi: 10.1063/1.3081407.

169. Sullivan M.T., Stone H.A. The role of feedback in microfluidic flow-focusing devices. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2008, vol. 366, no. 1873, pp. 2131–2143.

Contacts: *Evstrapov Anatoliy Aleksandrovich*,
an_evs@mail.ru

Article received in edition: 15.06.2015