


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

на правах рукописи



Чапек Сергей Валентинович

**УСКОРЕННЫЙ СИНТЕЗ И *IN SITU* СПЕКТРАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
НОВЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ В МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВАХ,
ПОЛУЧЕННЫХ АДДИТИВНЫМ МЕТОДОМ ПРОИЗВОДСТВА**

Специальность 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы
(физико-математические науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Ростов-на-Дону – 2025

Работа выполнена в Международном исследовательском институте интеллектуальных материалов федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет».

Научный руководитель:

Гуда Александр Александрович

доктор физико-математических наук, доцент, заместитель директора, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет».

Официальные оппоненты:

Томилин Феликс Николаевич,

доктор физико-математических наук (специальность: 1.3.8. Физика конденсированного состояния), старший научный сотрудник, лаборатория физики магнитных явлений Института физики им. Л. В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук (ИФ СО РАН) – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН) (г. Красноярск);

Турищев Сергей Юрьевич,

доктор физико-математических наук, (специальность: 01.04.10 - физика полупроводников), доцент, заведующий Кафедрой общей физики Физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Воронежский государственный университет" (г. Воронеж).

Защита диссертации состоится **«09» сентября 2025 г. в 16:30** на заседании диссертационного совета **ЮФУ801.01.04** по физико-математическим наукам (*специальность 2.6.6 Нанотехнологии и наноматериалы*) при Южном федеральном университете в здании Центра Научоемкого Приборостроения ЮФУ по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 26Б.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке ЮФУ имени Ю. А. Жданова по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 21Ж и на сайте: <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1345464/>

Автореферат разослан

« _____ » _____ 2025 года

Отзывы на автореферат (с указанием даты, а также **полных** фамилии, имени, отчества, ученой степени со специальностью, звания, организации, подразделения, должности, адреса, телефона, e-mail) с заверенной подписью рецензента и печатью учреждения просим направлять в **2 экз.** учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ801.01.04 при ЮФУ по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Сладкова, 178/24, МИИ ИМ ЮФУ, а также в формате .pdf – на e-mail: lguda@sfedu.ru.

Учёный секретарь
диссертационного совета
ЮФУ801.01.04, к. ф.-м. н.



Гуда Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Сложность масштабирования химических технологий, то есть переход от лабораторного синтеза материалов в малых объемах к широкомасштабному химическому производству, является одной из основных причин того, что между этими двумя фазами проходит зачастую 5-10 лет. Проблемы на этом этапе возникают из-за невозможности обеспечения условий реакций, идентичных лабораторным, возрастающая себестоимость, изменения в кинетике и термодинамике реакций при увеличении объёма, трудности в обеспечении равномерности смешения реагентов и контроля температуры. Однако, в сложных условиях настоящего времени (в условиях санкционного давления, разрывающего стратегически важные технологические цепочки в высокотехнологичном производстве в России) столь длительные сроки решения задач производства новых материалов недопустимы даже для обеспечения технологической независимости, не говоря уже об амбициозных задачах достижения технологического лидерства по ряду приоритетных для России направлений. Выполнение настоящей работы направлено на создание условий для разработки и внедрения отечественных технологий в сфере новых материалов и химии в рамках Национального проекта технологического лидерства «Новые материалы и химия». Научно значимый результат будет достигнут в первую очередь за счет внедрения развиваемой отечественной технологии ускоренной и ресурсоэффективной разработки новых материалов с использованием микрофлюидных процессов, который позволит осуществить его бесшовный трансфер в микротоннажное производство.

Степень разработанности темы исследования. Тема диссертации находится на стыке перспективных направлений – микрофлюидики, аддитивных технологий и функциональных наноматериалов, что делает её актуальной. Однако комбинированное использование данных технологий в настоящее время изучено мало. В литературе мало внимания уделяется аттестации параметров микрофлюидных устройств (МФУ), изготовленных методом аддитивного производства (АП),

однако точные геометрические размеры каналов и неоднородности их поверхности играют важную роль в процессах смешивания и массопереноса в потоках жидкости. Недостаточно развито направление *in situ* диагностики химических реакций в МФУ, особенно рентгеновскими методами, что связано с необходимостью применения высокоинтенсивных сфокусированных пучков синхротронных источников. Наконец, особый интерес представляет собой понимание фундаментальных взаимосвязей между параметрами химической реакции и физическими свойствами получаемых материалов. Эту информацию можно получить только на основе комплексного исследования морфологии и свойств синтезированных объектов в сочетании с их *in situ* диагностикой на разных стадиях реакции.

Таким образом, в данной диссертационной работе рассматривается **актуальная проблема** физического материаловедения – одновременный контроль физико-химических условий реакционной смеси на малых пространственных масштабах (менее 0.1 мм) с высоким временным разрешением (лучше 0.1 с), а также измерение структурных параметров синтезируемого вещества на разных стадиях реакции. **Объектом исследования** является методика прецизионного контроля физико-химических параметров реакций синтеза в МФУ и *in situ* диагностики материалов на разных стадиях химической реакции. **Предметами исследования** являются компоненты микрофлюидных систем, полученные аддитивным способом производства и адаптированные для проведения *in situ* диагностики, морфология и размеры наночастиц (НЧ) металлов, получаемых в микрофлюидных условиях, кинетика протекания реакций синтеза, полученная на основе данных спектроскопии и рентгеновского рассеяния.

Диссертация соответствует паспорту специальности 2.6.6 «Нанотехнологии и наноматериалы» (п. 1. Методы получения наноматериалов, композитных структур, структур пониженной размерности, приборов и интегральных устройств на их основе; п. 2. Структурные, морфологические и механические свойства наноматериалов и композитных структур на их основе; п. 3. Атомно-молекулярное конструирование, самоорганизация, топологически-ориентированные,

биомиметические, биофункционализированные, энергособирающие и адаптивные (самоприспосабливающиеся) наноструктуры и наноматериалы; п. 11. Диагностика наноматериалов и наноструктур; п. 12. Методы исследования наноматериалов и композитных структур).

Цель работы: разработка новых методов ресурсоэффективного производства новых материалов и *in situ* диагностики химических реакций в проточном микрофлюидном режиме.

В соответствии с поставленными целями в работе решались следующие **задачи:**

1. Провести обзор современных методов синтеза наноматериалов в микрофлюидных системах;

2. Спроектировать МФУ с учетом требований к синтезу наноматериалов (геометрия каналов, смешивание реагентов, температурный контроль);

3. Изучить точность и разрешение 3D-печати технологией цифровой обработки светом (DLP, англ. Digital Light Processing) для создания микрофлюидных реакторов;

4. Подобрать реагенты и условия (температура, скорости потоков) для ускоренного синтеза целевых наноматериалов;

5. Разработать методику *in situ* диагностики в ультрафиолетово-видимой (УФ-видимой) области спектра в микрофлюидном реакторе;

6. Разработать методику *in situ* диагностики методом малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (SAXS, англ. Small-Angle X-ray Scattering) в микрофлюидном реакторе;

7. Исследовать кинетику реакций в микрофлюидной системе;

8. Провести *ex situ* характеризацию синтезированных объектов для определения физико-химических свойств.

Научная новизна. В работе разработан ряд 3D-печатных МФУ для *in situ* диагностики в области видимой и рентгеновской спектроскопии, впервые

приведены результаты диагностики НЧ серебра в ходе микрофлюидного синтеза методами УФ-видимой спектроскопии и SAXS, исследованы механические свойства материала МФУ в ходе старения, а также получены новые композитные материалы на основе НЧ серебра и кальцита.

Практическая значимость. Разработанные методы ускоренного синтеза в МФУ позволяют сократить время и ресурсы на получение новых функциональных наноматериалов, что важно для промышленного внедрения. Микрофлюидные технологии обеспечивают высокую воспроизводимость и контроль параметров синтеза, что критично для фармацевтики. Использование 3D-печати для создания МФУ снижает стоимость и увеличивает гибкость разработки, позволяя быстро адаптировать системы под новые задачи. Метод открывает возможности для создания персонализированных лабораторий-на-чипе для научных и промышленных применений. В целом данная диссертационная работа способствует переходу к цифровым и ресурсоэффективным технологиям в материаловедении, предлагая инструменты для быстрого прототипирования и коммерциализации наноматериалов.

Достоверность и надежность результатов. Проведённое исследование сочетает лабораторные эксперименты и работу на синхротронных источниках, что обеспечивает высокую точность и воспроизводимость данных. Надёжность результатов подтверждается следующими факторами: МФУ изготовлены методом АП (3D-печать), что гарантирует точность геометрии каналов и минимизирует погрешности, связанные с ручным изготовлением; ключевые эксперименты проводились на разных установках, в том числе класса мегасайнс комплиментарными методами, что подтверждает согласованность результатов (например, размер НЧ серебра оценивался методами SAXS и электронной микроскопии); сопоставление полученных данных с литературными источниками в рамках похожих классов объектов и реакций; результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах уровня Q1, Q2, что подтверждает их научную значимость и достоверность.

На защиту выносятся следующие основные результаты и положения:

1. Разработана модульная 3D-печатная микрофлюидная система и методика синтеза наночастиц серебра в сегментированном потоке под контролем *in situ* УФ-видимой спектроскопии и малоуглового рентгеновского рассеяния. Определена взаимосвязь между условиями синтеза и параметрами плазмонного резонанса синтезированных наночастиц. По данным SAXS получено бимодальное распределение наночастиц металла по размерам в растворе с размерами в диапазоне 3-7 нм и 17-30 нм.

2. Разработан способ спектрального контроля кинетики реакций органического и неорганического синтеза в 3D-печатных микрофлюидных реакторах с оптимальными геометриями для измерения спектров рентгеновского и УФ-видимого поглощения. При изучении восстановления ионов ацетата Pd(II) триэтиламинол дифференцированы процессы восстановления и осаждения металла в ходе движения реакционной смеси по каналу, при этом доля восстановленных атомов Pd(0) в растворе после завершения реакции составляла 0.56, а осаждённого палладия – 0.32 от общего начального количества металла при температуре 50 °С.

3. Разработана методика синтеза в капельном микрофлюидном режиме и *in situ* диагностики методом SAXS наночастиц CaCO₃ и композитного материала на основе CaCO₃/Ag. Наночастицы серебра формируются на поверхности ватерита, а средний размер частиц композитного материала, синтезированных в чипе, составляет 650 нм, тогда как метод объемного синтеза позволил получить частицы с минимальным размером 900 нм. Полученные образцы характеризуются наличием пор размером от 3 до 40 нм, что подтверждает их эффективность для загрузки лекарственных препаратов антибактериальной терапии.

Личный вклад автора. Все результаты, представленные в работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автором проведена постановка задач исследований и выбор методов их решения. Автор самостоятельно разработал технологическую цепочку для создания МФУ методом

3D-печати и проводил все экспериментальные работы по тестированию МФУ. Автор внёс определяющий вклад в эксперименты по созданию уникальных МФУ из фотополимерной смолы, отработку экспериментальных методов получения наноматериалов и *in situ* диагностики, эксперименты по интеграции оптического волокна в устройства синтеза и мониторинга. Автором работы были реализованы как функциональные прототипы МФУ для лабораторных исследований, так и для применения на источниках синхротронного излучения. Обсуждение результатов и их интерпретация проводились совместно с научным руководителем и соавторами публикаций.

Апробация результатов работы. Материалы, вошедшие в диссертационную работу, докладывались на всероссийских и международных конференциях и школах [А9-А13].

Публикации. В диссертацию включены результаты, опубликованные в 12 публикациях: 7 научных статей в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, одна глава в книге, 4 тезиса докладов в материалах международных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 145 страниц, включая 51 рисунок, 12 таблиц и список литературы из 102 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** содержится обоснование актуальности проводимых исследований и излагаются цели диссертационной работы. Отмечены новизна и практическая значимость работы, представлены сведения об апробации результатов работы и публикациях.

В **главе 1** рассмотрены современные методы синтеза наночастиц благородных металлов, их применение в катализе, медицине и фотонике, а также ключевые факторы, влияющие на их свойства. Особое внимание уделено сочетанию микрофлюидных технологий и машинного обучения (МО) для

оптимизации синтеза, что позволяет повысить точность контроля параметров и ускорить разработку новых материалов. Проанализированы преимущества 3D-печати микрофлюидных устройств, обеспечивающих гибкость и воспроизводимость процессов, а также методы *in situ* диагностики, такие как УФ-видимая спектроскопия и рентгеновское рассеяние. Показано, что интеграция микрофлюидики, МО и аддитивных технологий открывает новые перспективы для автоматизированного синтеза НЧ с заданными характеристиками, что способствует развитию функциональных наноматериалов.

В главе 2 рассмотрены современные методы аддитивного производства (3D-печати) микрофлюидных систем с акцентом на технологии DLP, обеспечивающие высокую точность и сложную геометрию устройств. Особое внимание уделено комбинации 3D-печати с методами *in situ* диагностики – УФ-видимой спектроскопией и методом малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (SAXS), которые позволяют в реальном времени анализировать размер, форму и оптические свойства синтезируемых наночастиц. Показано, что интеграция аддитивных технологий с современными аналитическими методами создаёт мощную платформу для разработки микрофлюидных систем нового поколения, что открывает перспективы для автоматизированного синтеза функциональных наноматериалов с заданными характеристиками.

Глава 3 посвящена комплексному исследованию микрофлюидных чипов, изготовленных методом DLP, с применением современных методов визуализации и анализа. Использование рентгеновской микро-КТ-томографии (микро-КТ) и растровой электронной микроскопии (РЭМ) позволило детально изучить морфологию каналов, выявить артефакты печати и оценить влияние технологических параметров на качество микроструктур. Установлено, что пространственное разрешение печати существенно влияет на шероховатость стенок, причем вертикальное направление (ось Z) характеризуется более высокой точностью по сравнению с горизонтальным (оси X и Y).

МФУ с размером поперечного сечения 124 мкм были изучены с помощью РЭМ. На рисунке 1 показаны различные структурные единицы исследуемого МФУ. Как показано на рисунке 1 (б), размер поперечного сечения прямого канала и области петли варьируются от 90 до 125 мкм соответственно. Результаты визуализации демонстрируют различную степень неоднородности поверхности боковых стенок канала по внешнему и внутреннему радиусам изгиба. Стрелками на рисунке 1 (б) обозначены выступы с размером, близким к заданному размеру пикселя 62.4 мкм в плоскости XY.

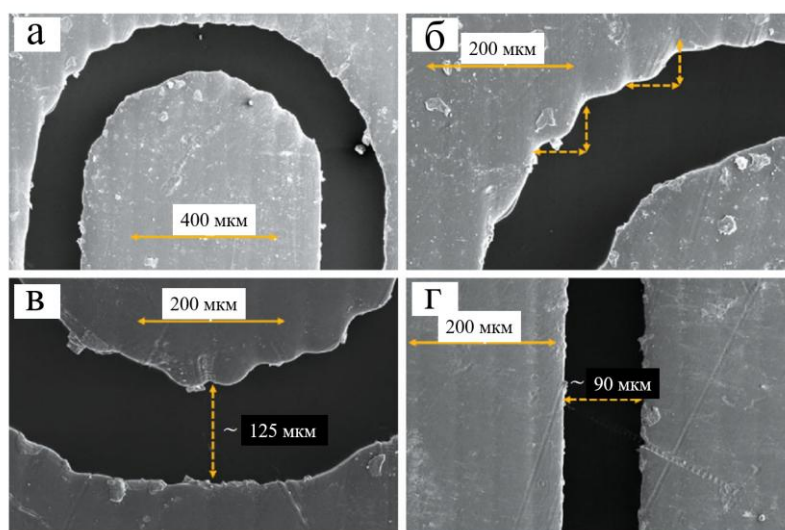


Рисунок 1 – РЭМ-изображения боковых стенок канала для МФУ топологии меандра: (а) петля канала, увеличение 400×; (б, в) петля канала, увеличение 800×; (г) прямой участок канала

Более и менее выраженные неоднородности на изгибах канала могут быть связаны с неравномерной промывкой (удалением остатков жидкой смолы из полости канала) и неравномерным затвердеванием смолы. Этот эффект отчетливо наблюдается при визуализации входного порта круглого МФУ: боковая стенка с правой стороны отверстия кажется более плоской.

Для более детального изучения точности производства изделий методом DLP произведена съемка микро-КТ для оценки качества изготовления сложных трёхмерных деталей скаффолдов – трёхмерных пористых или волокнистых матриц, обеспечивающих механический каркас для клеток. Подход основан на сопоставлении и сравнении пространственного изображения для печати с реальной

геометрией изделия, полученной после аддитивного производства с помощью сканирования микро-КТ. С использованием подхода были протестированы шесть скаффолдов из фотополимерной смолы с различной толщиной стенок (0.5, 0.7, 0.9, 1.1, 1.3, 1.5 мм). Микро-КТ-сканирование проводилось с использованием устройства Xradia Versa 520 (Carl Zeiss X-ray Microscopy, Inc., Плезантон, США). Параметры микро-КТ-сканирования для всех образцов были следующими: напряжение рентгеновской трубки 30 кВ, мощность 1.5 В, размер пикселя 28.8 мкм, вращение образца на 360°, кадров на изображение 1, время экспозиции на каждом кадре 1 с. Фильтр рентгеновской трубки (воздух) не использовался. В процессе сканирования было получено 1601 проекций каждого образца. Сопоставление пространственного изображения, импортированного из файлов .STL, с реальной геометрией скаффолда, полученной с помощью микро-КТ, с последующим сравнением значений толщины их стенок проводилось с помощью программного обеспечения VGSTUDIO Max 3.5 (Volume Graphics, Гейдельберг, Германия). Для определения поверхности скаффолда использовался инструмент «Определение поверхности», алгоритм Advanced (classic), начальный счетчик находился по гистограмме. В качестве примера на рисунке 2 (слева) показан 3D-рендеринг скаффолда с толщиной стенки 0.9 мм и его STL-модель.

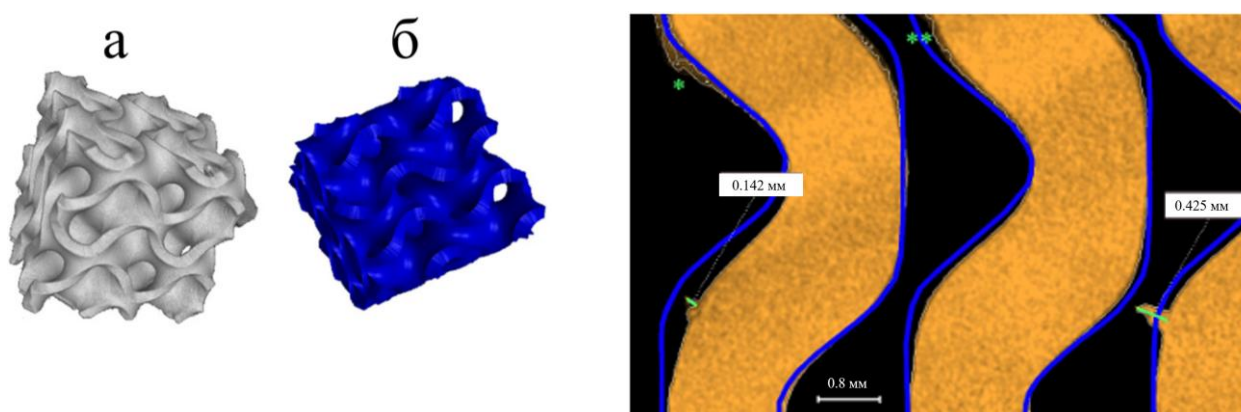


Рисунок 2 – 3D-рендеринг каркаса (слева) с толщиной стенки 0.9 мм (а) и его STL-модель (б) и артефакты скаффолда (справа) с толщиной стенки 1.3 мм; сплошная синяя линия – границы согласно модели STL, белая линия – определенная поверхность сканированного скаффолда

Таблица 1 – Отклонения толщины реальной геометрии от модели STL для скаффолдов с толщиной стенки 1.1, 1.3 и 1.5 мм

Толщина стенки 1.1 мм		Толщина стенки 1.3 мм		Толщина стенки 1.5 мм	
Грань куба 1	6.36 %	Грань куба 1	11.28 %	Грань куба 1	0.14 %
Грань куба 2	6.25 %	Грань куба 2	0.3 %	Грань куба 2	4.43 %
Грань куба 3	10.71 %	Грань куба 3	11.03 %	Грань куба 3	2.86 %
Грань куба 4	10.22 %	Грань куба 4	7.31 %	Грань куба 4	1.44 %
Грань куба 5	9.38 %	Грань куба 5	12.11 %	Грань куба 5	10.47 %
Грань куба 6	10.05 %	Грань куба 6	5.88 %	Грань куба 6	11.32 %
Центр куба	8.51 %	Центр куба	11.05 %	Центр куба	2.67 %
Среднее	8.78 %	Среднее	8.42 %	Среднее	4.76 %

Для скаффолда с толщиной стенки 1.5 мм (рисунок 2 (справа)) был обнаружен парный артефакт в виде шишек (с острыми краями) до 0.43 мм. Было обнаружено незначительное увеличение толщины на некоторых участках (таблица 1, рисунок 2, грань куба 4, центр куба), волнистость поверхности и один артефакт внутренней структуры диаметром 0.09 мм.

Измерения отклонений толщины реальной геометрии от моделей STL для каждого исследованного образца приведены в таблице 1. Анализ результатов показывает, что отклонения толщины реальной геометрии от модели STL для скаффолдов уменьшаются с увеличением толщины стенки: с 20.02% для толщины стенки 0.5 мм до 4.76% для толщины стенки 1.5 мм. Это явление предположительно может быть вызвано усадкой материала фотополимерной смолы. Более того, образец с толщиной стенки 0.5 мм продемонстрировал наибольшее количество и разнообразие артефактов внутренней структуры. Следует особо отметить трещины, поскольку кончики трещин могут служить местами концентрации напряжений, поэтому такие области подвержены разрушению.

Для точной настройки свойств материала требуется множество проб и ошибок в процессе синтеза. Металлические НЧ после образования проходят несколько этапов восстановления, кластеризации, агрегации и роста. Таким образом, конечные свойства коллоидного раствора зависят от концентрации реагентов, внешней температуры, протокола синтеза и квалификации

исследователя, определяющей воспроизводимость и качество. Автоматизированные проточные системы преодолевают трудности, присущие традиционным периодическим методам. Микрофлюидные системы представляют собой хорошую альтернативу для сбора данных с высокой производительностью. Последние достижения в области 3D-печати сделали сложные топологии в МФУ более дешёвыми и легко настраиваемыми. Однако каналы отверждённой фотополимерной смолы притягивают ионы металлов при синтезе и создают центры кристаллизации. В работе представлена 3D-печатная система для синтеза НЧ благородных металлов в слитках. Чередующиеся потоки масляной и водной реакционных смесей предотвращают осаждение металла на стенках каналов. Удлиненные капли удобны для оптической и рентгеновской диагностики с использованием традиционных методов. В данной работе демонстрируется система, использующая синтез НЧ Ag для настройки частоты плазмонного резонанса с помощью машинного обучения (МО).

В качестве компонентов реакционной смеси использовались водные растворы нитрата серебра AgNO_3 , тринатрийцитрата (Na_3Cit) $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ и L-аскорбиновой кислоты (АК) $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$, приготовленные из коммерческих порошков (Sigma Aldrich) в концентрациях 2 мМ, 6 мМ и 12 мМ соответственно, которые подавались на входы 1-3 генератора порций. Система шприцевых насосов, осуществляющая дозирование компонентов реакционной смеси, управлялась с ПК. Алгоритм управления подразделял пространство параметров реакции на набор экспериментальных точек в соответствии с усовершенствованным методом распределенной выборки гиперкуба (IHS), который является передовой методикой выборки, позволяющей получать хорошо распределенные наборы выборок с равномерным и полным покрытием многомерного пространства параметров с использованием относительно небольшого количества выборок. Затем алгоритм управления осуществлял автоматический переход между этими точками и собирал данные спектроскопии в соответствии с заданной программой.

Разработанная система включает в себя комбинацию МФУ, состоящую из МФУ-генератора пузырьков, МФУ-разделителя пузырьков, линии задержки и проточного МФУ для выбранного метода определения характеристик (рисунок 3). На рисунке 4 (слева) показано несколько спектров, полученных при различных соотношениях потоков реагентов и при разных температурах реакции.

На спектрах отчетливо видны различия в положении и интенсивности пиков плазмонного резонанса, указывающие на различия в распределении по размерам и концентрации НЧ серебра, полученных в ходе синтеза. В то же время пики плазмонного резонанса в случае синтеза при более высокой температуре имеют в целом меньшую ширину, что указывает на более узкое распределение НЧ по размерам и меньшую полидисперсность.

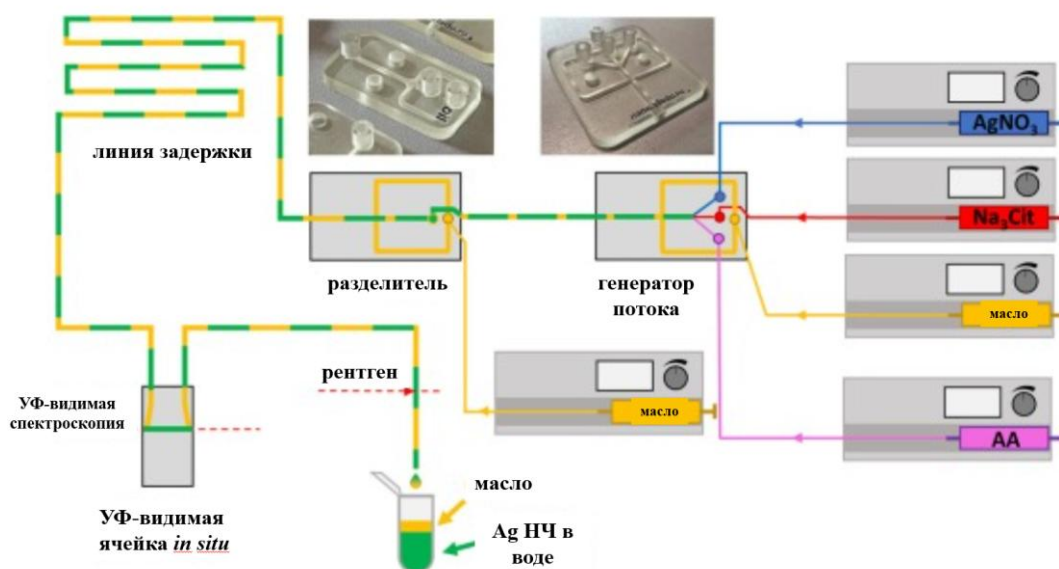


Рисунок 3 – Экспериментальная установка, состоящая из набора шприцевых насосов, чипа генератора сегментированного потока, чипа-разделителя, линии задержки, УФ-видимой камеры *in situ* и пробоотборника

Интенсивность плазмонного резонанса зависит от концентрации образующихся НЧ Ag в растворе и дисперсии их размеров. Первая пропорциональна потоку предшественника Ag. Аскорбиновая кислота необходима для восстановления ионов Ag, и на рисунке 4 (справа) наблюдается оптимальная область в центре карты, где интенсивность достигает максимума.

При более низких значениях аскорбиновой кислоты интенсивность уменьшается из-за присутствия невосстановленных ионов. В то время как при более высоких значениях потока аскорбиновой кислоты полученные частицы могут осаждаться и, по-видимому, иметь большую полидисперсность. Известно, что процесс образования НЧ благородных металлов сильно зависит от значения pH реакционной смеси. Общая кислотность реакционной смеси и быстрое введение избыточного количества аскорбиновой кислоты усиливают агрегацию мелких НЧ. Этот процесс еще больше усугубляется относительно большим объемом микрореакторов-капель и их медленным движением, что также способствует росту более крупных НЧ Ag. Низкий уровень pH также приводит к дисбалансу между процессами зародышеобразования и роста, что затрудняет получение стабильных сферических монодисперсных НЧ.

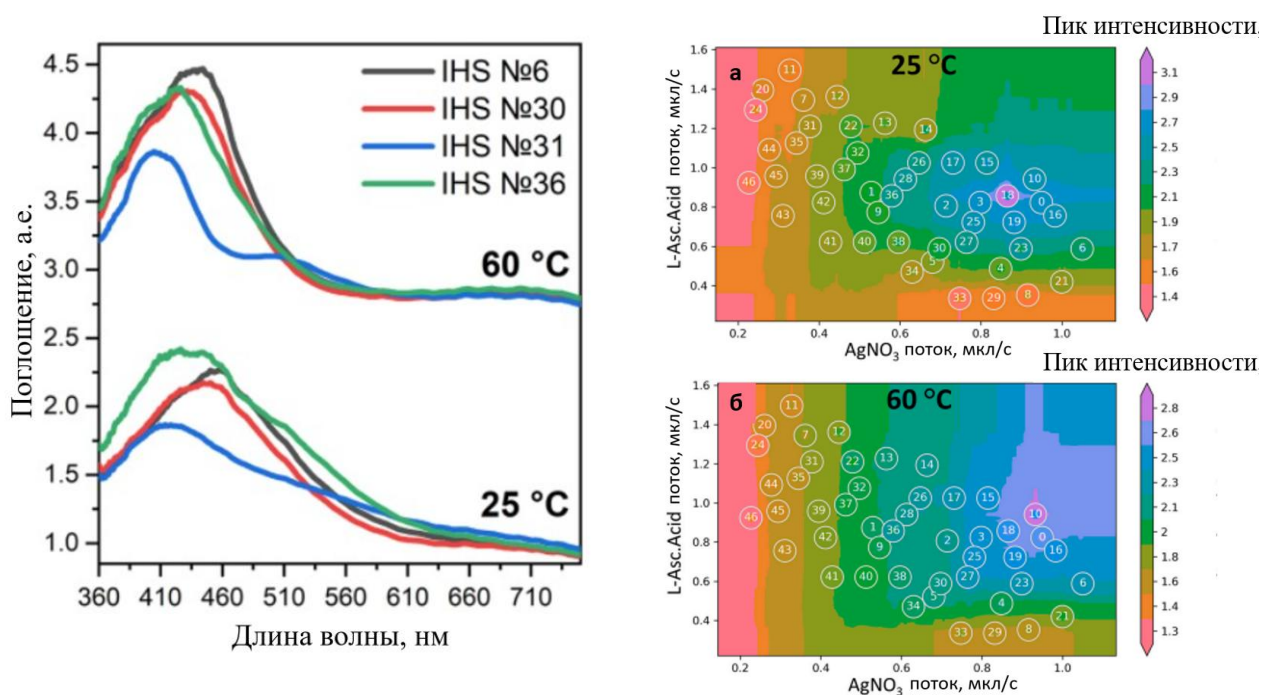


Рисунок 4 – Характерные спектры поглощения в УФ-видимой области, полученные для различных комбинаций потоков реагентов в случае синтеза, проведенного при 25 °C и 60 °C (слева) и интенсивность пика LSPR в спектрах УФ-видимой области спектра наночастиц серебра (справа) в зависимости от скоростей потока AgNO₃ и l-аскорбиновой кислоты для синтеза при 25 °C (а) и 60 °C (б); каждая белая точка является результатом отдельного синтеза. Цвет фона карты представляет собой результаты прогнозирования алгоритма МО, обученного на экспериментальных точках данных

Распределение размеров полученных НЧ было дополнительно проверено с помощью подхода IHS и данных SAXS для изучения влияния различных скоростей потока реагентов на рост Ag НЧ и результирующие концентрации фаз. Картины SAXS получали непрерывно при течении жидкости в трубке. Затем среди всех измеренных картин были выбраны кривые рассеяния, полученные от капель водной фазы, содержащих Ag НЧ (красные кривые на рисунке 5), нормализованы по току накопительного кольца, усреднены и вычтен фон.

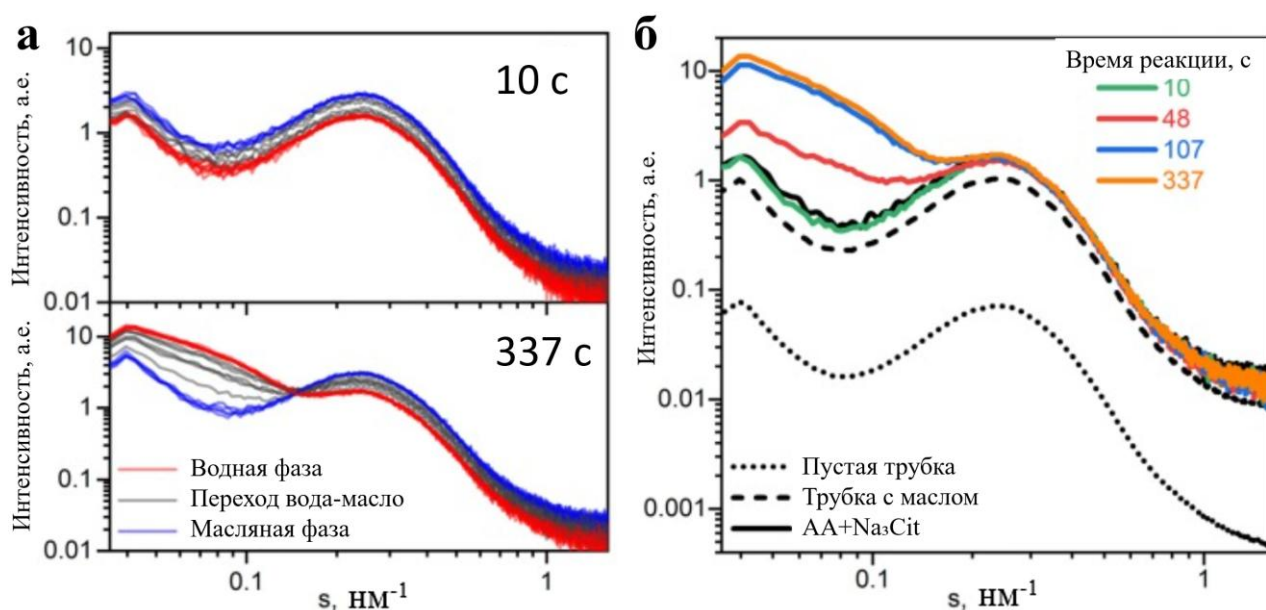


Рисунок 5 – (а) Кривые SAXS, измеренные от переменного потока воды в масле с временем сбора данных 1 с в течение 1 мин. Время потока от МФУ генератора до точки сбора данных 10 и 337 с (указано на панели графика) соответствует длине линии задержки 8 и 278 см соответственно. (б) Усредненные кривые SAXS от капель с Ag НЧ, измеренные с различной длиной линии задержки реакции

Результаты SAXS подтвердили ранее полученные данные: низкие концентрации AgNO_3 со сбалансированными концентрациями восстанавливающих и стабилизирующих агентов приводят к формированию маленьких НЧ; комбинация потоков, близких к стехиометрическим, или с небольшим избытком аскорбиновой кислоты – к формированию больших НЧ.

Таблица 2 – Комбинации потоков реагентов, сгенерированные алгоритмом IHS, а также средние радиусы, полидисперсности и объемные доли НЧ серебра (Ag НЧ), полученные из данных SAXS

№	Скорость потока, мл/ч			Средний радиус НЧ, нм (полидисперсность, нм)		Объемная доля, %	
	AgNO ₃	Na ₃ Cit	AA	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 1	Фаза 2
IHS1	2.5	2.5	2.5	25.1 (9.4)	5.9(0.5)	70	30
IHS2	2.7	1.7	3.1	19.6 (5.0)	6.0 (0.5)	92	8
IHS3	5.3	4.3	1.5	23.7(10.0)	4.1 (1.4)	88	12
IHS4	1.2	5.8	2	20.4 (5.7)	5.9(0.5)	91	6
IHS5	1.1	2.4	0.6	19.4 (6.6)	3.9(0.9)	88	12
IHS6	1.6	2.3	3.5	16.6 (4.2)	5.9(0.5)	80	20
IHS7	0.9	0.9	4.3	17.8 (5.1)	5.8 (0.5)	94	9
IHS8	0.8	0.8	5.8	30.0 (6.3)	5.7 (0.5)	87	13
IHS9	1.5	1.3	5.2	26.1 (10.0)	6.3 (0.8)	90	10
IHS10	2.1	1.2	4.1	23.6 (7.2)	5.7 (0.5)	70	32
IHS11	2.8	3.8	3.5	25.4 (7.8)	5.7 (0.5)	92	16
IHS12	3	2	0.7	20.2 (7.0)	3.2 (1.1)	88	28
IHS13	2.9	2.6	2.6	21.4 (6.5)	5.7 (0.5)	91	41
IHS14	3.5	2.7	1.4	17.9 (8.0)	3.4 (0.5)	88	30
IHS15	4.3	2.5	0.5	21.7 (10.0)	3.7 (1.2)	80	8

В главе 4 описан процесс оптимизации условий синтеза 8,13-дизамещённых производных берберина в микрофлюидном реакторе с пассивным жемчужным смесителем и диагностическими портами для подключения оптоволокон. Прозрачная поверхность чипа позволяла наблюдать за кинетикой реакции по резким изменениям цвета, а количественный анализ проводился на основе УФ-видимых спектров, измеренных на разных расстояниях от точки смешивания (рисунок 6).

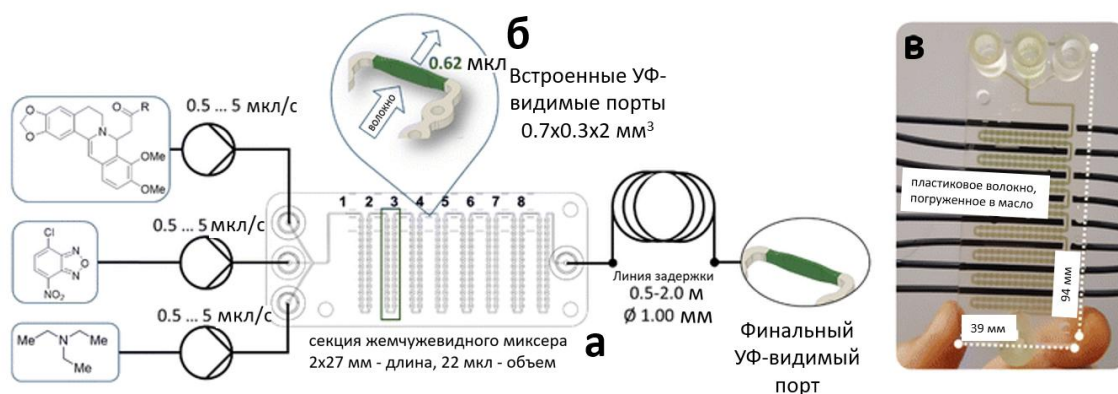


Рисунок 6 – Схема реакционной установки. (а) Схема 3D-печатной микросхемы – перламутрового смесителя размером $94 \times 39 \times 4,5$ мм со встроенными портами с поперечным сечением $0,7 \times 2$ мм² и оптическим проходом 0,2 мм для УФ-видимого контроля. (б) Схема УФ-видимой проточной ячейки, встроенной в перламутровый смеситель. Высота окна для пропускания света составляет 850 мкм, а оптический путь — 200 мкм. (в) Фотография МФУ с установленными оптическими волокнами внутри портов 1–8

Оптимальной характеристикой для обнаружения продукта является поглощение при 720 нм, так как сами реагенты почти прозрачны в диапазоне 550–850 нм (рисунок 7 (а)). Оптимальная ширина канала 200 мкм была выбрана в точке регистрации спектра в канале с 3D-печатью, что позволило регистрировать сигналы как от реагентов, так и от продуктов для ряда исследуемых соединений в диапазоне значений оптической плотности $A = 0,5 \dots 1,5$.

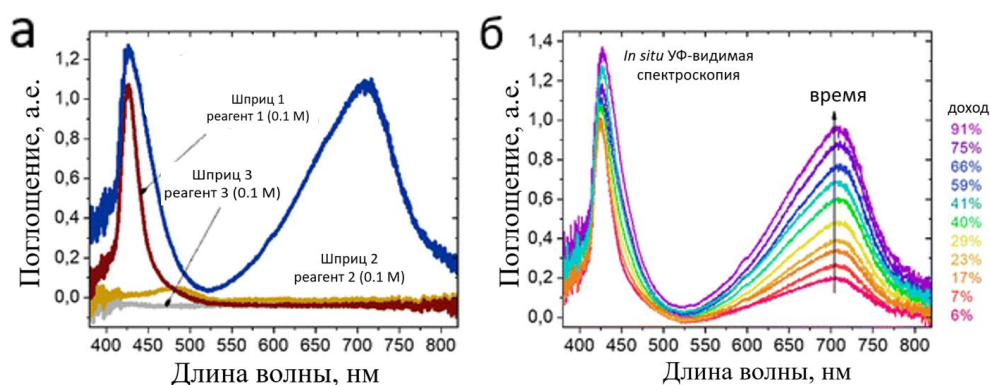


Рисунок 7 – УФ-видимый мониторинг процесса синтеза производного 5а. (а) Спектры чистых растворов реагентов и продукта 5а. (б) Изменения оптического поглощения во время синтеза, измеренные в МФУ с различными временными задержками после момента смешивания реагентов

Использование микрофлюидных систем позволило получить ранее недоступные продукты реакции и проводить онлайн-мониторинг реакции. Полученные хинон-иминовые соединения имели яркую окраску и сильное поглощение в видимой области спектра, что потребовало использования короткого оптического пути длиной 0.2 мм, встроенного непосредственно в МФУ. Реакция начинается сразу после контакта реагентов с линейным увеличением концентрации продукта в течение первых секунд реакции и впоследствии следует экспоненциальной асимптоте. Было обнаружено, что добавление триэтиламина, которое было необходимо при периодическом синтезе, не оказывало существенного влияния на скорость реакции, то есть его роль заключается в стабилизации продукта реакции во время экстракции. Время, необходимое для полного превращения реагентов, составляло порядка 10 минут.

Эффективный подход для высококачественных измерений методом рентгеновской абсорбционной спектроскопии (XAS, англ. X-ray Absorption Spectroscopy) предложен и проиллюстрирован на примере мониторинга зародышеобразования наночастиц палладия из ацетата Pd(II). Идея рентгеновского пучка, проходящего через микрофлюидный канал, позволила значительно улучшить качество данных для мониторинга *in situ* ранних стадий формирования наночастиц палладия (рисунок 8). Временная эволюция фракций Pd(II) и Pd(0) сопровождалась сбором спектров в семи последовательных каналах, каждый из которых представлял определенную стадию в процессе формирования наночастиц палладия, и количественно определялась с помощью линейного комбинированного анализа справочных спектров фольги Pd и ацетата Pd. В главе проиллюстрирована XAS в микрофлюидике для химических систем и может быть использована для получения структурной информации в условиях реакции в присутствии 4d-металлов.

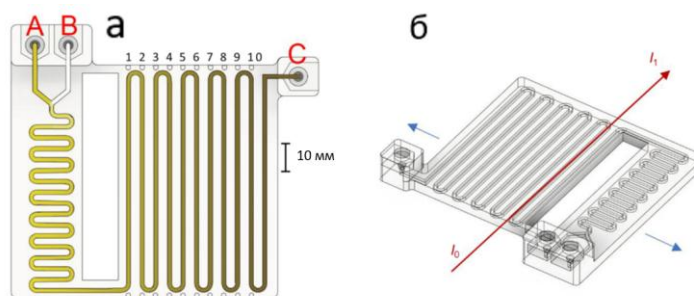


Рисунок 8 – (а) Вид сверху на микрочип и (б) изометрическая проекция с направлением пучка в канале № 2 (красная стрелка), обнаруженным ионизационными камерами до (I_0) и после (I_1) чипа, а также направлением движения чипа во время измерения (синие стрелки)

Оптимизированная длина микроканалов позволила получить высококачественные данные в областях ближней к краю структуры поглощения рентгеновских лучей (XANES, англ. X-ray Absorption Near Edge Structure) и протяженной тонкой структуры расширенного поглощения рентгеновских лучей (EXAFS, англ. Extended X-ray Absorption Fine Structure) (рисунок 9).

Предложенная методология позволила получить *in situ* данные XAS высокого качества для низкоконцентрированной системы во время формирования наночастиц палладия в растворе. В частности, был получен скачок края почти 0.5, что всего в два раза ниже оптимального, обычно получаемого для *ex situ* (твердых) образцов. Это позволило использовать данные EXAFS до $k \sim 12 \text{ \AA}^{-1}$ для спектров, собранных *in situ* с временем получения всего 10 мин на синхротронном источнике второго поколения. Для сравнения, в других *in situ* ячейках аналогичное качество данных сигнала в k -пространстве было достигнуто для гораздо более высококонцентрированных систем с использованием примерно на 5 порядков более высокого потока фотонов.

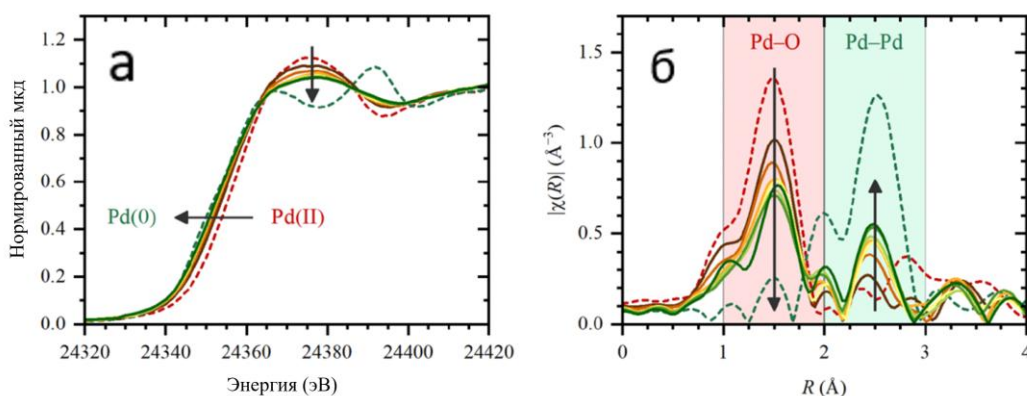


Рисунок 9 – Эволюция данных XANES (а) и FT-EXAFS (б), собранных *in situ* в разных каналах микрочипа (сплошные линии, от коричневого до зеленого).

Пунктирные красные и зеленые линии соответствуют эталонному ацетату палладия (II) и палладиевой фольге соответственно. Спектр FT-EXAFS фольги Pd в части (б) масштабирован на 0.5 для наглядности

Глава 5 посвящена исследованию функциональных характеристик синтезированных частиц, в частности их загрузочной способности по отношению к модельным лекарственным веществам и антибактериальной активности гибридных систем $\text{CaCO}_3@Ag$.

Был сконструирован микрофлюидный чип с тремя входами для формирования капель в касторовом масле (вход 1) из смеси двух реагентов (входы 2–3). Поперечное сечение канала составляло $200 \text{ мкм} \times 200 \text{ мкм}$ перед отверстием для фокусировки потока и $400 \text{ мкм} \times 200 \text{ мкм}$ в зоне реакции. Для контроля формы и размера капель использовалась камера для хранения капель.

Синтез с использованием МФУ (рисунок 10) позволил получить наноразмерные сферические и слегка вытянутые частицы карбоната кальция.

Частицы карбоната кальция, синтезированные в объёмных условиях путём добавления этиленгликоля в растворы солей, имеют типичную форму, почти сферическую, с развитой поверхностью. Полученные образцы были проанализированы с помощью метода SAXS. Невозможно отличить рассеяние от пор (которые имеют отрицательный контраст по отношению к средней плотности) от рассеяния от матричной (частичной) структуры (с положительным контрастом). В данном случае предполагается, что поры имеют более компактную форму и более высокий

контраст, поэтому мы предполагаем, что форма кривой интенсивности в основном обусловлена рассеянием от системы пор. РЭМ-изображения на рисунке 11 визуализируют карбонатные частицы, полученные в ходе микрофлюидного синтеза и синтеза в колбе большого объема с использованием этиленгликоля.

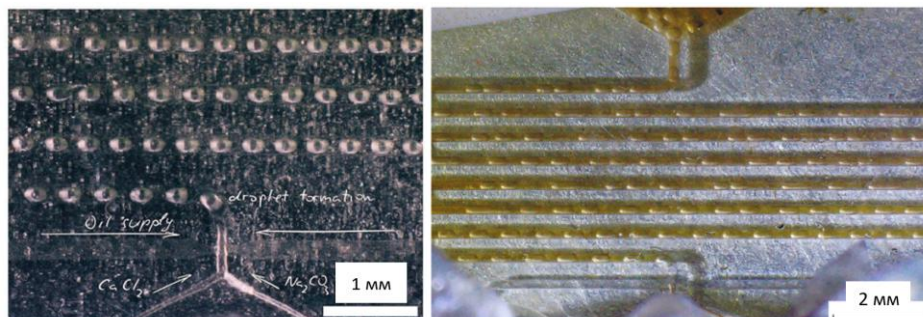


Рисунок 10 – Микрофотография плоскости МФУ во время образования капель раствора $\text{CaCl}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ в касторовом масле (слева) с добавлением 0.1 М AgNO_3 и избыточного количества NH_4OH , с последующей промывкой в 5% растворе глюкозы ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) (справа)

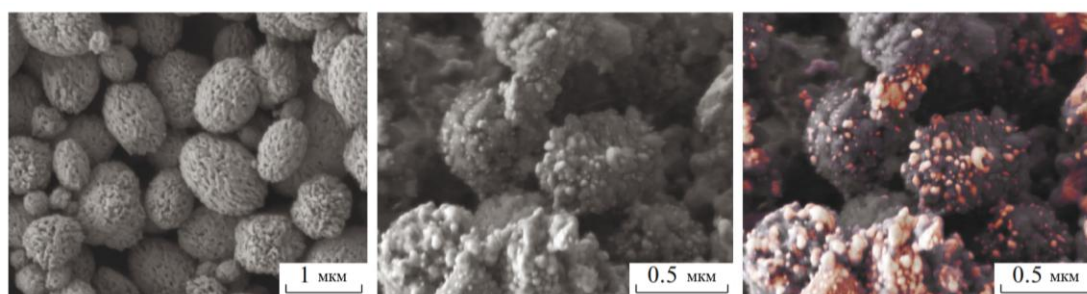


Рисунок 11 – РЭМ-изображения частиц CaCO_3 , синтезированных в объемной фазе с использованием этиленгликоля (слева), и гибридных частиц $\text{CaCO}_3@\text{Ag}$, синтезированных капельным методом с использованием МФУ в стандартном режиме (средняя панель) и в сочетании с режимом обратно рассеянных электронов (справа)

Данные РЭМ и ДРС показывают, что средний размер частиц, синтезированных в чипе, составляет ~ 650 нм, тогда как метод объемного синтеза позволил получить частицы с минимальным размером ~ 900 нм. Кроме того, РЭМ-изображения наглядно демонстрируют изменение морфологии частиц после восстановления серебра. Было проведено дополнительное РЭМ-исследование образца в режиме обратнорассеянных электронов, чтобы обнаружить наличие тяжелых элементов (в частности, серебра) на поверхности частиц карбоната

кальция. На рисунке 11 (справа) представлено объединенное РЭМ-изображение, где яркие области соответствуют областям, демонстрирующим контрастные характеристики в режиме обратно рассеянных электронов.

Анализ экспериментальных данных по оценке способности загрузки лекарств выявил значительные различия в загрузочной способности частиц ватерита, синтезированных в МФУ, и частиц, осаждённых в массе. Установлено, что загрузочная способность частиц, синтезированных в МФУ и в массе, составляет примерно 16 и 9 масс. % соответственно. Различия в загрузочной способности, вероятно, обусловлены более развитой поверхностью и повышенной пористостью в результате синтеза с использованием микрофлюидики. Бычий сывороточный альбумин (БСА) естественным образом склонен к димеризации, что увеличивает его гидродинамический размер, а иммобилизация БСА на ватерите, полученном с помощью микрофлюидики, обеспечивает его существование в основном в неповрежденной форме благодаря подходящему размеру пор. БСА, загруженный в частицы ватерита, полученные в результате объемного синтеза, вероятно, частично находится в нативной форме, а частично — в виде димеров, и это невозможно контролировать. Эти результаты подчёркивают преимущества использования МФУ для синтеза частиц, особенно при стремлении к более высокой производительности.

Выводы и основные результаты работы

В диссертационной работе представлены результаты как конструирования микрофлюидных устройств для синтеза функциональных материалов, так и исследования их физико-химических свойств в режиме *in situ*, а также потенциальных применений в биомедицине. Полученные результаты демонстрируют значительный потенциал микрофлюидных систем как инструмента для прецизионного управления процессами синтеза и анализа широким набором лабораторных и синхротронных методик, что открывает новые возможности в разработке материалов с заданными свойствами.

Количественное исследование трёхмерной структуры микрофлюидных чипов, изготовленных методом DLP, позволило установить ключевые закономерности влияния параметров 3D-печати на морфологию и функциональные характеристики устройств. Комбинация методов микро-КТ и РЭМ выявила зависимость шероховатости поверхности от пространственного разрешения печати, что особенно важно при проектировании сложных микрофлюидных систем с интегрированными активными элементами. Изучение механических свойств фотополимерных материалов показало существенное влияние старения на величину модуля Юнга и другие механические параметры, что необходимо учитывать при долгосрочной эксплуатации устройств. Разработанный подход, сочетающий экспериментальные данные с численным моделированием, обеспечивает надёжную основу для прогнозирования рабочих характеристик микрофлюидных систем.

В данной работе описана разработанная методика количественного анализа процесса восстановления ионов палладия в ходе синтеза наночастиц в микрофлюидном реакторе. Оптимальная конфигурация микрореактора позволила достичь значения скачка поглощения 0.5 на крае палладия и зарегистрировать осцилляции до $k = 12 \text{ \AA}^{-1}$ за время порядка 10 минут на синхротронном источнике второго поколения. В результате дифференцированы процессы восстановления и осаждения металла в ходе движения реакционной смеси по каналу, определена доля восстановленных атомов Pd(0) в растворе после завершения реакции равная 0.56, и доля осаждённого палладия на стенки микрореактора, равная 0.32 от общего начального количества металла. Модификация оптической длины каналов *in situ* диагностики позволила проводить исследование кинетики реакций также методом УФ-видимой спектроскопии без изменения топологии устройства. Этим способом была осуществлена диагностика кинетики процесса синтеза новых дизамещённых производных берберина.

Микрофлюидный синтез частиц карбоната кальция в метастабильной фазе ватерита позволил получить материалы с уникальными характеристиками,

включая контролируемый размер частиц, развитую поверхность и высокую нагрузочную способность. Низкая цитотоксичность этих частиц подтверждает их потенциал для применения в качестве носителей для доставки лекарств. Создание гибридных частиц $\text{CaCO}_3@Ag$ с выраженной антибактериальной активностью против *Escherichia coli* демонстрирует возможность разработки новых функциональных материалов для антимикробной терапии.

Полученные результаты имеют важное значение для дальнейшего развития микрофлюидных технологий. Перспективными направлениями являются оптимизация механических свойств 3D-печатных устройств, разработка новых гибридных материалов для комбинированной терапии и внедрение методов машинного обучения для анализа данных *in situ*. Результаты работы вносят существенный вклад в развитие современных методов синтеза и анализа функциональных материалов, создавая основу для их практического применения в биомедицине, катализе и материаловедении. Проведённые исследования открывают новые возможности для создания следующего поколения микрофлюидных систем с улучшенными характеристиками и расширенным функционалом.

Список основных авторских публикаций по теме диссертации

A1. Study of the Surface Morphology of Microfluidic-Chip Channels via X-Ray Tomography and Scanning Electron Microscopy / **S. V. Chapek**, I. A. Pankin, D. V. Khodakova, A. A. Guda, A. S. Goncharova, A. V. Soldatov // *Journal of Surface Investigation: X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques*. – 2023. – Vol. 17, №. 2. – P. 392-396. – DOI 10.1134/s1027451023020039. K2

A2. Aging behavior of fully 3D printed microfluidic devices / P. Shvets, V. Shapovalov, D. Azarov, A. Kolesnikov, P. Prokopovich, A. Popov, **S. Chapek**, A. Guda, M. Leshchinsky, A. Soldatov, A. Goikhman // *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. – 2024. – Vol. 134, №. 1-2. – P. 569-578. – DOI 10.1007/s00170-024-14149-8. K1.

A3. 3D-printed microfluidic system for the in-situ diagnostics and screening of nanoparticles synthesis parameters / V. V. Shapovalov, **S. V. Chapek**, A. A. Tereshchenko, A. N. Bulgakov, A. P. Bagliy, V. V. Volkov, P. V. Konarev, M. A. Soldatov, S. A. Soldatov, A. A. Guda, A. V. Soldatov // *Micro and Nano Engineering*. – 2023. – Vol. 20. – Art. No 100224. – DOI 10.1016/j.mne.2023.100224. K1

A4. High-Quality In Situ X-ray Absorption Spectroscopy Monitoring of the Palladium Nucleation inside the 3D Printed Microfluidic Chip / A. V. Dobrovolskaya, **S. V. Chapek**, O. A. Usoltsev, E. Naranov, D. N. Gorbunov, A. L. Trigub, A. L. Maximov, A. V. Soldatov, A. L. Bugaev // *Journal of Physical Chemistry C*. – 2023. – Vol. 127, №. 42. – P. 20727-20733. – DOI 10.1021/acs.jpcc.3c03266. K1

A5. Optimal synthesis conditions for NBF-modified 8,13-dihydroberberine derivatives / A. D. Zagrebaev, V. V. Butova, A. A. Guda, **S. V. Chapek**, O. N. Burov, S. V. Kurbatov, E. Yu. Vinyukova, M. E. Neganova, Yu. R. Aleksandrova, N. S. Nikolaeva, O. P. Demidov, A. V. Soldatov // *New Journal of Chemistry*. – 2024. – Vol. 48, №. 1. – P. 268-280. – DOI 10.1039/d3nj04562e. K1.

A6. Microfluidic-Assisted Synthesis of Hybrid Carbonate Calcium Microparticles Modified by Silver Nanoparticles / A. V. Ermakov, **S. V. Chapek**, E. V. Lengert, P. V. Konarev, V. V. Volkov, M. A. Soldatov, D. B. Trushina // *Crystallography Reports*. – 2024. – Vol. 69, №. 4. – P. 569-576. – DOI 10.1134/S1063774524600546. K2

A7. Microfluidically assisted synthesis of calcium carbonate submicron particles with improved loading properties / A. V. Ermakov, **S. V. Chapek**, E. V. Lengert, P. V. Konarev, V. V. Volkov, V. V. Artemov, M. A. Soldatov, D. B. Trushina // *Micromachines*. – 2024. – Vol. 15, №. 1. – Art. No 16. – DOI 10.3390/mi15010016. K1

A8. Manufacturing Quality Evaluation of Photopolymer Resin 3D-Printed Scaffolds Using Microtomography / E. V. Sadyrin, A. L. Nikolaev, **S. V. Chapek**, D. V. Nazarenko, S. M. Aizikovich, Yun-Che Wang // *Sixty Shades of Generalized Continua : Dedicated to the 60th Birthday of Prof. Victor A. Eremeyev* / Altenbach, H., Berezovski, A., dell'Isola, F., Porubov, A. (eds). – Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2023. – Ch. 38. – P. 619-630. – (Advanced Structured Materials, Vol. 170). – ISBN 978-3-031-26185-5. – DOI 10.1007/978-3-031-26186-2_38

A9. Microfluidic systems for the In Situ X -ray spectral diagnostics and screening of synthesis parameters / Guda A., Shapovalov V., **Chapek S.**, Bulgakov A., Soldatov A. V. // *Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials : II International Conference, October 23-27, 2023 Novosibirsk, Russia : [Book of Abstracts]*. – Novosibirsk : Boreskov institute of Catalysis SB RAS, 2023. – С. 56-57.

A10. Разработка системы ультразвуковой модуляции для микрофлюидной технологии ускоренного синтеза новых функциональных наноматериалов / А. Н. Рыбьянец, Н. А. Швецова, И. А. Швецов, **С. В. Чапек**, Е. И. Муханова // IV семинар "Современные нанотехнологии" (IWMN-2022), 24-27 августа 2022, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия : сборник тезисов. – Екатеринбург : ФГАОУ ВО "УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина", 2022. – С. 111. – Режим доступа: https://nanocenter.urfu.ru/sites/default/files/Abstract_book_IWMN-2022.pdf (дата обращения 02.06.2025)

A11. In situ рост наночастиц палладия внутри микрофлюидного чипа под контролем рентгеновской абсорбционной спектроскопии / Добровольская А. В., **Чапек С. В.**, Усольцев О. А., Наранов Е. Р., Горбунов Д. Н., Тригуб А. Л., Солдатов А. В., Бугаев А. Л. // *Высокоточная диагностика функциональных материалов: лабораторные и синхротронные исследования : сборник тезисов II Всероссийской молодежной конференции (г. Воронеж, 12-17 сентября 2022 г.)* / Воронежский

государственный университет ; под общей редакцией доктора физико-математических наук, доцента С. Ю. Турищева. – Воронеж : Научная книга, 2022. – С. 117-119.

A12. Возможность микроволновой экстракции биологически активных веществ из исландского мха и ламинарии / Кузнецова П. Д., Булгаков А. Н., Волик К. К., **Чапек С. В.**, Муханова Е. А. // Новые материалы и технологии в условиях Арктики : материалы V Международной конференции с элементами научной школы, 14-18 июня 2022 г. / Министерство образования и науки Российской Федерации Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова ; [редакционная коллегия: А. А. Охлопкова и др.]. – Якутск : СВФУ, 2022. – С. 231-232.