



European Journal of Molecular Biotechnology

Issued since 2013

E-ISSN 2409-1332
2024. 12(1). Issued once a year

EDITORIAL BOARD

Novochadov Valerii – Volgograd State University, Russian Federation (Editor in Chief)
Goncharova Nadezhda – Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation
Garbuzova Victoriia – Sumy State University, Ukraine
Ignatov Ignat – Scientific Research Center of Medical Biophysics, Sofia, Bulgaria
Malcevschi Alessio – University of Parma, Italy
Nefedeva Elena – Volgograd State Technological University, Russian Federation
Kestutis Baltakys – Kaunas University of Technology, Lithuania
Tarantseva Klara – Penza State Technological University, Russian Federation
Venkappa S. Mantur – USM-KLE International Medical College, Karnatak, India

Journal is indexed by: **Chemical Abstracts Service** (USA), **CiteFactor** – Directory of International Research Journals (Canada), **Cross Ref** (UK), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (USA), **Global Impact Factor** (Australia), **Journal Index** (USA), **Electronic scientific library** (Russian Federation), **Open Academic Journals Index** (USA), **Sherpa Romeo** (Spain), **ULRICH's WEB** (USA).

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Postal Address: 1717 N Street NW, Suite 1, Washington, District of Columbia 20036
Release date 15.09.24
Format 21 × 29,7/4.

Website: <https://ejmb.cherkasgu.press>
E-mail: office@cherkasgu.press
Headset Georgia.

Founder and Editor: Cherkas Global University
Order № 25.

© European Journal of Molecular Biotechnology, 2024

European Journal of Molecular Biotechnology

2024

Is.

1

CONTENTS

Articles

Comparison between Elisa and Nested PCR for Detection of <i>Toxoplasma Gondii</i> in Blood and Milk and Its Genotyping in Goats and Aborted Women in Iraq E. Hussain Madi, F. Rashad Al-Samarai, Y. Mohammad Attia Maaeni	3
Nanopore Technologies for Molecular Biotechnology: From Nanopore Sequencing to Nanopore-Based Resistive-Pulse Sensing Techniques (A Brief Review) E.D. Adamovich, O.V. Gradov	13
Lecture Notes on History of Determination of Bio-Antioxidants and Neuromediators by GC- and GC-MS Techniques in Personalized Molecular Medicine E.D. Adamovich, O.V. Gradov, F.K. Orekhov	33

History of Science

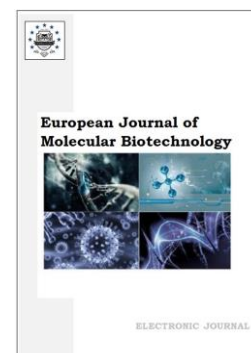
A Brief Historical Sketch for the Biographical Portrait of Gustav Alexandrovich Bunge (1844–1920) to the 180th Anniversary of his Birth A.M. Mamadaliev	56
Boris Ivanovich Slovtsov (1874–1924): Biographical Portrait of a Russian Biochemist Dedicated to the 150th Anniversary of his Birth S.N. Nikitin	62

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA
 European Journal of Molecular Biotechnology
 Issued since 2013.
 E-ISSN: 2409-1332
 2024. 12(1): 3-12

DOI: 10.13187/ejmb.2024.1.3
<https://ejmb.cherkasgu.press>



Articles

Comparison between Elisa and Nested PCR for Detection of *Toxoplasma Gondii* in Blood and Milk and Its Genotyping in Goats and Aborted Women in Iraq

Entesar Hussain Madi ^a, Firas Rashad Al-Samarai ^{a,*}, Yusuf Mohammad Attia Maaeni ^b

^a College of Veterinary Medicine, University of Baghdad, Iraq

^b Office of Agricultural Research, Ministry of Agriculture, Baghdad, Iraq

Abstract

The purpose of the study was to compare the immunological and nested PCR (nPCR) for detection of *Toxoplasma gondii* in blood and milk in a flock of goats (local and Shami) in the middle of Iraq, as well as to identify the genotyping of *Toxoplasma gondii* in goats and aborted women. 80 female goats' samples (blood and milk) were collected. Samples of blood and milk were tested using Elisa and nPCR. The results revealed that 23 (28.7 %) goats tested positive for Elisa, and 17 (21.2 %) also tested positive for nPCR. The Kappa values (0.14) showed slight agreement with nPCR and Elisa in blood, with sensitivity (58.82) and specificity (74.60). The comparison between nPCR in blood and nPCR in milk revealed positive results of 17 (21.2 %) and 23 (28.7 %) in the samples respectively. The results showed a fair agreement according to kappa (0.471), had a sensitivity of 70.59 and a specificity of 82.54, and had a 95 % confidence interval (0.252 to 0.689). Elisa had a positive 17 (21.2 %) milk result. A positive sample in the blood nPCR was 17 (21.2 %), with sensitivity (82.35) and specificity (22.22) and a 95 % (-0.254 to 0.162), the kappa values (-0.046) showed no agreement with Elisa in milk and nPCR in the blood. By the (SAG3) gene, DNA sequencing of *T. gondii* based on goat and human isolates was submitted to NCBI Genbank and assigned the accession numbers (OL792791, OL792792, OL792793, OL792794, OL792795) for goat isolates and (OL792796, OL792797, OL792798, OL792799, OL792800) for human isolates. The homology sequence identity between *Toxoplasma gondii* goats and human isolates with NCBI BLAST-related *Toxoplasma gondii* genotype I and III isolates showed genetic homology sequence identity ranging from (98.65-99,90 %). In conclusion, the similarity of *Toxoplasma gondii* in molecular detection of milk and blood and homology identity isolates humans and goats as a zoonotic disease.

Keywords: toxoplasmosis, prevalence, genotyping, nested PCR, Elisa.

1. Introduction

Toxoplasma gondii is an intracellular parasite that an obligated affects humans and animals and causes illness and zoonosis (Elgodwi, Mohamed, 2021). Around a third of the world's population was impacted (Djurković-Djaković et al., 2019). A parasitic coccidian that has cats as its main host although it infected any warm-blooded mammals, including humans as a result it is found all across the world and may cause both acute and chronic toxoplasmosis, infection can be

* Corresponding author

E-mail addresses: firashad@gmail.com (F. Rashad Al-Samarai)

contracted by ingesting tissue cysts from infected intermediate hosts' meat or oocysts from cat feces through polluted water or food (Freppel et al., 2019). This parasite is caused by an opportunistic member of the phylum Apicomplexa which is a protozoan (Mancianti et al., 2013). Toxoplasmosis in goats and sheep is very important because it leads to many economic and production losses, consequently transmitted to humans (Camossi et al., 2011). In addition, goats are regarded to be more susceptible to toxoplasmosis than sheep because of their higher activity and mobility, which increases the chances of coming into contact with polluted sources (Abu-Dalbouh et al., 2012). The acute phase in immunocompetent individuals causes transient low or mild symptoms that go unrecognized *T.gondii* has been a life-threatening opportunistic infection that could result from the reactivation of silent infection or primary infection in immunocompromised people (Manuel et al., 2020). Furthermore, congenital toxoplasmosis occurs when tachyzoites migrate via the placenta into the baby during a pregnant primary infection, could lead to miscarriage, stillbirth, ocular, or and neurologic illness, and neurocognitive defect in the newborns, there are still cases of congenital toxoplasmosis (Manuel et al., 2020). Goats infected with toxoplasmosis are a major source of human infection due to the consumption of meat and milk of infected animals (Dubey, 2004). Goats excrete tachyzoites in their milk (Spišák et al., 2010; Bezerra et al., 2013), and are resistant to processing in fresh cheeses (Dubey et al., 2014). There are many different diagnostic methods for *T. gondii* diagnosis, such as serological detection enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and latex agglutination test (LAT), cell line culture, bioassays, and molecular techniques (Switaj et al., 2005). Amplification-based assays including PCR, nPCR, and real-time PCR have been widely developed for quick, definite, and accurate detection of toxoplasmosis among the many detection techniques (Bretagne, 2003; Al-Samarai and Al-Kazam 2015 ;Liu et al., 2015). Many stage-specific surface antigens (SAG) have been discovered, and many of them are divided into two groups: SAG1 and SAG2. So SAG3, bradyzoite specific recombinant (BSR) 4 SAG-related sequences (SRS) 1–4 proteins, SAG5, SAG5.1, and SAG5.2 are all members of the SAG1 family (Parigi, 2014).

SAG1 and SRS1–SRS3 are exclusively found on tachyzoites, whereas BSR4 is only found on bradyzoites and SAG3 is found on both stages. As SAG1 and SAG3 have shown, this family of proteins is likely to have a function in the attachment process prior to parasite invasion. SAG2A (formerly SAG2) and SAG2B–SAG2D are four related proteins in the SAG2 family. SAG2A and SAG2B are only expressed by tachyzoites, whereas SAG2C and SAG2D are exclusively expressed by bradyzoites (Parigi, 2014; Lyons et al., 2002).

2. Materials and methods

Samples collection

The research was conducted in Iraq at the Ruminant Research Station of the General Authority for Agricultural Research/Ministry of Agriculture/Baghdad. And in AL-Dibuni Research Station for Researches/Wasit. Blood (10 ml) was drawn from the jugular veins of 80 female lactating goats using disposable needles and simple vacutainer tubes (gel tubes) and then brought to the laboratory on ice in a cooler box. Serum samples were extracted using a 2,000 g centrifuge for 10 minutes and kept at – 20 °C in labeled Eppendorf tubes until ELISA testing. Samples were obtained from the jugular vein using a medical syringe with a capacity of 10 ml (Vacum Tube Needle) with EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) samples are kept at - 20 °C for the DNA extraction process G-spin TM Total DNA Extraction Kit iNtRON Korea and is based on B1 gene by nPCR. Milk samples were taken from 80 female animals using plastic tubes with a capacity of 100 ml for Elisa IgG (Toxo-IgG) ELISA Kit Goat *Toxoplasma gondii* SunLong Biotech Co., LTD China, and DNA extraction. In aborted women, results showed that out of (30), the positive cases were 15 in ELISA and 10 in nPCR.

Nested PCR

This technique was performed for direct detection of *Toxoplasma gondii* based on B1 gene from animal blood, milk and human blood samples. This method was carried out according to method described by Halleyantoro et al. (2019) as following steps: Primers and Primer3 plus. These primers were provided by (Scientific Researchers. Co. Ltd/Iraq) as following table:

Table 1. B1 gene PCR primer and B1 gene Nested primer

Primers	Sequence 5'-3'		PCR product size
<i>B1</i> gene PCR primer	F	GGAAGTGCATCCGTTTCATGAG	160 bp
	R	GGCGACCAATCTGCGAATACACC	
<i>B1</i> gene Nested primer	F	TGCATAGGTTGCAGTCACTG	131 bp
	R	TCTTTAAAGCGTTCGTGGTC	

Polymerase chain reaction (PCR) for *Sag3* gene

The PCR technique was performed for detection *Sag3* gene in *Toxoplasma gondii* human blood goats' samples. These genes were used DNA sequencing analysis for genetic variation genotyping analysis. This method was carried out according to method described by (Vitale et al., 2008).

Statistical analysis

A total of 80 blood and milk samples were collected and subjected to Elisa test and nPCR. To evaluate the Elisa test, a comparison was done between the results to obtain sensitivity, specificity, and Kappa coefficient. The odds ratios were estimated to identify the risk of some factors. Two types of odds ratios were estimated; crude odds ratio and the adjusted odds ratio by using logistic regression.

3. Results and discussion

Serological test and molecular test in blood and milk

The ELISA and nPCR tests were used for the detection of *Toxoplasma gondii* in the blood and milk of goats and women aborted. Several studies have been carried out in goats to study the prevalence of toxoplasmosis; various laboratory approaches were utilized. *T.gondii* seroprevalence was discovered by researchers. (Agglutination test modified, ELISA, Immunosorbent agglutination assay, indirect fluorescent antibody agglutination assay, Hemagglutination assays indirect, and Dye test) (Subedi et al., 2018). In the current study, we decided to employ an ELISA for this investigation approach (Iovu et al., 2012; Asal, 2016) because it provides pleasing, quick, and sensitive results. In general, many studies have been conducted using serological and molecular diagnosis of *T. gondii*, (Burg et al., 1989; Al-Sanjary et al., 2012; El-Madawy and Metawea, 2013; Al-Abady et al., 2014; Hade et al., 2015), and all of these studies agree with our conclusion that molecular (PCR) is a more sensitive and specific tool than serological tools for the detection of *T. gondii*. The sensitivity (95.45 %) and specificity (97.29 %) of PCR for identifying toxoplasmosis were determined using an ELISA test as a standard (Mikaeel et al., 2015).

Total infection by indirect ELISA and nPCR

Milk and blood

Out of 80 female lactating goats' blood and milk were examined by using indirect IgG Elisa and nPCR. In blood, Elisa was positive 23 (28.7 %), blood nPCR, positive sample 17 (21.2 %). The Kappa results (0.14.) indicated slight agreement with Elisa in blood and nPCR in blood with sensitivity (58.82) and specificity (74.60), 95 % CI (-0.0886 to 0.368), Table 2.

Table 2. Comparison between infection rate using ELISA and PCR for blood

Serum-Elisa	Blood-nPCR		
	-	+	
-	47	10	57 (71.2 %)
+	16	7	23 (28.7 %)
	63 (78.7 %)	17(21.2 %)	80
Weighted Kappa ^a			0.140
Standard error			0.117

95 % CI	-0.0886 to 0.368
Sensitivity	58.82
Specificity	74.60

The presence of the parasite in a lower amount in the blood by the nPCR assay compared to the antibodies may be due to *T. gondii* being more tenacious in tissues than in blood after infection. Consequently, the umbilical cord, heart, placenta, and brain are appropriate samples for PCR analysis (Kijlstra, Jongert, 2009). *Toxoplasma gondii* has been found in sheep and processed meat using PCR (Mason et al., 2010; Duncanson et al., 2001). In their study, (Nematollahi et al., 2014) found that the prevalence of antibodies against *T. gondii* was 34.6 % in aborted fetal tissue and 56.6 % when the prevalence was assessed by nested-PCR. These findings corroborate one another. The following explains the existence of sero-negative and positive samples using nPCR: no serologic test is sure in the diagnosis of toxoplasmosis, according to (Dubey, Frenkel, 1998) this parasite's seroconversion is complicated, and numerous variables might be at play. The comparison of nPCR in blood and milk, with positive 17 (21.2 %) and 23 (28.7 %) in blood and milk respectively, with fair agreement by results kappa (0.471) with sensitivity (70.59) and specificity (82.54), 95 % CI (0.252 to 0.689), Table 3.

Table 3. Comparison between infection rate using PCR in milk and PCR in blood

Milk_nPCR	Blood_nPCR		
	-	+	
-	52	5	57 (71.2%)
+	11	12	23 (28.7%)
	63 (78.7 %)	17 (21.2 %)	80
Weighted Kappa ^a			0.471
Standard error			0.111
95 % CI			0.252 to 0.689
Sensitivity			70.59
Specificity			82.54

These results are in agreement with Mancianti et al. (2013) who found a perfect agreement between nPCR blood and nPCR milk in 100 % of the cases (n = 10) goats that tested positive to n-PCR on blood samples also tested positive to n-PCR on milk samples. As a result, it's possible to claim that a certain n-PCR result on blood samples proves a goat is shedding *Toxoplasma* DNA into its milk. Also, Camossi et al. (2011) and Silva et al. (2010) they claimed that weakened immunity in sheep through the peripartum period may favor the revitalization of cystic forms of *T. gondii*, resulting in the tachyzoite being eliminated from milk. Because not all positive animals remove the parasite in their milk, the serology results do not always match the PCR results. This elimination is dependent on the animal's infection stage as well as their immunity.

In milk Elisa was positive 17 (21.2 %), blood nPCR, positive sample 17 (21.2 %). The Kappa results (-0.046) which indicated no agreement with Elisa in milk and nPCR in blood with sensitivity (82.35) and specificity (22.22), 95 % CI (-0.254 to 0.162), Table 4.

Table 4. Comparison between infection rate using ELISA in milk and nPCR in blood

Milk Elisa	Blood nPCR		
	-	+	
-	49	14	63 (78.7 %)
+	14	3	17 (21.2 %)
	63 (78.7 %)	17 (21.2 %)	80
Weighted Kappa ^a	-0.046		

Standard error	0.106
95 % CI	-0.254 to 0.162
sensitivity	82.35
specificity	22.22

The results of this study are comparable to those of de Santana Rocha *et al.* (2015), who discovered that anti-*T. gondii* antibodies were present in 41.5 % of the studied animals (114/275). However, there was no association between parasite excretion in milk and the presence of IgG in 38.9 % of the studied animals (7/18). Because of the high seropositivity and the detection of parasite DNA in the milk, it was determined that the sheep population in southern and southwestern Bahia is infected with *T. gondii*. A very low value of kappa presented that there was no agreement between seroprevalence and prevalence parasite in milk. The animals who tested positive for milk in the PCR but negative in the serology might be in the early stages of disease, with inadequate antibodies to be identified in the serology so the presence of *T. gondii* DNA in goat milk does not imply that the parasite is still alive (Bezerra *et al.*, 2013). Because of IgGs are detectable within 1-2 weeks of infection and reach their peak between 1-2 months later; they are present for the rest of one's life at levels that progressively drop (Montoya, 2002). Disagree with results were reported by Amairia *et al.* (2016) in Northwest Tunisia were Elisa (31.2 %) while nPCR (7.8 %) According to Saad and Ewida (2018), the low incidence of *T. gondii* observed by qPCR is due to the late expansion of IgG antibodies, and the parasite is limited to organs and tissues rather than being dispersed in the circulation, thus it does not enter the milk.

Nested PCR product analysis

Samples were obtained from human blood and goat's milk, Lanes (1-15) were showed some *Toxoplasma gondii* were showed at (131bp) Nested PCR product and N: non-DNA template negative control samples. Based B1 gene, were subjected to nested PCR based SAG3 for sequence, Figures 1, 2.

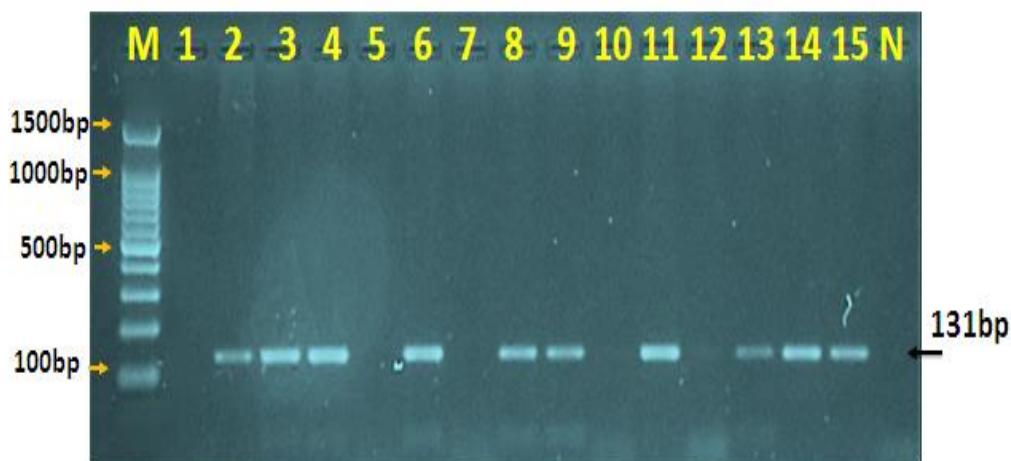


Fig. 1. Agarose gel (1 %) electrophoresis image that showed the Nested PCR product analysis of B1 gene in *Toxoplasma gondii* from human blood samples. Where M: marker (1500-100 bp) Lanes (1-15) were showed some *Toxoplasma gondii* were showed at (131 bp) Nested PCR product and N: non-DNA template negative control samples

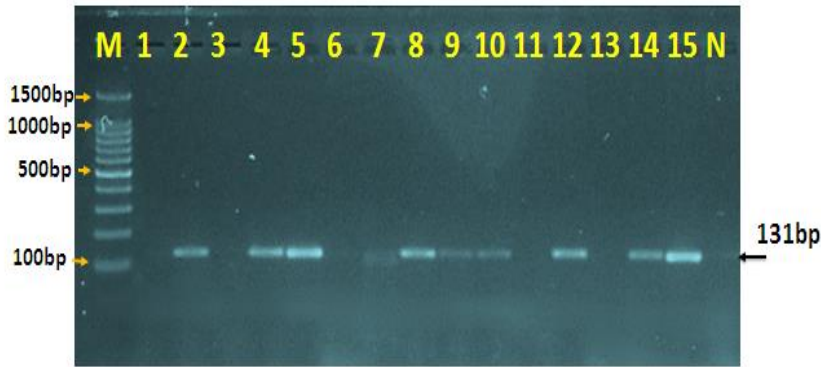


Fig. 2. Agarose gel electrophoresis image that showed the Nested PCR product analysis of B1 gene in *Toxoplasma gondii* from milk samples. Where M: marker (1500-100bp) Lanes (1-15) were showed some *Toxoplasma gondii* were showed at (131bp) Nested PCR product and N: non-DNA template negative control samples

DNA Sequence results

The DNA sequencing method was carried out to *Toxoplasma gondii* genotyping analysis based on surface antigen (SAG3) gene complete nucleotide sequence in local *Toxoplasma gondii* goats and human isolates with related NCBI-Blast related *Toxoplasma gondii* clonal lineages genotype I, II, and III isolates. The phylogenetic tree genetic relationship analysis was showed that the local *Toxoplasma gondii* goats and human isolates (Tg-IQ-Goat.1, Tg-IQ-Goat.2, and Tg-IQ-Goat.4) and The *Toxoplasma gondii* Human isolates (Tg-IQ-human.3, Tg-IQ-human.4, and Tg-IQ-human.5) were showed closed genetic related into *Toxoplasma gondii* genotype III (AF340229.1). The *Toxoplasma gondii* goats' isolates (Tg-IQ-Goat.3 and Tg-IQ-Goat.5) and the *Toxoplasma gondii* human isolates (Tg-IQ-human.1 and Tg-IQ-human.2) were showed closed genetic related into *Toxoplasma gondii* genotype I (AF340227.1). And there are no *Toxoplasma gondii* isolates were related as genotype II (AF340228.1). At total genetic change (0.01) as showed in [Figure 3](#).

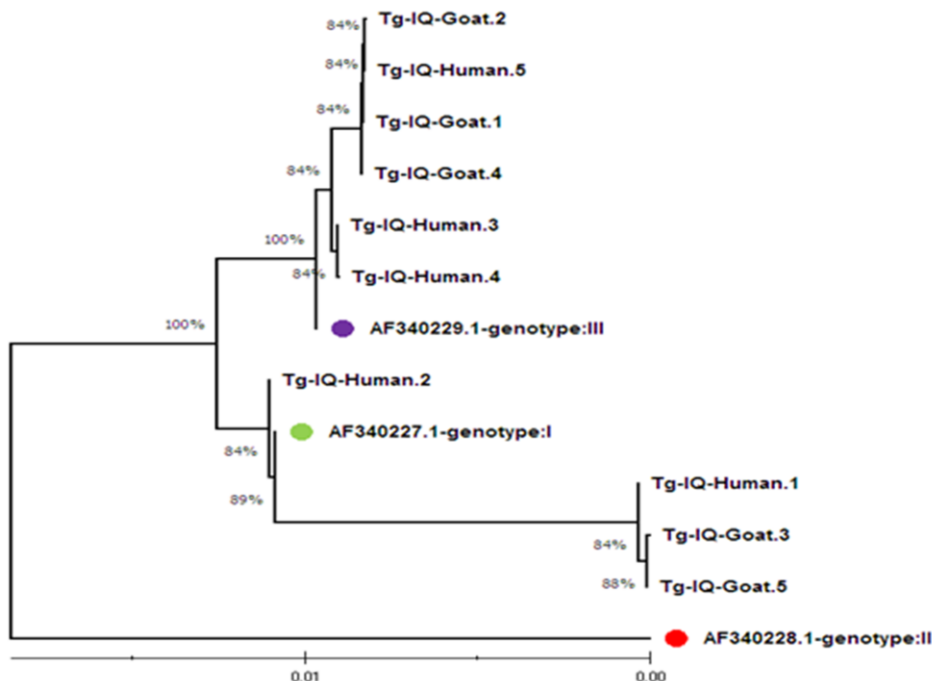


Fig. 3. Phylogenetic tree analysis based on the complete sequence of surface antigen (SAG3) gene in local *Toxoplasma gondii* goats and human isolates that used for genotyping analysis. The phylogenetic tree was constructed using Unweighted Pair Group method with Arithmetic Mean (UPGMA tree) in

(MEGA 6.0 version). The *Toxoplasma gondii* goats isolates (Tg-IQ-Goat.1, Tg-IQ-Goat.2, and Tg-IQ-Goat.4) and The *Toxoplasma gondii* Human isolates (Tg-IQ-human.3, Tg-IQ-human.4, and Tg-IQ-human.5) were showed closed genetic related into *Toxoplasma gondii* genotype III (AF340229.1). The *Toxoplasma gondii* goats' isolates (Tg-IQ-Goat.3 and Tg-IQ-Goat.5) and The *Toxoplasma gondii* Human isolates (Tg-IQ-human.1 and Tg-IQ-human.2) were showed closed genetic related into *Toxoplasma gondii* genotype I (AF340227.1). And there are no *Toxoplasma gondii* isolates were related as genotype II (AF340228.1). At total genetic change (0.01).

The homology sequence identity between *Toxoplasma gondii* goats and Human isolates with NCBI BLAST related *Toxoplasma gondii* genotype I and III isolates were showed genetic homology sequence identity ranged from (98,65-99,9 %). Finally, the local *T. gondii* goats and human isolates were submitted into NCBI Genbank and identified by accession numbers (OL792791, OL792792, OL792793, OL792794, OL792795) for goat and accession numbers (OL792796, OL792797, OL792798, OL792799, OL792800) for human isolates. As showed in [Table 5](#).

Table 5. Homology sequence identity between local *Toxoplasma gondii* goats and Humans isolates with related to NCBI BLAST *Toxoplasma gondii* genotypes isolates

Toxoplasma gondii isolate No.	Genbank accession number	Homology sequence identity		
		Genotypes	Genbank accession number	Identity, %
Tg-IQ-Goat.1	OL792791	Genotype: III	AF340229.1	99,90
Tg-IQ-Goat.2	OL792792	Genotype: III	AF340229.1	99,90
Tg-IQ-Goat.3	OL792793	Genotype: I	AF340227.1	99,31
Tg-IQ-Goat.4	OL792794	Genotype: III	AF340229.1	99,90
Tg-IQ-Goat.5	OL792795	Genotype: I	AF340227.1	986
Tg-IQ-human.1	OL792796	Genotype: I	AF340227.1	99,28
Tg-IQ-human.2	OL792797	Genotype: I	AF340227.1	99,90
Tg-IQ-human.3	OL792798	Genotype: III	AF340229.1	99,90
Tg-IQ-human.4	OL792799	Genotype: III	AF340229.1	99,90
Tg-IQ-human.5	OL792800	Genotype: III	AF340229.1	99,90

Genotyping is critical for studying the parasite's epidemiology and demographic genetics since various strains of *T. gondii* generate distinct clinical signs in humans and animals ([Grigg et al., 2001](#); [Wang et al., 2013](#)). In spite of the majority of strains *T. gondii* detected in animals and humans in Europe belong to one of three clonal lineages (I, II, or III), atypical strains have also been discovered ([Ajzenberg, 2010](#)). Type II is more prone to cause persistent illnesses, but type III is more likely to affect domestic animals ([Sroka et al., 2017](#)). In France, toxoplasmosis type II was discovered in over 90 % of human congenital cases and also in animal isolates ([Ajzenberg et al., 2002](#); [Dardé, 2008](#)).

4. Conclusion

Type III or type I may be more prevalent in Portugal, Spain, and the Slovak Republic, according to research ([Fuentes et al., 2001](#); [de Sousa et al., 2006](#); [Turčeková et al., 2013](#)). Genetic characterization confirmed the presence of genotype III in seven samples, genotype I in one

sample, and atypical genotypes in two samples, according to Mancianti et al. (2013). Only type III lineage is distinguished in 14 samples by de Sousa et al. (2006), eleven samples exhibited alleles type III at the 5'SAG2 locus, four samples had SAG3 alleles, and seven samples had GRA6 alleles, seven samples showed allele types I/III at the 3'SAG2 gene, whereas one had allele types I/III at the BTUB locus. Two samples have alleles II/III in the SAG1 gene. Goat muscle with the phylogenetic tree's major branch, sequence KC607824.1, at 100 % identity (Altamemy, Khiry, 2016). This finding was identical to that of Bezerra et al. (2013) who used PCR to match 5 positive samples of goat milk with (DQ779196.1) at 99.9 % identity in North Eastern Brazil. Referring to the (Mohammed et al., 2015), that genotyping of *Toxoplasma* Type II (15.25 %), Type I, and Type III (3.38 %) has grown substantially, the genotype I the most fatal type, Type II was the most widespread genotype, type III, an entero-zoonotic parasite discovered for the first time in Iraq in aborted women. There is very little information on the genetic diversity of *T. gondii* in humans in Iraq (A'aiz, 2016a). In the current study, no *Toxoplasma gondii* isolates were related genotype II. This is in disagreement with (A'aiz 2016a; A'aiz 2016b), in Iraq in the Wasit province aborted women and sheep who found in aborted women the genotyping assay revealed that 6.6 % (1/15), 13.3 % (2/15), and 80 % (12/15) of the examined isolates represent the genotypes of I, III, and II respectively. Additionally, a sheep genotyping assay showed that 60 % (6/10), 30 % (3/10), and 10 % (1/10) of the isolates under examination correspond to genotypes II, III, and I, respectively, whereas, the type II looked to be the predominant image of both humans and sheep. These outcomes may be based on nested PCR-RFLP of the SAG2 gene or they could be based on genetic characterizations.

References

- Dubey et al., 2014 – Dubey, J.P., Verma, S.K., Ferreira, L.R. et al. (2014). Detection and survival of *Toxoplasma gondii* in milk and cheese from experimentally infected goats. *Journal of Food Protection*. 77(10): 1747-1753.
- A'aiz 2016a – A'aiz, N.N. (2016). Genotyping of *Toxoplasma gondii* isolates from human being in Wasit province/Iraq. *Al-Qadisiyah Medical Journal*. 12(22): 26-32.
- A'aiz 2016b – A'aiz, N.N. (2016b). Determination of *Toxoplasma gondii* lineages of sheep in Wasit, Iraq. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 30(2): 23-26.
- Abu-Dalbouh et al., 2012 – Abu-Dalbouh, M.A.A., Ababneh, M.M., Giadinis, N.D. et al. (2012). Ovine and caprine toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) in aborted animals in Jordanian goat and sheep flocks. *Tropical Animal Health and Production*. 44(1): 49-54.
- Ajzenberg 2010 – Ajzenberg, D. (2010). Type I strains in human toxoplasmosis: myth or reality? *Future Microbiology*. 5(6): 841-843.
- Ajzenberg et al., 2002 – Ajzenberg, D., Banuls, A. L., Tibayrenc, M. et al. (2002). Microsatellite analysis of *Toxoplasma gondii* shows considerable polymorphism structured into two main clonal groups. *International Journal for Parasitology*. 32(1): 27-38.
- Al-Abady et al., 2014 – Al-Abady, F.A., Salman, A.N., Hadi, Z.S. (2014). Diagnostic Study for Some Causes of Abortion by Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) among Women in Thi-Qar Governorate. *Basrah Journal of Science*. 32(2): 231-247.
- Al-Samarai, Al-Kazaz, 2015 – Al-Samarai, F.R., Al-Kazaz, A.A. (2015). Molecular Markers: an Introduction and Applications. *European Journal of Molecular Biotechnology*. 9(3): 118-130.
- Al-Sanjary et al., 2012 – Al-Sanjary, R.A., Hussein, T.H. (2012). Using species-specific PCR technique to detect *Toxoplasma gondii* in broiler chickens. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 26(2): 53-56.
- Altamemy, Khiry 2016 – Altamemy, A.A., Khiry, S. (2016). DNA Sequencing of *Toxoplasma gondii* in Slaughtered Animals (Cattle, Sheep and Goat) in Wasit Province-Iraq. *International Journal of Science and Research*. 5(10): 2319-7064.
- Amairia et al., 2016 – Amairia, S., Rouatbi, M., Rjeibi, M.R., Nouasri, H., Sassi, L., Mhadhbi, M., Gharbi, M. (2016). Molecular prevalence of *Toxoplasma gondii* DNA in goats' milk and seroprevalence in Northwest Tunisia. *Veterinary Medicine and Science*. 2(3): 154-160.
- Asal 2016 – Asal, S.N. (2016). Seroprevalence study of *Toxoplasma gondii* in horses and camel's animal in Wasit province. *Iraqi Journal of Veterinary Medicine*. 40(1): 1477-150. DOI: 10.30539/iraqijvm.v40i1.152

- Bezerra, 2013 – Bezerra, M.J.G., Kim, P.C.P., Moraes, É.P.B.X. et al. (2013). Detection of *Toxoplasma gondii* in the milk of naturally infected goats in the Northeast of Brazil. *Transboundary and Emerging Diseases*. 62(4): 421-424. DOI: 10.1111/tbed.12160
- Bretagne 2003 – Bretagne, S. (2003). Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. *Clinical Microbiology and Infection*. 9(6): 505-511.
- Burg et al., 1989 – Burg, J.L., Grover, C. M., Pouletty, P. et al. (1989). Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*. 27(8): 1787-1792.
- Camossi et al., 2011 – Camossi, L.G., Greca-Júnior, H., Corrêa, A.P.F.L. et al. (2011). Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in the milk of naturally infected ewes. *Veterinary Parasitology*. 177(3-4): 256-261.
- Dardé, 2008 – Dardé, M.L. (2008). *Toxoplasma gondii*, “new” genotypes and virulence. *Parasite*. 15(3): 366-371.
- de Santana Rocha et al., 2015 – de Santana Rocha, D., de Sousa Moura, R. L., Maciel, B. M. et al. (2015). Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in naturally infected sheep’s milk. *Genetics and Molecular Research*. 14(3): 8658-8662.
- de Sousa et al., 2006 – de Sousa, S., Ajzenberg, D., Canada, N., Freire, L., da Costa, J.C., Dardé, M.L., Dubey, J.P. (2006). Biologic and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from pigs from Portugal. *Veterinary Parasitology*. 135(2): 133-136.
- Djurković-Djaković et al., 2019 – Djurković-Djaković, O., Dupouy-Camet, J., Van der Giessen, J., Dubey, J.P. (2019). Toxoplasmosis: overview from a one health perspective. *Food and Waterborne Parasitology*. 15: e00054.
- Dubey, Frenkel 1998 – Dubey, J.P., Frenkel, J.K. (1998). Toxoplasmosis of rats: a review, with considerations of their value as an animal model and their possible role in epidemiology. *Veterinary Parasitology*. 77(1): 1-32.
- Dubey, 2004 – Dubey, J.P. (2004). Toxoplasmosis—a waterborne zoonosis. *Veterinary Parasitology*. 126(1-2): 57-72.
- Duncanson et al., 2001 – Duncanson, P., Terry, R. S., Smith, J. E. et al. (2001). High levels of congenital transmission of *Toxoplasma gondii* in a commercial sheep flock. *International Journal for Parasitology*. 31(14): 1699-1703.
- Elgodwi et al., 2021 – Elgodwi, S., Mohamed, A.S. (2021). The Prevalence of *Toxoplasma gondii* Infection in Hemodialysis Patients in The Capital City of Libya Tripoli Region. *Scientific Journal of Applied Sciences of Sabratha University*, 47-54.
- El-Madawy 2013 – El-Madawy, S.R., Metawea, F.Y. (2013). Serological assays and PCR for detection of *Toxoplasma gondii* infection in an ostrich farm at Ismailia Province, Egypt. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*. 2(3): 56-60.
- Freppel et al., 2019 – Freppel, W., Ferguson, D. J., Shapiro, K., et al., (2019). Structure, composition, and roles of the *Toxoplasma gondii* oocyst and sporocyst walls. *The Cell Surface*, 5, 100016.
- Fuentes et al., 2001 – Fuentes, I., Rubio, J.M., Ramí rez, C., Alvar, J. (2001). Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology*. 39(4): 1566-1570.
- Grigg et al., 2001 – Grigg, M.E., Ganatra, J., Boothroyd, J.C. et al. (2001). Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 184(5): 633-639.
- Hade et al., 2015 – Hade, B.F., Ghareeb, A.M., Kawan, M.H. (2015). Direct Amplification of B1 gene of *Toxoplasma gondii* DNA using Nested Polymerase Chain Reaction Following Microwave Treatment for Whole Blood Samples. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*. 39(1): 23-27. DOI: 10.30539/iraqijvm.v39i1.244
- Halleyantoro et al., 2019 – Halleyantoro, R., Andriyani, Y., Sari, I. P. et al. (2019). Nested PCR methods for detection *Toxoplasma gondii* B1 gene in Cerebrospinal Fluid of HIV patients. *Journal of Biomedicine and Translational Research*. 5(2): 62-66.
- Iovu et al., 2012 – Iovu, A., Györke, A., Mircean, V., Gavrea, R., Cozma, V. (2012). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in dairy goats from Romania. *Veterinary Parasitology*. 186(3-4): 470-474.

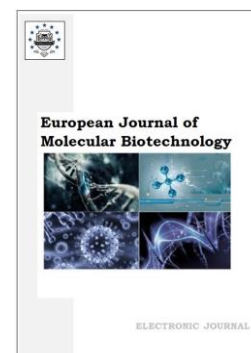
- Kijlstra, Jongert, 2009 – Kijlstra, A., Jongert, E. (2009). *Toxoplasma*-safe meat: close to reality? *Trends in Parasitology*. 25(1): 18-22.
- Liu et al., 2015 – Liu, Q., Wang, Z. D., Huang, S. Y. et al. (2015). Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & Vectors*. 8(1): 1-14.
- Lyons 2002 – Lyons, R.E., McLeod, R., Roberts, C.W. (2002). *Toxoplasma gondii* tachyzoite–bradyzoite interconversion. *Trends in Parasitology*. 18(5): 198-201.
- Mancianti et al., 2013 – Mancianti, F., Nardoni, S., D'Ascenzi, C. et al. (2013). Seroprevalence, detection of DNA in blood and milk, and genotyping of *Toxoplasma gondii* in a goat population in Italy. *BioMed Research International*. Article ID 905326. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/905326>
- Manuel et al., 2020 – Manuel, L., Santos-Gomes, G., Noormahomed, E.V. (2020). Human toxoplasmosis in Mozambique: gaps in knowledge and research opportunities. *Parasites & Vectors*. 13(1): 1-10.
- Mason et al., 2010 – Mason, S., Quinnell, R.J., Smith, J.E. (2010). Detection of *Toxoplasma gondii* in lambs via PCR screening and serological follow-up. *Veterinary Parasitology*. 169(3-4): 258-263.
- Mikaeel, et al., 2015- Mikaeel, F. B., Abdo, J. and Omer, L. T. (2015). Diagnosis of Toxoplasmosis in Sheep Using Serological (Elisa) and Molecular Technique in Duhok Governorate-Kurdistan Region. *Science Journal of University of Zakho*, 3(1), 32-38.
- Mohammed et al., 2015 – Mohammed, N.S., Al-A'ssie, A.H., Al-saqur, I.M. (2015). Genotyping of *Toxoplasma gondii* Isolated from Aborted Iraqi Women. *Diyala Journal of Medicine*. 9(1): 44-52.
- Montoya 2002 – Montoya, J.G. (2002). Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *The Journal of infectious diseases*. 185(Supplement_1): S73-S82.
- Nematollahi et al., 2014 – Nematollahi, A., Shahbazi, P., Khoshkerdar, M. et al. (2014). Survey on ovine toxoplasmosis by IFAT and double-tube nested-PCR in Tabriz, Iran. *Comparative Clinical Pathology*. 23(5): 1583-1586.
- Parigi 2014 – Parigi, M. (2014). *Toxoplasma gondii* in animals and the environment. Alma Mater Studiorum - University of Bologna research doctorate in veterinary sciences cycle xxviConcession sector of belonging: 07 / H3 Scientific Disciplinary Sector: VET / 06.
- Saad, Ewida, 2018 – Saad, N.M., Hussein, A.A., Ewida, R.M. (2018). Occurrence of *Toxoplasma gondii* in raw goat, sheep, and camel milk in Upper Egypt. *Veterinary World*. 11(9): 1262.
- Silva et al., 2010 – Silva, R.C. da., Silva, A.V. da, Langoni, H. (2010). Recrudescence of *Toxoplasma gondii* infection in chronically infected rats (*Rattus norvegicus*). *Experimental Parasitology*. 125(4): 409-412. DOI: 10.1016/j.exppara.2010.04.003
- Spišák, 2010 – Spišák, F., Turčková, L., Reiterová, K. et al. (2010). Prevalence estimation and genotypization of *Toxoplasma gondii* in goats. *Biologia*. 65(4): 670-674.
- Sroka et al., 2017 – Sroka, J., Kusyk, P., Bilská-Zajac, E. et al. (2017). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in goats from the south-west region of Poland and the detection of *T. gondii* DNA in goat milk. *Folia Parasitol (Praha)*. 11; 64: 2017.023. DOI: 10.14411/fp.2017.023
- Subedi et al., 2018 – Subedi, S., Sharma, B., Singh, S. et al. (2018). Sero-prevalence of *Toxoplasma gondii* in sheep in different geographical regions of Nepal. *Veterinary and Animal Science*. 5: 7-9.
- Switaj et al., 2005 – Switaj, K., Master, A., Skrzypczak, M., Zaborowski, P. (2005). Recent trends in molecular diagnostics for *Toxoplasma gondii* infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 11(3): 170-176.
- Turčková et al., 2013 – Turčková, L., Antolová, D., Reiterová, K., Spišák, F. (2013). Occurrence and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* in naturally infected pigs. *Acta Parasitologica*. 58(3): 361-366.
- Vitale et al., 2008 – Vitale, D.C., Armenakis, A.A., Feild, H.S. (2008). Integrating Qualitative and Quantitative Methods for Organizational Diagnosis. *Journal of Mixed Methods Research*. 2(1): 87-105. DOI: 10.1177/1558689807309968
- Wang et al., 2013 – Wang, L., Chen, H., Liu, D., et al. (2013). Genotypes and mouse virulence of *Toxoplasma gondii* isolates from animals and humans in China. *Plos One*. 8(1): e53483.

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA
European Journal of Molecular Biotechnology
Issued since 2013.
E-ISSN: 2409-1332
2024. 12(1): 13-32

DOI: 10.13187/ejmb.2024.1.13
<https://ejmb.cherkasgu.press>



Nanopore Technologies for Molecular Biotechnology: From Nanopore Sequencing to Nanopore-Based Resistive-Pulse Sensing Techniques (A Brief Review)

Evgenii D. Adamovich ^{a, *}, Oleg V. Gradov ^a

^a Semenov Institute of Chemical Physics, CHEMBIO Dept., Moscow, Russian Federation

Abstract

It is known how promising the use of nanopores is for DNA sequencing, including the problems of functional genomics and epigenetics. For example, projects with nanopore sequencing of complete bacterial genomes and complete metagenomes, as well as resistomes (pools of antibiotic resistance genes) in microbial communities are already being implemented. This technique is based on changing electrical parameters and analyzing the signal as molecules pass through a nanopore. In addition to DNA, this method can study the characteristics of peptides and proteins, glycans and proteoglycans, and many supramolecular structures based on proteins and DNA (for example, viruses, in particular, bacteriophages), as well as microparticles and liposomes. It seems possible to analyze not only the recent biomolecular polymer structures, but also biomimetic and xenobiochemical sequences and ultramicroparticles. The unified principles of nanopore analysis for various biological macromolecules indicate the possibility of explicating nanopore measurement technologies for various tasks. However, to do this, it is necessary to calibrate and control the sizes of nanopore detectors themselves. Accordingly, one of such methods is multiparametric pore morphometry, carried out automatically (using machine image recognition methods) or manually. Scanning and transmission electron microscopy systems can be a source of data for this method. In this case, not only the pore size can be used, but also dimensionless characteristics (parameters of ellipticity, elongation, compactness, roundness, Feret diameter ratio for different levels of cutting or etching of nanopores, etc.). This work is an expanded version of the report on this topic prepared in 2021 (for a conference on new polymer and composite materials). This extended version is integrated with the texts of reports (on the measurements of biological and viral particles in pores of different sizes and geometries) from the virtual meeting held online during the coronavirus pandemic (Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 – March 15, 2022)). Despite the significant obsolescence of some parts of this review, the physical principles of detection have not changed, as well as the biological and biomedical significance of this approach. This allows us to consider this material as a good didactic reference source (as well as a retroforesight review, a number of assumptions and bibliographic conclusions from which have already come true or are beginning to come true at the present time – several years after writing and presenting of the original reports).

Keywords: nanopore sequencing; resistive-pulse sensing method; bioparticle counting and sizing; ultrastructure; nanopore size; nanopore geometry; signal processing based bioinformatics.

* Corresponding author
E-mail addresses: eugenjournal@gmail.com (E.D. Adamovich)

1. Нанопоровое секвенирование и измерения электрических параметров биомакромолекул при прохождении через нанопоры.

Общеизвестно и стало практически "общим местом" утверждение насколько перспективно использование нанопор для секвенирования ДНК (Derrington et al., 2010; Maitra et al., 2012; Loman, Watson, 2015; Bayley, 2015; Burgess, 2020), в том числе в задачах функциональной геномики и эпигенетики, включая, преимущественно, эффекты метилирования (Rand et al., 2017; Schatz, 2017; Kono, Arakawa, 2019). На данный момент становится возможным нанопоровое секвенирование полных бактериальных геномов (Loman et al., 2015) или полных пулов генов антибиотикорезистентности в сообществах как патогенных, так и непатогенных бактерий (van der Helm et al., 2017).

Метод основан на измерении изменений электрических параметров при прохождении молекул через нанопору (Timp et al., 2010) и поэтому хорошо математически предсказуем (что естественно сопряжено с хорошей сходимостью данных *in silico* и *in vitro*). В силу этого становится возможным использование математических симуляционных методов (типа DeepSimulator (Li et al., 2018)) и выбор методов биоинформатики для анализа нанопорового секвенирования (Makałowski, Shabardina, 2020) соответственно принципам обработки первичного аналитического сигнала (Molina, Manolagos, 2003; Ahdesmäki, 2006), в зависимости от характера обработки сигналов – по принципам цифровой (Nwankwo, 2013, 2015; Nwankwo et al., 2015; Nwankwo, Okafor, 2023) или аналоговой (Gradov et al., 2019) обработки сигнала секвенирования.

Кроме ДНК, с использованием нанопор могут быть исследованы характеристики пептидов и белков (Freedman et al., 2012; Zhou et al., 2016; Thakur, Movileanu, 2019; Acharya et al., 2020), включая ферменты (и возможно наблюдение процессов с их участием (Craig et al., 2017)), гликанов и протеогликанов (Takemasa et al., 2011) и множества супрамолекулярных структур, содержащих белки и нуклеиновые кислоты, таких, как фаги (Lee et al., 2014), или иных функциональных бионаноструктур, таких как липосомы (Lee et al., 2019).

В настоящее время измерения ведутся с достаточно высоким временным разрешением – до 100 нс на твердотельных порах (Shekar et al., 2016) или с частотой порядка десятка мегагерц (Chien et al., 2019), что предоставляет практически бесконечные возможности для модуляционных измерений (Adamovich, Gradov, 2018a; Adamovich, Gradov, 2018b; Adamovich, Gradov, 2022a; Adamovich, Gradov, 2022b) на разных этапах транслокации ДНК или белка сквозь пору и, соответственно, существенные возможности для т.н. "signal processing based bioinformatics" (Chen et al., 2003; Serpedin et al., 2009). Однако одновременно с данными возможностями возникают повышенные потребности к качеству обработки "заготовки", содержащей нанопору, и стандартным поровым размерам, так как известно, что качество нанопорового секвенирования зависит от размерных, геометрических характеристик нанопор и методов их получения (Rhee, Burns, 2007).

Например, исследование транслокации ДНК происходит на порах, сопоставимых с длиной волны ультрафиолетового диапазона или порах, сформированных методами фотолитографии ультрафиолетового диапазона, включая ВУФ (вакуумный ультрафиолетовый диапазон), или при ультрафиолетовом возбуждении (Yamazaki et al., 2014; Shintaro et al., 2015), (и даже менее, особенно – если речь идёт о сверхразрешающей микроскопии или микроинтерферометрии). Соответственно, необходим метод для контроля размеров нанопор и ультрамикропор, работающий на глубоко субмикронном уровне пространственного разрешения, совместимый также с картированием или анализом зарядки контуров пор и анализом или картированием их импеданса или проводимости.

Поскольку свободный размер нанопор может быть определен по их проводимости (conductance) (Wen et al., 2017), возможно использовать для этого технологии типа "conductance-based profiling of nanopores" (Bandara et al., 2018). Действительно, для метода анализа транслокации биомолекул, таких как ДНК, требуется электрически малошумящая или нейтральная по паразитным полосам в импедансных спектрах поровая структура (Steinbock et al., 2013), поэтому данные представления, на наш взгляд, кажутся очевидными (в области высоких сопротивлений достигается малый шум – как на гигаомном контакте в методах локальной фиксации потенциала, позволяющих регистрировать активность одиночных ионных каналов).

2. Квалиметрические требования к воспроизводимости параметров пор и их неполная перекрываемость с метрологическими критериями оптимального анализа сигнала нанопор.

Однако, в действительности, даже твердотельные нанопоры и регулярные матрицы пор (pore arrays), избранные по критериям (электро)химической резистентности, механической жесткости и воспроизводимости их структуры, а, следовательно, и воспроизводимости электрических свойств (Tabard-Cossa et al., 2007; Smeets et al., 2008; Park et al., 2016), включая оптимизацию по шенноновской энтропии (Wojcik, Krapf, 2011) и выпрямляющим свойствам (Knowles et al., 2019), "шумят". Шумы нанопор регистрируются как на низких частотах (Smeets et al., 2009; Wen et al., 2017b) (что связывается обычно с адсорбционной кинетикой (Gravelle et al., 2019) и может быть фактически доказано из первых принципов с применением методов молекулярной динамики (Patil et al., 2020)), так и в области высоких частот, особенно – в высоких электрополях (Beamish et al., 2012). И если для фликкер-шума (розового шума или 1/f noise) на таких порах (Siwy, Fuliński, 2003; Fragasso et al., 2019; Saharia et al., 2020), можно воспользоваться методиками фликкер-шумовой спектроскопии (Timashev, Vstovskii, 2003; Timashev, 2006; Timashev, Polyakov, 2007, 2008a, 2008b; Astafev et al., 2017) (применявшейся ранее для анализа роста пористого кремния (Parkhutik, Timashev, 2000; Parkhutik et al., 2000; Parkhutik et al., 2000, 2003) и характеристик ионообменных мембран (Kolyubin et al., 1996), а также – для анализа механических и электрических характеристик биомембран и везикул при электропорации (Mitkova et al., 2016) или специализированным математическим аппаратом для анализа розового шума ионной проводимости сквозь одиночные нанопоры (Tasserit et al., 2010), то для множества других шумов, в особенности – комбинированных шумов, необходима расширенная мультипараметрическая обработка сигнала.

В итоге представляется, что намного более целесообразным, чем учет всех типов шумов в их невоспроизводимом сочетании и попытка организации шумоподавления, согласованного по всем типам данных шумов, является равномерное по качеству воспроизведение геометрии и размеров нанопор, а также работа в области наиболее низкошумящих – вплоть до гигаомных – контактов с учетом электрофизических параметров подобных нанопор для низкочастотных записей, то есть, в конечном итоге, работа с низкошумящими записями ("low-noise recording of resistive pulses through nanopores") (Kim et al., 2006; Vafna, Soni, 2016; De Vreede et al., 2019).

Однако это является технологичной и достаточно нестандартной физической проблемой, требующей виртуозных навыков эксперимента (примерно как обеспечение гигаомного контакта в методах локальной фиксации потенциала – patch-clamp – и иных мембранных методах измерений, требующих весьма низкого уровня шума или высокоэффективного аналогового шумоподавления, в особенности – на уровне одиночных ионных каналов (Kuroda et al., 1984; Cook et al., 1985; Leonard et al., 1986; Huddie et al., 1986; Bates et al., 1988, 1990; Etcheberrigaray et al., 1991; Jonas et al., 1996, 1997; Reccius, Fromherz, 2004; Sixi, Anlian, 2004; Vockenroth et al., 2008; Verma, Melosh, 2010)). Проблема состоит в неустраняемых физических причинах возникновения шумов (например, если говорить о приведенном выше примере фликкер-шумов, известно неравновесно-термодинамическое порождение фликкер-шума (Vlassiuk, 2009; Powell et al., 2009; Su et al., 2020)).

На данный момент известны десятки методов получения нанопор и ультрамикрорпор, как твердотельных (Storm et al., 2003a, 2003b; Arnault et al., 2013; Kudr et al., 2015; Xia et al., 2018), так и полимерных (Apel et al., 2007); как диэлектрических (Apel et al., 2007), так и металлизированных каким либо образом (Wei et al., 2010; Alam et al., 2011) – с использованием как методов химического травления или темплатного синтеза (Zhang et al., 2006; Park et al., 2007; Chen et al., 2018), так и физических методов (электрических, электронно-пучковых (Yemini et al., 2009; Kuan et al., 2015)).

Строго говоря, нас интересуют не только нанопоры в узком смысле слова – *sensu stricto*, для которых вследствие графенового бума все методы контроля теоретически достаточно хорошо разработаны (Zhang et al., 2018) (например, в рамках рассматривавшегося выше примера фликкер-шума, известны работы по анализу розового шума графеновых нанопор (Heerema et al., 2015; Song et al., 2003), но и субмикронные поры в более широкодиапазонной трактовке – *sensu lato* (Uram et al., 2008). Известны

концептуальные основы анализа шумов на нанопоровых и микропоровых или ультрамикропоровых структурах (Wen et al., 2017b; Park et al., 2016; Parkin et al., 2018; Liang et al., 2020), в том числе наносенсорных и биосенсорных структурах разных типов – от биологических или биомиметических частично упорядоченных сред – *soft matter* до неорганических твердотельных (в том числе графеновых, раз о них было сообщено выше (Kumar et al., 2013; Zhang et al., 2018)) (Kocer et al., 2012; Fragasso et al., 2020). Естественно, что возможность поддержания размеров и формы у твердотельных пор, как правило, больше, поэтому более существенный интерес представляет изучение размеров пор в полимерных и иных частично упорядоченных (*soft matter*) материалах, в том числе – при анализе их реакции на воздействия тех или иных сред или условий протекания экспериментального процесса. Статистически выборка размеров и безразмерных морфометрических дескрипторов пор на полимере или же *soft mater* будет более богатой (Grigorieva et al., 2021; Grigorieva et al., 2022), а разброс электрофизических параметров пор выше.

3. Метрологические проблемы методов картирующей нанопорометрии для исследований макромолекул и биологических ультрамикрочастиц.

В то же время стандартные методы порометрии/порозиметрии (Ito, Kobayashi, 2005; Gao et al., 2013; Petrova et al., 2015; Jannot et al., 2018; Zhang et al., 2020), не предъявляют пользователю статистики распределений параметров по данным счета индивидуальных нанопор, если не сопровождаются методами имэджинга, например сканирующей микроскопии или же нанотомографическими 3D измерениями. Из-за этого представляется целесообразным обратиться к методикам микроскопии, которые дают эту возможность (Grigorieva et al., 2021, 2022). В настоящее время известны методы исследования пор различной природы и размеров с помощью зондовой, туннельной и атомно-силовой микроскопии (Popa et al., 2010; Connelly et al., 2014; Sokolov et al., 2014; Liu et al., 2019; Acharjee et al., 2020; Schlotter et al., 2020; Jugade et al., 2021), однако во многих зондовых методах есть риск задевания зондом о рельеф поверхности.

Поэтому надо искать "неразрушающие методы контроля", не задевающие рельеф поверхности, но при этом удовлетворяющие критериям достаточности увеличения и разрешения, необходимым для анализа ультрамикропор/нанопор. Учитывая применение последних в методах, основанных на электрофизических принципах детектирования частиц (Gadaleta et al., 2015) и молекул (ток и сопротивление/импеданс (Goldstein et al., 2011; Gao et al., 2014; De Vreede et al., 2019)), целесообразно найти другие методы, основанные на использовании носителей заряда или внешних пучков заряженных частиц.

Из позиционно-чувствительных и картирующих микроскопических подходов, применимых для получения статистики распределения пор по размерам, логично назвать методы электронной микроскопии. Так, известны методы просвечивающей электронной микроскопии (Carpenter et al., 2004; Rubloff, 2008; Wu et al., 2010; Qian, Egerton, 2017; Li et al., 2019; Borrelli et al., 2019) для анализа размеров и морфологии пор (в том числе, как видно из процитированной литературы – методы ТЕМ-томографии и операндо-ТЕМ в реальном времени, позволяющие *in situ* наблюдать процессы функционирования этих пор при секвенировании, в том числе под электронным пучком, и их изменение в размерах при реализации этого процесса). Также известны SEM методы микро- и нанопорометрии (Chansin et al., 2011; Jacob et al., 2021) (применявшиеся в том числе и в работах нашего коллектива (Maklakova et al., 2021)), в том числе – с использованием сфокусированного ионного пучка, модифицирующего образец (FIB-SEM) и соответствующих методов 3D-визуализации при компьютерной микротомографии нано- и субмикропор в камере электронного микроскопа (Tong et al., 2017; Zhou et al., 2018; Holzinger et al., 2018; Fang et al., 2019; Matthews et al., 2020).

Более того, известны методы создания и модификации пор в камере электронного микроскопа – как просвечивающего (Chen et al., 2007; Bell, 2008; Liu et al., 2011; Prakash et al., 2012; Menestrina et al., 2015; Zhu et al., 2019), так и сканирующего (Chang et al., 2006; Prabhu et al., 2011; Olanipekun, Azmy, 2016; Zhou et al., 2016b; Chen et al., 2017; Gong et al., 2018; Jacob et al., 2021). Это даёт возможность говорить о применимости методов электронной микроскопии для *in situ* фиксации зарядовых эффектов при времяразрешенной операндо-нанопорометрии в ходе формирования пор.

4. О возможности анализа биологических наноструктур (ультраструктуры) и их моделей с применением анализаторов на базе нанопор/ультрамикрорпор.

Такая интеграция позволит в будущем усовершенствовать не только методы секвенирования и счета биомакромолекулярных частиц/структур при прохождении через малые поры (в том числе – синтезированные в электронном микроскопе (Storm et al., 2003b; Kim et al., 2012), соответственно вышеописанным фактам), но и сделать шаг к количественной локальной фиксации потенциала на базе твердотельных пор с заранее известными зарядовыми характеристиками (Kim et al., 2010, 2011; Plucinski et al., 2014) не только для реальных биомембран с ионными каналами (Howorka, 2017), но и для мембраномиметических структур с искусственными порами (Gradov, Gradova, 2016).

Если исходить из аналогии с импедансными счетчиками (типа счетчиков Коултера), осуществляющих измерение на щелях известных размеров и специализированной геометрии, можно предположить, что морфометрический контроль ультрамикрорпор или нанопор может быть полезен не только для секвенирования. Так, известны многочисленные методы детектирования, счета, характеристики и разделения биочастиц, в том числе белковых частиц и вирусов (Mota et al., 2006, 2008; Darvish, et al., 2015; Yang, Yamamoto, 2016; Houghtaling et al, 2018; Song et al., 2018; Xu et al., 2019), методами с использованием нанопор. В настоящее время прогресс в этой области достиг достаточно высокого уровня. От элементарных моделей диффузии не взаимодействующих частиц в линейной нанопоре (Zschiegner et al., 2008) осуществлен переход к более сложным, в том числе мультифизическим моделям. Геометрия/морфология проходящих частиц существенно расширена, а также учтена роль электрического (а в ряде случаев и магнитного) поля, включая варьируемый заряд самой мембраны или области поры в ней (Wells et al., 2022). Осуществлен переход от теоретического моделирования к технологии. Создано немало устройств для оптического и электрического детектирования одиночных частиц (как и одиночных молекул) в ходе прохождения через твердотельные нанопоры (Shi et al., 2015). Одной из перспективных схем, является мониторинг прохождения полимерных наночастиц через плазмонные нанопоры методами спектроскопии комбинационного рассеяния (и особо SERS) (Kerman, 2014). Если в прошлом и позапрошлом десятилетиях нанопоры, равно как и микроканалы, использовались для многоканального захвата и электрокинетического переноса частиц (Kovarik, Jacobson, 2008), то сейчас к сохраняющим практическую значимость задачам электрокинетического и электрофоретического передвижения частиц через нанопоры (но уже с возможностью характеристики, разделения и подсчета частиц по импульсам в резистивной схеме (Shafiei Souderjani et al., 2023)) добавляется возможность электроимпедансной спектроскопии одиночных наночастиц при прохождении через нанопору и определения их диэлектрических свойств (Hori et al., 2023).

В рамках подходов полимеромики (Altuntaş, 2013; Altuntaş, Schubert, 2014), не ограничивающей применение секвенирования белками и нуклеиновыми кислотами (Gradov, 2016), можно анализировать различные типы гомо и гетерополимеров. Мы предлагаем переход от чисто масс-спектрометрической полимеромики и масс-спектрометрического секвенирования как безальтернативной технологии анализа последовательностей цепей к нанопоровой полимеромике, базирующейся на физических свойствах полимеров и физических механизмах транслокации их через пору. При этом жесткость цепи будет влиять на эффективность транслокации полимера через нанопору (Yu, Luo, 2014) в присутствии связывающих частиц.

Последнее обстоятельство позволяет нам интегрировать методы нанопорового анализа частиц с методами полимеромики, то есть исследования полимеров с различной последовательностью и свойствами (Bhattacharya et al., 2008; Yu et al., 2012; Adhikari, Bhattacharya, 2015; Abdolvahab, 2016). В зависимости от технологий и задач исследования с использованием нанопоровых мембран, можно использовать разные методы управления детектируемыми частицами – от пневматических (давление) до электрокинетических/электроосмотических; при этом объект исследования и детектор могут меняться местами (пример – использование пористых полимерных мембран разного заряда и состава для транслокации через них полимерных частиц отличного заряда и состава), а акцент исследования сдвигаться в большей или меньшей мере в сторону чистой

физики (т.е. измерений свойств наночастиц на нанопоре) или чистой полимерной науки (т.е. анализа цепей полимеров) (Holden et al., 2011; Zhu et al., 2015).

5. Фундаментальные задачи будущего, решаемые с применением нанопор и методов анализа биологических и биомиметических частиц.

Исходя из того, что полимеромика не ограничивается задачами анализа биополимеров, выводя задачи анализа последовательностей на новый уровень физики и абстрагирования, затрагивающий проблему границ биоподобия в науке о полимерах, можно попытаться использовать нанопоровый анализ для задач полимерной биомиметики. Одним из направлений может являться исследование ксенонуклеиновых кислот (Pinheiro, Holliger, 2014; Yan, Huang, 2019; Crnković et al., 2021; Gradov et al., 2021), что представляется одним из путей развития автоматизации для задач ксенобиохимии и астробиологии – от моделирования до поиска биосигнатур (Rezzonico, 2014). Однако более целесообразным представляется, на наш взгляд (с учетом вышеизложенных перспектив интеграции нанопорового анализа наночастиц и биомакромолекул), анализ не линейных последовательностей полимеров и ксенобиополимеров/ксенобиомакромолекул (например, см. процитированную публикацию "Direct Sequencing of Xeno-Nucleic Acids using Nanopore"), но полноценных биомиметических полимерных наночастиц (это, в свою очередь, может быть сопряжено с анализом возможных вариантов развития протобиологии/ранней химической эволюции в происхождении жизни в земных или "экзопланетарных" условиях (Bains, 2004; Davies et al., 2009; Sedov et al., 2013; Ilardo et al., 2015; Taran et al., 2019; Rimmer et al., 2021; Niemöller et al., 2022)).

В настоящее время применение терминов "биомиметический полимер" и "биомиметическая полимерная частица" и ("biomimetic polymer" and "biomimetic polymer particle") существенно ограничено преимущественно медицинскими (диагностическими, терапевтическими и тераностическими (Clawson et al., 2011; Paul et al., 2017; Maheshwari, 2017; Carmona-Ribeiro, 2020; Wang et al., 2021; Kaur et al., 2023; Li et al., 2023; Jin et al., 2024)) приложениями, в то время как принятие широкой трактовки термина позволит выйти за пределы данной прикладной установки и использовать этот терминологический тезаурус (в реверс-биомиметическом контексте (Apicella, 2008; Deska, 2018; Sharon et al., 2023)) для понимания более фундаментальных и имеющих концептуальное значение проблем:

1. Соотношения геосферы/гидросферы (с её натуральными абиогенными полимерными частицами) и биосферы (с биогенной ультраструктурой, наномасштабной, по определению) в аспекте обеспечения биосовместимости и биологического воздействия наночастиц и наноструктур,

2. Возможности анализа абиогенных минеральных наночастиц как биомиметических (с поднятием соответствующих комплексных проблем анализа изоморфизма и темплатных эффектов, потенциально участвовавших в возникновении переноса генетической информации в период до нуклеиновых кислот, согласно известным с 1960-х гг. представлениям (Cairns-Smith, 1966; Cairns-Smith, 1975; Cairns-Smith, 1977; Cairns-Smith, 1988; Cairns-Smith, 2005; Cairns-Smith, 2008));

3. Проблем дисперсности биокосных структур в деградомике и бионеорганической химии (Doucet et al., 2008; Butler, Overall, 2009; Strlic et al., 2009; Tjäderhane et al., 2015; Savickas et al., 2020);

4. Проблем коэволюции неорганических и органических наноструктурных компонент в ранней эволюции и проблем эффективности добиологических или предбиологических наночастиц, выполнявших энзимомиметические или протоэнзиматические функции (Ragg et al., 2016, 2017; Hu et al., 2017; Korschelt et al., 2018; Chen et al., 2020; Liu et al., 2021), а также функции носителей биокаталитических систем и сетей реакций в предбиологической и ранней химической эволюции (Willner et al., 2007; Wu et al., 2011; Singh et al., 2019; Breger et al., 2023);

5. Роли ионных каналов и биомиметических структур и (нано)частиц с нанопорами в обеспечении эволюции взаимодействия биосферы и геохимического окружения, из которого она формировалась, начиная с ранних этапов геосферы, когда все носители нанопор были чисто неорганическими твердотельными минеральными абиогенными системами (Rasmussen, 2000; Russell, 2006; Baaske et al., 2007; Yu et al., 2014; Kreysing et al., 2015; Niether et al., 2016; Mast et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Navrotsky et al., 2021; Ianeselli et al., 2022).

Таким образом, нанопоровые технологии здесь становятся инструментом моделирования ранних предбиологических систем в широкой трактовке взаимодействий минеральной матрицы с порами и предбиологических частиц произвольного состава. При этом, с позиций реверс-биомиметики, в ходе моделирования решается также задача нахождения первичного уровня сложности структур, способных выполнять соответствующую (пред)биологическую функцию – исходя из физических принципов, общих для (даже ранней) биологической и абиогенной предбиологической структуры. Нанопоры могут выступать как модели как биологических пор (ионных каналов, пор – продуктов электропорации мембран и т.д.), так абиогенных предбиологических каналов и пор в минералах – что приводит к возможности формального биофизического-биомиметического сопоставления их ролей и процессов перехода от вторых к первым в предбиологической эволюции.

6. Благодарности

Данная работа построена на расширенном русскоязычном докладе, готовившемся в 2021 году для конференции НПКМ-2021 ("Новые полимерные композитные материалы"/XVII Conference "New Polymer Composite Materials"). Авторы благодарят организаторов конференции, особо – коллег из КБГУ, за инспиративное приглашение и возможность подготовки данного выступления (которое, в силу пандемии, не было озвучено очно на русском языке, что, собственно говоря, исправляется настоящей публикацией). Также существенную часть данной статьи составляет экспликация наших обзорных докладов на вебинаре по электрохимическим технологиям в NGS (14-15 марта 2022 г.; Webinar on Electrochemical Technologies in NGS), тезисы которых размещены в репозитории OSF препринтов Электрохимического общества (The Electrochemical Society). В силу этого, мы благодарим наших коллег из данного общества за приглашение к выступлению и размещению докладов (несмотря на напряженную обстановку февраля-марта 2022 г., результатом которой стало отклонение большого количества работ российских авторов из зарубежных изданий и отзывов приглашений конференций европейской и североамериканской локализации).

References

- Abdolvahab, 2016** – *Abdolvahab, R.H.* (2016). Investigating binding particles distribution effects on polymer translocation through nanopore. *Physics Letters A*. 380(9-10): 1023-1030.
- Acharjee et al., 2020** – *Acharjee, M.C., Li, H., Ma, B., Tung, S., Li, J.* (2020). Detection of Tubulin and TAU Proteins Aggregations using Solid-State Nanopore and Atomic Force Microscopy (AFM). *Biophysical Journal*. 118(3): 474a.
- Acharya et al., 2020** – *Acharya, S., Jiang, A., Kuo, C., Nazarian, R., Li, K., Ma, A., Siegal, B., Toh, C. Schmidt, J.J.* (2020). Improved Measurement of Proteins Using a Solid-State Nanopore Coupled with a Hydrogel. *ACS sensors*. 5(2): 370-376.
- Adamovich, Gradov, 2022a** – *Adamovich, E.D. and Gradov, O.V.* (2022). Constellation diagram techniques for ngs. In *Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 - March 15, 2022)*, Preprints. The Electrochemical Society. DOI: <https://doi.org/10.1149/osf.io/9ebz6>
- Adamovich, Gradov, 2022b** – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2022). Ion channel spectroscopy analogs for NGS. In *Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 – March 15, 2022)*, Preprints, The Electrochemical Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1149/osf.io/4afvp>
- Adamovich, Gradov, 2018a** – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2018). Signal modulation techniques and constellation diagram representations for fast analysis or NGS data estimations in signal-processing-based bioinformatics. In: *Proc. NGS-2018 (ISBN 978-5-88458-383-2; Date: May 2018; Institute of Bioorganic Chemistry)*, p. 17. DOI: 10.13140/RG.2.2.31796.91523
- Adamovich, Gradov, 2018b** – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2018). Ion channel spectroscopy techniques in NGS bioinformatics. In: *Proc. NGS-2018 (ISBN 978-5-88458-383-2; Date: May 2018; Institute of Bioorganic Chemistry)*, p. 21. DOI: 10.13140/RG.2.2.28441.47204
- Adhikari, Bhattacharya, 2015** – *Adhikari, R., Bhattacharya, A.* (2015). Translocation of a semiflexible polymer through a nanopore in the presence of attractive binding particles. *Physical Review E*. 92(3): 032711.

Ahdesmäki, 2006 – Ahdesmäki, M. (2006). Statistical signal processing for bioinformatics. In *Digest of TISE Seminar 2006, Siivikkala, Ylöjärvi, Finland, 31 May 2006. TISE publications* (pp. 53-57).

Alam et al., 2011 – Alam, K.M., Singh, A.P., Bodepudi, S.C., Pramanik, S. (2011). Fabrication of hexagonally ordered nanopores in anodic alumina: An alternative pretreatment. *Surface science*. 605(3-4): 441-449.

Altuntaş, 2013 – Altuntaş, E. (2013). Polymeromics: Structural Elucidation of Macromolecules Via Tandem Spectrometry Utilizing Various Ionization Techniques (Doctoral dissertation, Jena). [Electronic resource]. URL: https://www.db-thueringen.de/receive/dbt_mods_00023532

Altuntaş, Schubert, 2014 – Altuntaş, E., Schubert, U.S. (2014). "Polymeromics": mass spectrometry based strategies in polymer science toward complete sequencing approaches: a review. *Analytica chimica acta*. 808: 56-69.

Apel et al., 2007 – Apel, P.Y., Blonskaya, I.V., Dmitriev, S.N., Orelvitch, O.L., Presz, A., Sartowska, B. A. (2007). Fabrication of nanopores in polymer foils with surfactant-controlled longitudinal profiles. *Nanotechnology*. 18(30): 305302.

Apicella, 2008 – Apicella, A. (2008). Biomimetics and biomechanics: a new methodological approach to improve the reliability of restoration systems. In *Fiber Posts and Endodontically Treated Teeth* (pp. 130-145). Modern Dentistry Media.

Arnault et al., 2013 – Arnault, J.C., Eon, D., Hébert, C., Carole, D., Omnes, F., Gheeraert, E. (2013). Etching mechanism of diamond by Ni nanoparticles for fabrication of nanopores. *Carbon*. 59: 448-456.

Astafev et al., 2017 – Astafev, E.A., Ukshe, A.E., Manzhos, R.A., Dobrovolsky, Y.A., Lakeev, S.G., Timashev, S.F. (2017). Flicker noise spectroscopy in the analysis of electrochemical noise of hydrogen-air PEM fuel cell during its degradation. *International Journal of Electrochemical Science*. 12(3): 1742-1754.

Baaske et al., 2007 – Baaske, P., Weinert, F. M., Duhr, S., Lemke, K.H., Russell, M.J., Braun, D. (2007). Extreme accumulation of nucleotides in simulated hydrothermal pore systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 104(22): 9346-9351.

Bafna, Soni, 2016 – Bafna, J.A., Soni, G.V. (2016). Fabrication of low noise borosilicate glass nanopores for single molecule sensing. *PloS one*. 11(6): e0157399.

Bains, 2004 – Bains, W. (2004). Many chemistries could be used to build living systems. *Astrobiology*. 4(2): 137-167.

Bandara et al., 2018 – Bandara, Y.N.D., Nichols, J.W., Iroshika Karawdeniya, B., Dwyer, J.R. (2018). Conductance-based profiling of nanopores: Accommodating fabrication irregularities. *Electrophoresis*. 39(4): 626-634.

Bates et al., 1988 – Bates, S.E., Ramsey, R.L., Usherwood, P.N.R. (1988). Giga-ohm recordings of glutamate-gated channels from adult locust muscle. *Pesticide Science*. 24(1): 89-90.

Bates et al., 1990 – Bates, S.E., Sansom, M.S., Ball, F.G., Ramsey, R.L., Usherwood, P.N. (1990). Glutamate receptor-channel gating. Maximum likelihood analysis of gigaohm seal recordings from locust muscle. *Biophysical journal*. 58(1): 219-229.

Bayley, 2015 – Bayley, H. (2015). Nanopore sequencing: from imagination to reality. *Clinical chemistry*. 61(1): 25-31.

Beamish et al., 2012 – Beamish, E., Kwok, H., Tabard-Cossa, V., Godin, M. (2012). Precise control of the size and noise of solid-state nanopores using high electric fields. *Nanotechnology*. 23(40): 405301.

Bell, 2008 – Bell, D.C. (2008). Fabrication and application of nanopores using TEM, STEM and ion beams. *Microscopy and Microanalysis*. 14(S2): 244.

Bhattacharya et al., 2008 – Bhattacharya, A., Luo, K., Ala-Nissila, T., Ying, S. C. (2008). Polymer translocation through a nanopore in presence of attractive binding particles. *Bulletin of the American Physical Society*. 53(2), Abstract C1.00036.

Borrelli et al., 2019 – Borrelli, M., Campilongo, G., Critelli, S., Ida, D. P., Perri, E. (2019). 3D nanopores modeling using TEM-tomography (dolostones-Upper Triassic). *Marine and Petroleum Geology*. 99: 443-452.

Breger et al., 2023 – Breger, J.C., Vranish, J.N., Oh, E., Stewart, M.H., Susumu, K., Lasarte-Aragónés, G., Ellis, G.A., Walper, S.A., Díaz, S.A., Hooe, S.L., Klein, W.P. (2023). Self assembling

nanoparticle enzyme clusters provide access to substrate channeling in multienzymatic cascades. *Nature Communications*. 14(1): 1757.

[Burgess, 2020](#) – Burgess, D.J. (2020). Expanding applications for nanopore sequencing. *Nature Reviews Genetics*. 21(2): 67-67.

[Butler, Overall, 2009](#) – Butler, G.S., Overall, C.M. (2009). Updated biological roles for matrix metalloproteinases and new “intracellular” substrates revealed by degradomics. *Biochemistry*. 48(46): 10830-10845.

[Cairns-Smith, 1966](#) – Cairns-Smith, A.G. (1966). The origin of life and the nature of the primitive gene. *Journal of Theoretical Biology*. 10(1): 53-88.

[Cairns-Smith, 1975](#) – Cairns-Smith, A.G. (1975). Ambiguity in the interpretation of abiotic syntheses. *Origins of life*. 6(1): 265-267.

[Cairns-Smith, 1977](#) – Cairns-Smith, A.G. (1977). Takeover mechanisms and early biochemical evolution. *Biosystems*. 9(2-3): 105-109.

[Cairns-Smith, 1988](#) – Cairns-Smith, A.G. (1988). The chemistry of materials for artificial Darwinian systems. *International Reviews in Physical Chemistry*. 7(3): 209-250.

[Cairns-Smith, 2005](#) – Cairns-Smith, A.G. (2005). Sketches for a mineral genetic material. *Elements*. 1(3): 157-161.

[Cairns-Smith, 2008](#) – Cairns-Smith, A.G. (2008). Chemistry and the missing era of evolution. *Chemistry—A European Journal*. 14(13): 3830-3839.

[Carmona-Ribeiro, 2020](#) – Carmona-Ribeiro, A.M. (2020). Biomimetic lipid polymer nanoparticles for drug delivery. *Nanoparticles in Biology and Medicine: Methods and Protocols*, 45-60.

[Carpenter et al., 2004](#) – Carpenter, G.J.C., Wronski, Z.S., Phaneuf, M.W. (2004). TEM study of nanopores and the embrittlement of CVD nickel foam. *Materials science and technology*. 20(11): 1421-1426.

[Chang et al., 2006](#) – Chang, H., Iqbal, S.M., Stach, E.A., King, A.H., Zaluzec, N.J., Bashir, R. (2006). Fabrication and characterization of solid-state nanopores using a field emission scanning electron microscope. *Applied physics letters*. 88(10): 103109.

[Chansin et al., 2011](#) – Chansin, G.A., Hong, J., Dusting, J., deMello, A.J., Albrecht, T., Edel, J.B. (2011). Resizing Metal-Coated Nanopores Using a Scanning Electron Microscope. *Small*. 7(19): 2736-2741.

[Chen et al., 2003](#) – Chen, J., Li, H., Sun, K., Kim, B. (2003). How will bioinformatics impact signal processing research? *IEEE Signal Processing Magazine*. 20(6): 106-206.

[Chen et al., 2017](#) – Chen, Q., Wang, Y., Deng, T., Liu, Z. (2017). SEM-induced shrinkage and site-selective modification of single-crystal silicon nanopores. *Nanotechnology*. 28(30): 305301.

[Chen et al., 2018](#) – Chen, Q., Wang, Y., Deng, T., Liu, Z. (2018). Fabrication of nanopores and nanoslits with feature sizes down to 5 nm by wet etching method. *Nanotechnology*. 29(8): 085301.

[Chen et al., 2007](#) – Chen, S.J., Howitt, D.G., Gierhart, B.C., Smith, R.L., Collins, S.D. (2007). Electron beam drilling of nanopores on silicon nitride membranes using a transmission electron microscope. *Microscopy and Microanalysis*. 13(S02): 534.

[Chen et al., 2020](#) – Chen, T., Tian, X., Wu, X., Zeng, A., Chen, Y., Yang, G. (2020). Tantalum Carbide Nanoparticles as Enzyme Mimics for X-Ray Computed Tomography Imaging and Unlabeled Localization in Mice. *arXiv preprint arXiv: 2001.06759*.

[Chien et al. 2019](#) – Chien, C.C., Shekar, S., Niedzwiecki, D.J., Shepard, K.L., Drndić, M. (2019). Single-stranded DNA translocation recordings through solid-state nanopores on glass chips at 10 MHz measurement bandwidth. *ACS nano*. 13(9): 10545-10554.

[Clawson et al., 2011](#) – Clawson, C.Z., Zhang, L., Ton, L., Esener, S., Zhang, L. (2011). Self-assembly of biomimetic lipoprotein-polymer hybrid nanoparticles for use as long-circulating drug delivery vehicles. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society*, 241.

[Connelly et al., 2014](#) – Connelly, L.S., Meckes, B., Larkin, J., Gillman, A.L., Wanunu, M., Lal, R. (2014). Graphene nanopore support system for simultaneous high-resolution AFM imaging and conductance measurements. *ACS applied materials & interfaces*. 6(7): 5290-5296.

[Cook et al., 1985](#) – Cook, J., Ramsey, R., Usherwood, P.N.R. (1985). Giga-ohm recordings of glutamate receptor-gated channels from locust muscle invitro. *Journal of Physiology*. 361(Apr.): P16.

- Craig et al., 2017 – Craig, J.M., Laszlo, A.H., Brinkerhoff, H.D., Derrington, I.M., Noakes, M., Nova, I.C., Doering, K., Tickman, B.I., De Leeuw, N.F., Gundlach, J.H. (2017). Direct Single Molecule Measurement of ATP Hydrolysis Substates in Hel308 DNA Helicase using Nanopore Tweezers. *Biophysical Journal*. 112(3): 169a.
- Crnković et al., 2021 – Crnković, A., Srnko, M., Anderluh, G. (2021). Biological nanopores: Engineering on demand. *Life*. 11(1): 27.
- Darvish, et al., 2015 – Darvish, A., Goyal, G., Kim, M. (2015). Sensing, capturing, and interrogation of single virus particles with solid state nanopores. *Proc. SPIE*. 9490: 86-92.
- Davies et al., 2009 – Davies, P.C., Benner, S.A., Cleland, C.E., Lineweaver, C.H., McKay, C.P., Wolfe-Simon, F. (2009). Signatures of a shadow biosphere. *Astrobiology*. 9(2): 241-249.
- De Vreede et al., 2019 – De Vreede, L.J., Ying, C., Houghtaling, J., Da Silva, J.F., Hall, A.R., Lovera, A., Mayer, M. (2019). Wafer-scale fabrication of fused silica chips for low-noise recording of resistive pulses through nanopores. *Nanotechnology*. 30(26): 265301.
- Derrington et al., 2010 – Derrington, I.M., Butler, T.Z., Collins, M.D., Manrao, E., Pavlenok, M., Niederweis, M., Gundlach, J.H. (2010). Nanopore DNA sequencing with MspA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107(37): 16060-16065.
- Deska, 2018 – Deska, J. (2018). Reverse Biomimetics: Teaching Enzymes the Art of Modern Organic Synthesis. *Frontiers in Chemistry Armenia* (21-25 October 2018). [Electronic resource]. URL: https://www.armchemfront.com/2018/abstracts/ACF2018_C03_Deska.pdf
- Doucet et al., 2008 – Doucet, A., Butler, G.S., Rodriáquez, D., Prudova, A., Overall, C.M. (2008). Metadegradomics: toward in vivo quantitative degradomics of proteolytic post-translational modifications of the cancer proteome. *Molecular & Cellular Proteomics*. 7(10): 1925-1951.
- Etcheberrigaray et al., 1991 – Etcheberrigaray, R., Huddie, P. L., Alkon, D.L. (1991). Gigaohm single-channel recording from isolated Hermissenda crassicornis type B photoreceptors. *Journal of experimental biology*. 156(1): 619-623.
- Fang et al., 2019 – Fang, H., Sang, S., Liu, S., Du, Y. (2019). Methodology of three-dimensional visualization and quantitative characterization of nanopores in coal by using FIB-SEM and its application with anthracite in Qinshui basin. *Journal of Petroleum Science and Engineering*. 182: 106285.
- Fragasso et al., 2019 – Fragasso, A., Pud, S., Dekker, C. (2019). 1/f noise in solid-state nanopores is governed by access and surface regions. *Nanotechnology*. 30(39): 395202.
- Fragasso et al., 2020 – Fragasso, A., Schmid, S., Dekker, C. (2020). Comparing current noise in biological and solid-state nanopores. *ACS nano*. 14(2): 1338-1349.
- Freedman et al., 2012 – Freedman, K., Prabhu, A., Jemth, P., Edel, J., Kim, M. (2012). Protein Unfolding and Stability Measurement using a Solid-State Nanopore. *Biophysical Journal*. 102(3): 429a-430a.
- Gadaleta et al., 2015 – Gadaleta, A., Biance, A. L., Siria, A., Bocquet, L. (2015). Ultra-sensitive flow measurement in individual nanopores through pressure-driven particle translocation. *Nanoscale*. 7(17): 7965-7970.
- Gao et al., 2013 – Gao, C., Xu, R., Jiang, P., Xue, H. (2013). The Shale-Gas Permeability Measurement Considering the Rarefaction Effect on Transport Mechanism in the Nanopores. In *IPTC 2013: International Petroleum Technology Conference* (pp. cp-350). European Association of Geoscientists & Engineers.
- Gao et al., 2014 – Gao, R., Ying, Y.L., Yan, B.Y., Long, Y.T. (2014). An integrated current measurement system for nanopore analysis. *Chinese science bulletin*. 59(35): 4968-4973.
- Goldstein et al., 2011 – Goldstein, B., Kim, D., Magoch, M., Astier, Y., Culurciello, E. (2011). CMOS low current measurement system for nanopore sensing applications. In *2011 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)* (pp. 265-268). IEEE.
- Gong et al., 2018 – Gong, Y., Liu, K., Liu, S. (2018). Determining the occurrence of oil in micro- / nanopores of tight sand: a new approach using environmental scanning electron microscopy combined with energy-dispersive spectrometry. *Energy & Fuels*. 32(4): 4885-4893.
- Gradov, 2016 – Gradov, O.V. (2016). Polymeromics as a method of sequencing of biopolymers and protobiopolymers with different code structures. Invited review for the *BIOMICS Journal*. Open Science Foundation reprint postprint. DOI: 10.31223/osf.io/m8dgn).

Gradov, Gradova, 2016 – Gradov, O.V., Gradova, M.A. (2016). Can graphene bilayers be the membrane mimetic materials? ion channels in graphene-based nanostructures. *Radioelectronics. Nanosystems. Information technologies*. 8(2): 154–170.

Gradov et al., 2021 – Gradov, O.V., Maklakova, I.A., Gradova, M.A., Sergeev, A.I., Naganovskiy, Y.K. (2021). Towards the possibility of additive manufacturing of xna-based devices using molecular engineering principles. *Materials Science Forum*. 1037: 84-104.

Gradov et al., 2019 – Gradov, O., Nasirov, F., Yablokov, A., Zaitsev, E., Orekhov, F., Skrynnik, A. (2019). *Proceedings of ASPBB. Vectorscopis Sequencing, Analog Bioinformatics, and SPIM-assisted Sequencing* (ISBN: 9783668892460). GRIN Verlag, Munich.

Gravelle et al., 2019 – Gravelle, S., Netz, R. R., Bocquet, L. (2019). Adsorption kinetics in open nanopores as a source of low-frequency noise. *Nano letters*. 19(10): 7265-7272.

Grigorieva et al., 2021 – Grigorieva, E.A., Olkhov, A.A., Gradov, O.V., Gradova, M.A. (2021). Thermal behavior of the porous polymer composites based on LDPE and natural fillers studied by real time thermal microscopy. *Key Engineering Materials*. 899: 644-659.

Grigorieva et al., 2022 – Grigorieva, E., Gradov, O., Gradova, M., Maklakova, I. (2022). Towards multi-angle multispectral optical 3D porometry and lens-less porometry of civil engineering composites and geocomposites including biodegradable ones. *Advances in Transdisciplinary Engineering*. 31: 101-113.

Heerema et al., 2015 – Heerema, S.J., Schneider, G.F., Rozemuller, M., Vicarelli, L., Zandbergen, H.W., Dekker, C. (2015). 1/f noise in graphene nanopores. *Nanotechnology*. 26(7): 074001.

Holden et al., 2011 – Holden, D.A., Hendrickson, G., Lyon, L. A., White, H.S. (2011). Pressure-driven detection and analysis of microgel particles using the glass nanopore membrane. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society*, 241.

Holzinger et al., 2018 – Holzinger, A., Neusser, G., Austen, B. J., Gamero-Quijano, A., Herzog, G., Arrigan, D. W., Ziegler, A., Walther, P., Kranz, C. (2018). Investigation of modified nanopore arrays using FIB/SEM tomography. *Faraday discussions*. 210: 113-130.

Hori et al., 2023 – Hori, K., Kowaka, R., Sakamoto, M., Yamamoto, T. (2023). Electrical Impedance Spectroscopy Of Single Particles By AC Nanopore Method-Toward Evaluation Of Dielectric Properties Of Single Nanoparticles. In *2023 22nd International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers)* (pp. 2042-2045). IEEE.

Houghtaling et al., 2018 – Houghtaling, J., List, J., Mayer, M. (2018). Nanopore-Based, Rapid Characterization of Individual Amyloid Particles in Solution: Concepts, Challenges, and Prospects. *Small*. 14(46): 1802412.

Howorka, 2017 – Howorka, S. (2017). Building membrane nanopores. *Nature nanotechnology*. 12(7): 619.

Hu et al., 2017 – Hu, A.L., Deng, H.H., Zheng, X.Q., Wu, Y.Y., Lin, X.L., Liu, A.L., Xia, X.H., Peng, H.P., Chen, W., Hong, G.L. (2017). Self-cascade reaction catalyzed by CuO nanoparticle-based dual-functional enzyme mimics. *Biosensors and Bioelectronics*. 97: 21-25.

Huddie et al., 1986 – Huddie, P.L., Ramsey, R.L., Usherwood, P.N.R. (1986). Single potassium channels of adult locust (*Schistocerca gregaria*) muscle recorded using the giga-ohm seal patch-clamp technique. *Journal of Physiology*. 378(Sept.): P60.

Ianeselli et al., 2022 – Ianeselli, A., Tetiker, D., Stein, J., Kühnlein, A., Mast, C. B., Braun, D., Dora Tang, T.Y. (2022). Non-equilibrium conditions inside rock pores drive fission, maintenance and selection of coacervate protocells. *Nature chemistry*. 14(1): 32-39.

Ilardo et al., 2015 – Ilardo, M., Meringer, M., Freeland, S., Rasulev, B., Cleaves II, H.J. (2015). Extraordinarily adaptive properties of the genetically encoded amino acids. *Scientific reports*. 5(1): 9414.

Ito, Kobayashi, 2005 – Ito, K., Kobayashi, Y. (2005). Variable-energy positron annihilation as highly sensitive nanoporosimetry for porous thin films. *Acta Phys. Pol. A*. 107(5): 717-723.

Jacob et al., 2021 – Jacob, A., Peltz, M., Hale, S., Enzmann, F., Moravcova, O., Warr, L.N., Grathoff, G., Blum, P., Kersten, M. (2021). Simulating permeability reduction by clay mineral nanopores in a tight sandstone by combining computer X-ray microtomography and focussed ion beam scanning electron microscopy imaging. *Solid Earth*. 12(1): 1-14.

Jannot et al., 2018 – Jannot, Y., Degiovanni, A., Camus, M. (2018). Extension of the thermal porosimetry method to high gas pressure for nanoporosimetry estimation. *Review of Scientific Instruments*. 89(4): 044904.

Jin et al., 2024 – Jin, R., Zhang, G., Tang, L., Li, M., Yang, M., Li, J., Yang, M., Li, J., Wang, Z., Guan, F. (2024). Active-Targeting Biomimetic Polymer Nanoparticles for NIR Fluorescence Imaging and Enhanced Chemo-Sonodynamic Therapy of Cancer. *ACS Applied Nano Materials*. 7(4): 3968-3976.

Jonas et al., 1997 – Jonas, E.A., Knox, R.J., Kaczmarek, L.K. (1997). Giga-ohm seals on intracellular membranes: a technique for studying intracellular ion channels in intact cells. *Neuron*. 19(1): 7-13.

Jonas et al., 1996 – Jonas, E.A., Knox, R.J., Connor, J.A., Kaczmarek, L.K. (1996). Giga-ohm seals on intracellular membranes: A potential technique for characterizing insulin-sensitive Ca²⁺ stores in Aplysia neurons? *Biophysical Journal*. 70(2): MP156.

Jugade et al., 2021 – Jugade, S., Pal, S., Varma, M., Naik, A. (2021). Capillary Condensation in Peak Force AFM Imaging of Nanopores. *Bulletin of the American Physical Society*. 66(1): Abstract ID: H71.00103.

Kaur et al., 2023 – Kaur, H., Singh, H., Singh, N. (2023). Abstract A032: Cell membrane coated-Biomimetic biodegradable nanoparticles for tumor targeted delivery of THP-doxorubicin using polylactic acid based redox responsive polymer. *Molecular Cancer Therapeutics*. 22(12-Suppl.): A032.

Kerman, 2014 – Kerman, S., Chen, C., Li, Y., Lagae, L., Stakenborg, T., Van Dorpe, P. (2014). Raman spectroscopy and optical trapping of 20 nm polystyrene particles in plasmonic nanopores. *Proc SPIE*. 9126: 130-142.

Kim et al., 2012 – Kim, J., Maitra, R., Pedrotti, K.D., Dunbar, W.B. (2012). A patch-clamp ASIC for nanopore-based DNA analysis. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*. 7(3): 285-295.

Kim et al., 2011 – Kim, J., Pedrotti, K.D., Dunbar, W.B. (2011). On-chip patch-clamp sensor for solid-state nanopore applications. *Electronics letters*. 47(15): 844-846.

Kim et al., 2010 – Kim, J., Wang, G., Dunbar, W. B., Pedrotti, K. (2010). An integrated patch-clamp amplifier for ultra-low current measurement on solid-state nanopore. In *2010 International SoC Design Conference* (pp. 424-427). IEEE.

Kim et al., 2006 – Kim, M.J., Wanunu, M., Bell, D.C., Meller, A. (2006). Rapid fabrication of uniformly sized nanopores and nanopore arrays for parallel DNA analysis. *Advanced materials*. 18(23): 3149-3153.

Knowles et al., 2019 – Knowles, S.F., Keyser, U.F., Thorneywork, A.L. (2019). Noise properties of rectifying and non-rectifying nanopores. *Nanotechnology*. 31(10): 10LT01.

Kocer et al., 2012 – Kocer, A., Tauk, L., Dejardin, P. (2012). Nanopore sensors: From hybrid to abiotic systems. *Biosensors and Bioelectronics*. 38(1): 1-10.

Kolyubin et al., 1996 – Kolyubin, A.V., Maksimychev, A.V., Timashev, S.F. (1996). The use of flicker-noise spectroscopy for studying the mechanism of the overlimiting current in a system with cation-exchange membrane. *Russian journal of electrochemistry*. 32(2): 206-213.

Kono, Arakawa, 2019 – Kono, N., Arakawa, K. (2019). Nanopore sequencing: review of potential applications in functional genomics. *Development, growth & differentiation*. 61(5): 316-326.

Korschelt et al., 2018 – Korschelt, K., Tahir, M. N., Tremel, W. (2018). A step into the future: applications of nanoparticle enzyme mimics. *Chemistry–A European Journal*. 24(39): 9703-9713.

Kovarik, Jacobson, 2008 – Kovarik, M.L., Jacobson, S.C. (2008). Integrated nanopore/microchannel devices for AC electrokinetic trapping of particles. *Analytical chemistry*. 80(3): 657-664.

Kreysing et al., 2015 – Kreysing, M., Keil, L., Lanzmich, S., Braun, D. (2015). Heat flux across an open pore enables the continuous replication and selection of oligonucleotides towards increasing length. *Nature chemistry*. 7(3): 203-208.

Kuan et al., 2015 – Kuan, A.T., Lu, B., Xie, P., Szalay, T., Golovchenko, J.A. (2015). Electrical pulse fabrication of graphene nanopores in electrolyte solution. *Applied physics letters*. 106(20): 203109.

Kudr et al., 2015 – Kudr, J., Skalickova, S., Nejd, L., Moulick, A., Ruttkay–Nedecky, B., Adam, V., Kizek, R. (2015). Fabrication of solid-state nanopores and its perspectives. *Electrophoresis*. 36(19): 2367-2379.

Kumar et al., 2013 – Kumar, A., Park, K.B., Kim, H.M., Kim, K.B. (2013). Noise and its reduction in graphene based nanopore devices. *Nanotechnology*. 24(49): 495503.

Kuroda et al., 1984 – Kuroda, Y., Yoshii, M., Tsunoo, A., Yasumoto, T., Narahashi, T. (1984). Recording of calcium current in giga-ohm sealed neuro-blastoma cells and the mechanism of action of maitotoxin. *Neurochemical Research*. 9(8): 1172.

Lee et al., 2014 – Lee, C.Y., Hsiao, Y.H., Yu, J.C., Hsu, C.W., Hsu, C.H., Chen, C. (2014). Measurement and Modeling of the M13 Bacteriophages Transport in the Conical-Shaped Nanopore. *ECS Transactions*. 64(16): 51.

Lee et al., 2019 – Lee, J.S., Saharia, J., Bandara, Y.N.D., Karawdeniya, B.I., Goyal, G., Darvish, A., Wang, Q., Kim, M.J., Kim, M.J. (2019). Stiffness measurement of nanosized liposomes using solid-state nanopore sensor with automated recapturing platform. *Electrophoresis*. 40(9): 1337-1344.

Leonard et al., 1986 – Leonard, J., Snutch, T., Lubbert, H., Davidson, N., Lester, H.A. (1986). Macroscopic Na currents with gigaohm seals on mRNA-injected *Xenopus* oocytes. *Biophys J*. 49: 386a.

Li et al., 2023 – Li, H., Zhou, S., Wu, M., Qu, R., Wang, X., Chen, W., Jiang, Y., Jiang, X., Zhen, X. (2023). Light-Driven Self-Recruitment of Biomimetic Semiconducting Polymer Nanoparticles for Precise Tumor Vascular Disruption. *Advanced Materials*. 35(24): 2210920.

Li et al., 2019 – Li, Q., Du, P., Yuan, Y., Yao, W., Ma, Z., Guo, B., Lyu, Y., Wang, P., Wang, H., Nie, A. and Shahbazian-Yassar, R., Lu, J. (2019). Real-time TEM study of nanopore evolution in battery materials and their suppression for enhanced cycling performance. *Nano Letters*. 19(5): 3074-3082.

Li et al., 2018 – Li, Y., Han, R., Bi, C., Li, M., Wang, S., Gao, X. (2018). DeepSimulator: a deep simulator for Nanopore sequencing. *Bioinformatics*. 34(17): 2899-2908.

Liang et al., 2020 – Liang, S., Xiang, F., Tang, Z., Nouri, R., He, X., Dong, M., Guan, W. (2020). Noise in nanopore sensors: Sources, models, reduction, and benchmarking. *Nanotechnology and Precision Engineering (NPE)*. 3(1): 9-17.

Liu et al., 2011 – Liu, S., Zhao, Q., Li, Q., Zhang, H., You, L., Zhang, J., Yu, D. (2011). Controlled deformation of Si₃N₄ nanopores using focused electron beam in a transmission electron microscope. *Nanotechnology*. 22(11): 115302.

Liu et al., 2019 – Liu, X., Song, D., He, X., Wang, Z., Zeng, M., Deng, K. (2019). Nanopore structure of deep-burial coals explored by AFM. *Fuel*, 246, 9-17.

Liu et al., 2021 – Liu, Y., Lopes, R.P., Lüdtke, T., Di Silvio, D., Moya, S., Hamon, J.R., Astruc, D. (2021). “Click” dendrimer-Pd nanoparticle assemblies as enzyme mimics: catalytic o-phenylenediamine oxidation and application in colorimetric H₂O₂ detection. *Inorganic Chemistry Frontiers*. 8(13): 3301-3307.

Loman, Watson, 2015 – Loman, N.J., Watson, M. (2015). Successful test launch for nanopore sequencing. *Nature methods*. 12(4): 303-304.

Loman et al., 2015 – Loman, N.J., Quick, J., Simpson, J.T. (2015). A complete bacterial genome assembled de novo using only nanopore sequencing data. *Nature methods*. 12(8): 733-735.

Maheshwari, 2017 – Maheshwari, N. (2017). Biofunctionalisation of PLGA based polymer nanoparticles for vectorization: interaction with biomimetic lipid membranes and bio-controlled release (Doctoral dissertation, Compiègne).

Maitra et al., 2012 – Maitra, R.D., Kim, J., Dunbar, W.B. (2012). Recent advances in nanopore sequencing. *Electrophoresis*. 33(23): 3418-3428.

Makalowski, Shabardina, 2020 – Makalowski, W., Shabardina, V. (2020). Bioinformatics of nanopore sequencing. *Journal of human genetics*. 65(1): 61-67.

Maklakova et al., 2021 – Maklakova, I.A., Gradov, O.V., Gradova, M.A., Aleksandrov, P.L. (2021). Comparison of SEM-assisted nanoporometric and microporometric morphometric techniques applied for the ultramicroporous polymer films. *Key Engineering Materials*. 899: 660-674.

Mast et al., 2017 – Mast, C., Möller, F., Lanzmich, S., Keil, L., Braun, D. (2017). Hosting early evolution in heated pores of rock. In: *Proc. XVIIIth International Conference on the Origin of*

Life (LPI Contrib. No. 1967), 4037. [Electronic resource]. URL: <https://www.hou.usra.edu/meetings/issol2017/pdf/4037.pdf>

Matthews et al., 2020 – Matthews, B., Arey, B., Barrett, C., Pope, T. (2020). FIB-SEM for Nano-CT of Tritiated LiAlO₂ Pellet Nanopores. *Microscopy and Microanalysis*. 26(S2): 400-401.

Menestrina et al., 2015 – Menestrina, J., Wanunu, M., Siwy, Z. (2015). Rectification Properties of Low Aspect Ratio TEM Drilled Nanopores. *Biophysical Journal*. 108(2): 172a.

Mitkova et al., 2016 – Mitkova, D., Antonova, K., Dimova, R., Vitkova, V. (2016). Mechanical and Electrical Properties of Cell-Mimetic Membranes Studied by Flicker Spectroscopy, Electrodeformation and Electroporation of Lipid Vesicles. In: 3rd National Congress on Physical Sciences (29 Sep. – 2 Oct. 2016, Sofia, Bulgaria). Section: Physics of Living and Soft Matter. Physics in Medicine. [Electronic resource]. URL: <http://upb.phys.uni-sofia.bg/conference/3kongres/disk/html/pdf/So829.pdf>

Molina, Manolakos, 2003 – Molina, C., Manolakos, E. (2003). Special issue on signal processing and neural networks for bioinformatics-Introduction. *Journal of VLSI Signal Processing Systems for Signal Image And Video Technology*. 35(3): 227-228.

Mota et al., 2006 – Mota, M., Teixeira, J., Yelshin, A., Cortez, S. (2006). Utilisation of controlled pore topology for the separation of bioparticles in a mixed-glass beads column. *Journal of Chromatography B*. 843(1): 63-72.

Mota et al., 2008 – Mota, M., Teixeira, J., Yelshin, A., Cortez, S. (2008). Corrigendum to “Utilisation of controlled pore topology for the separation of bioparticles in a mixed-glass beads column”. *Journal of Chromatography B*. 843 (2006): 63-72. *Journal of Chromatography B*. 864(1-2): 178.

Navrotsky et al., 2021 – Navrotsky, A., Hervig, R., Lyons, J., Seo, D. K., Shock, E., Voskanyan, A. (2021). Cooperative formation of porous silica and peptides on the prebiotic Earth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 118(2): e202117118.

Niemöller et al., 2022 – Niemöller, H., Blasius, J., Hollóczki, O., Kirchner, B. (2022). How do alternative amino acids behave in water? A comparative ab initio molecular dynamics study of solvated α -amino acids and α -amino amidines. *Journal of Molecular Liquids*. 367: 120282.

Niether et al., 2016 – Niether, D., Afanasenkau, D., Dhont, J. K., Wiegand, S. (2016). Accumulation of formamide in hydrothermal pores to form prebiotic nucleobases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 113(16): 4272-4277.

Nwankwo, 2013 – Nwankwo, N. (2013). A digital signal processing-based bioinformatics approach to identifying the origins of HIV-1 non B subtypes infecting US Army personnel serving abroad. *Current HIV research*. 11(4): 271-280.

Nwankwo, 2015 – Nwankwo, N.I. (2015). Direct Computerized Translation of Biological data into Biological Information is now feasible: the Gains of Digital Signal Processing-based Bioinformatics Techniques. *Virol-mycol*. 4: 52.

Nwankwo, Okafor, 2023 – Nwankwo, N., Okafor, I. (2023). Bioinformatics procedure for investigating senolytic (anti-aging) agents: A digital signal processing technique. *Aging Medicine*. 6(4): 338-346.

Nwankwo et al., 2015 – Nwankwo, N., Adikwu, M., Okafor, I. (2015). HIV Tropism Prediction: Digital Signal Processing-Based Bioinformatics Approach is Non-Sequence Alignment Dependent. *Computational Biology and Bioinformatics*. 3: 21-30.

Olanipekun, Azmy, 2016 – Olanipekun, B.J., Azmy, K. (2016). Genesis and morphology of intracrystalline nanopores and mineral micro inclusions hosted in burial dolomite crystals: application of Broad Ion Beam-Scanning Electron Microscope (BIB-SEM). *Marine and Petroleum Geology*. 74: 1-11.

Park et al., 2016 – Park, K.B., Kim, H.J., Kim, H.M., Han, S.A., Lee, K.H., Kim, S.W., Kim, K.B. (2016). Noise and sensitivity characteristics of solid-state nanopores with a boron nitride 2-D membrane on a pyrex substrate. *Nanoscale*. 8(10) : 5755-5763.

Park et al., 2007 – Park, S.R., Peng, H., Ling, X.S. (2007). Fabrication of nanopores in silicon chips using feedback chemical etching. *Small*. 3(1): 116-119.

Parkhutik, Timashev, 2000 – Parkhutik, V., Timashev, S. (2000). Kinetics of porous silicon growth studied using flicker-noise spectroscopy. *Journal of Applied Physics*, 87(10), 7558-7566.

Parkhutik et al., 2000 – Parkhutik, V., Budnikov, E. Y., Timashev, S. F. (2000). Application of flicker–noise spectroscopy in studies of porous silicon growth and properties. *Materials Science and Engineering: B*. 69: 53-58.

Parkhutik et al., 2003 – Parkhutik, V., Collins, B., Sailor, M., Vstovsky, G., Timashev, S. (2003). Analysis of morphology of porous silicon layers using Flicker noise spectroscopy. *Physica status solidi (a)*. 197(1): 88-92.

Parkin et al., 2018 – Parkin, W. M., Drndić, M. (2018). Signal and noise in FET-nanopore devices. *ACS sensors*. 3(2): 313-319.

Patil et al., 2020 – Patil, O., Manikandan, D., Nandigana, V.V. (2020). A molecular dynamics simulation framework for predicting noise in solid-state nanopores. *Molecular Simulation*. 46(13): 1011-1016.

Paul et al., 2017 – Paul, P.K., Treetong, A., Suedee, R. (2017). Biomimetic insulin-imprinted polymer nanoparticles as a potential oral drug delivery system. *Acta pharmaceutica*. 67(2): 149-168.

Petrova et al., 2015 – Petrova, T.M., Ponomarev, Y.N., Solodov, A. A., Solodov, A. M., Danilyuk, A. F. (2015). Spectroscopic nanoporometry of aerogel. *JETP Letters*, 101(1), 65-67.

Pinheiro, Holliger, 2014 – Pinheiro, V.B., Holliger, P. (2014). Towards XNA nanotechnology: new materials from synthetic genetic polymers. *Trends in biotechnology*. 32(6): 321-328.

Plucinski et al., 2014 – Plucinski, L., Chen, Y., Liu, G.L. (2014). A Silicon Nanopore Device for On-Chip Patch Clamp Measurements of Single Ion Channel Activity. *MRS Online Proceedings Library*. 1720(1): 29-32.

Popa et al., 2010 – Popa, A.M., Angeloni, S., Burgi, T., Hubbell, J. A., Heinzelmann, H., Pugin, R. (2010). Dynamic perspective on the function of thermoresponsive nanopores from in situ AFM and ATR-IR investigations. *Langmuir*. 26(19): 15356-15365.

Powell et al., 2009 – Powell, M.R., Vlassiouk, I., Martens, C., Siwy, Z.S. (2009). Nonequilibrium 1/f noise in rectifying nanopores. *Physical review letters*. 103(24): 248104.

Prabhu et al., 2011 – Prabhu, A.S., Freedman, K.J., Robertson, J.W., Nikolov, Z., Kasianowicz, J.J., Kim, M.J. (2011). SEM-induced shrinking of solid-state nanopores for single molecule detection. *Nanotechnology*. 22(42): 425302.

Prakash et al., 2012 – Prakash, S., Pinti, M., Bellman, K. (2012). Variable cross-section nanopores fabricated in silicon nitride membranes using a transmission electron microscope. *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 22(6): 067002.

Qian, Egerton, 2017 – Qian, H., Egerton, R.F. (2017). Solid-state nanopores of controlled geometry fabricated in a transmission electron microscope. *Applied Physics Letters*. 111(19): 193106.

Ragg et al., 2017 – Ragg, R., Korschelt, K., Herget, K., Natalio, F., Tahir, M. N., Tremel, W. (2017). Inorganic nanoparticles as enzyme mimics. In *Biocatalysis and Nanotechnology* (pp. 531-559). Jenny Stanford Publishing.

Ragg et al., 2016 – Ragg, R., Tahir, M. N., Tremel, W. (2016). Solids go bio: inorganic nanoparticles as enzyme mimics. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2016(13-14): 1906-1915.

Rand et al., 2017 – Rand, A.C., Jain, M., Eizenga, J.M., Musselman-Brown, A., Olsen, H.E., Akeson, M., Paten, B. (2017). Mapping DNA methylation with high-throughput nanopore sequencing. *Nature methods*. 14(4): 411-413.

Rasmussen, 2000 – Rasmussen, B. (2000). Filamentous microfossils in a 3,235-million-year-old volcanogenic massive sulphide deposit. *Nature*. 405(6787): 676-679.

Reccius, Fromherz, 2004 – Reccius, C.H., Fromherz, P. (2004). Giant lipid vesicles impaled with glass microelectrodes: GigaOhm seal by membrane spreading. *Langmuir*. 20(25): 11175-11182.

Rezzonico, 2014 – Rezzonico, F. (2014). Nanopore-based instruments as biosensors for future planetary missions. *Astrobiology*. 14(4): 344-351.

Rhee, Burns, 2007 – Rhee, M., Burns, M.A. (2007). Nanopore sequencing technology: nanopore preparations. *Trends in Biotechnology*. 25(4): 174-181.

Rimmer et al., 2021 – Rimmer, P.B., Ranjan, S., Rugheimer, S. (2021). Life's origins and the search for life on rocky exoplanets. *Elements: An International Magazine of Mineralogy, Geochemistry, and Petrology*. 17(4): 265-270.

Rodrigues et al., 2019 – Rodrigues, F., Georgelin, T., Gabant, G., Rigaud, B., Gaslain, F., Zhuang, G., Gardénia da Fonseca, M., Valtchev, V., Touboul, D., Jaber, M. (2019). Confinement

and Time Immemorial: Prebiotic Synthesis of Nucleotides on a Porous Mineral Nanoreactor. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 10(15): 4192-4196.

Rubloff, 2008 – Rubloff, G.W. (2008). TEM-based metrology for HfO₂ layers and nanotubes formed in anodic aluminum oxide nanopore structures. *small*. 4(8): 1223-1232.

Russell, 2006 – Russell, M. (2006). First life: Billions of years ago, deep under the ocean, the pores and pockets in minerals that surrounded warm, alkaline springs catalyzed the beginning of life. *American Scientist*. 94(1): 32-39.

Saharia et al., 2020 – Saharia, J., Bandara, Y. N. D., Karawdeniya, B. I., Alexandrakis, G., Kim, M.J. (2020). Assessment of 1/f noise associated with nanopores fabricated through chemically-tuned controlled dielectric breakdown. *Electrophoresis*. 42(7-8): 899-909.

Savickas et al., 2020 – Savickas, S., Kastl, P., auf dem Keller, U. (2020). Combinatorial degradomics: Precision tools to unveil proteolytic processes in biological systems. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 1868(6): 140392.

Schatz, 2017 – Schatz, M.C. (2017). Nanopore sequencing meets epigenetics. *Nature methods*. 14(4): 347-348.

Schlotter et al., 2020 – Schlotter, T., Weaver, S., Zambelli, T., Voros, J., Aramesh, M. (2020). Force-controlled Nanopores for Single Cell Measurements using Micro-channelled AFM Cantilevers. *Biophysical Journal*. 118(3): 174a.

Sedov et al., 2013 – Sedov, I.A., Stolov, M.A., Solomonov, B.N. (2013). Thermodynamics of solvation and solvophobic effect in formamide. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 64: 120-125.

Serpedin et al., 2009 – Serpedin, E., Garcia-Frias, J., Huang, Y., Braga-Neto, U. (2009). Applications of signal processing techniques to bioinformatics, genomics, and proteomics. *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*. 2009(1): 1-2.

Shafiei Souderjani et al., 2023 – Shafiei Souderjani, A., Bakouei, M., Saidi, M.H., Taghipoor, M. (2023). Electrophoretic motion of hydrophobic spherical particles in nanopore: Characteristics, separation, and resistive pulse sensing. *Physics of Fluids*. 35(2): 022005.

Sharon et al., 2023 – Sharon, S.E., Aharonov, A., Mordechai, H.S., Tavakoli, J., Sharabi, M. (2023). Collagen-Based Micro/Nano Fibrous Constructs: Step-By-Step Reverse Biomimetics of Structure and Mechanical Function. *ACS Applied Polymer Materials*. 5(4): 2816-2829.

Shekar et al., 2016 – Shekar, S., Niedzwiecki, D.J., Chien, C.C., Ong, P., Fleischer, D.A., Lin, J., Rosenstein, J.K., Drndic, M., Shepard, K.L. (2016). Measurement of DNA translocation dynamics in a solid-state nanopore at 100 ns temporal resolution. *Nano letters*. 16(7): 4483-4489.

Shi et al., 2015 – Shi, X., Gao, R., Ying, Y.L., Si, W., Chen, Y., Long, Y.T. (2015). An integrated system for optical and electrical detection of single molecules/particles inside a solid-state nanopore. *Faraday Discussions*. 184: 85-99.

Shintaro et al., 2015 – Shintaro, I., Yamazaki, H., Tsukahara, M., Esashika, K., Saiki, T. (2015). Measurement of Salt Dependence of Single DNA Translocation through Si Nanopores with Ultraviolet Excitation. *Biophysical Journal*. 108(2): 330a.

Singh et al., 2019 – Singh, K., Mishra, A., Sharma, D., Singh, K. (2019). Nanotechnology in enzyme immobilization: An overview on enzyme immobilization with nanoparticle matrix. *Current Nanoscience*. 15(3): 234-241.

Siwy, Fuliński, 2003 – Siwy, Z., Fuliński, A. (2003). 1/f noise in ion transport through nanopores: origins and mechanism. *AIP Conference Proceedings*. 665: 273-282.

Sixi, Anlian, 2004 – Sixi, C., Anlian, Q. (2004). An in-pipette micropressure control system of Giga-Ohm seal in patch clamp. *Journal Huazhong University Of Science And Technology Nature Science (Chinese Edition)*. 32(10): 60-62.

Smeets et al., 2009 – Smeets, R.M.M., Dekker, N.H., Dekker, C. (2009). Low-frequency noise in solid-state nanopores. *Nanotechnology*. 20(9): 095501.

Smeets et al., 2008 – Smeets, R.M., Keyser, U.F., Dekker, N.H., Dekker, C. (2008). Noise in solid-state nanopores. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(2): 417-421.

Sokolov et al., 2014 – Sokolov, V.N., Razgulina, O.V., Privesentsev, V.V., Petrov, D.V. (2014). Computer analysis of the AFM images of the nanopore system on the SiO₂/Si structure surface, obtained by Zn ion implantation. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*. 78(9): 859-863.

[Song et al., 2003](#) – Song, R., Zeng, H., Zhang, S., Wang, Y., Han, X., Chen, X., Wang, L. (2023). Low-frequency flicker noise in stochastic ionic transport across atomically thin graphene nanopores. *Cell Reports Physical Science*. 4(1) : 101210.

[Song et al., 2018](#) – Song, Y., Li, X., Fan, J. B., Kang, H., Zhang, X., Chen, C., Liang, X., Wang, S. (2018). Interfacially polymerized particles with heterostructured nanopores for glycopeptide separation. *Advanced Materials*. 30(39): 1803299.

[Steinbock et al., 2013](#) – Steinbock, L.J., Bulushev, R.D., Krishnan, S., Raillon, C., Radenovic, A. (2013). DNA translocation through low-noise glass nanopores. *Acs Nano*. 7(12): 11255-11262.

[Storm et al., 2003a](#) – Storm, A.J., Chen, J.H., Ling, X.S., Zandbergen, H.W., Dekker, C. (2003). Fabrication of solid-state nanopores with single-nanometre precision. *Nature materials*. 2(8): 537-540.

[Storm et al., 2003b](#) – Storm, A.J., Chen, J., Ling, S., Zandbergen, H., Dekker, C. (2003). In-situ TEM fabrication of SiO₂ nanopores for DNA translocation studies. *APS March Meeting Abstracts*. Pp. S13-008.

[Strlic et al., 2009](#) – Strlic, M., Thomas, J., Trafela, T., Cséfalvayová, L., Kralj Cigić, I., Kolar, J., Cassar, M. (2009). Material degradomics: on the smell of old books. *Analytical Chemistry*. 81(20): 8617-8622.

[Su et al., 2020](#) – Su, S., Guo, X., Fu, Y., Xie, Y., Wang, X., Xue, J. (2020). Origin of nonequilibrium 1/f noise in solid-state nanopores. *Nanoscale*. 12(16): 8975-8981.

[Tabard-Cossa et al., 2007](#) – Tabard-Cossa, V., Trivedi, D., Wiggin, M., Jetha, N.N., Marziali, A. (2007). Noise analysis and reduction in solid-state nanopores. *Nanotechnology*. 18(30): 305505.

[Takemasa et al., 2011](#) – Takemasa, M., Fujita, M., Maeda, M. (2011). 3I1422 Single molecular analysis of glycans and glycoproteins using a solid state nanopore (3I Protein: Measurement & Analysis 2, The 49th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan). *Seibutsu Butsuri*. 51(supplement): S138-S139.

[Taran et al., 2019](#) – Taran, O., Chen, C., Omosun, T.O., Hsieh, M.C., Rha, A., Goodwin, J.T., Mehta, A.K., Grover, M.A., Lynn, D.G. (2017). Expanding the informational chemistries of life: peptide/RNA networks. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 375(2109): 20160356.

[Tasserit et al., 2010](#) – Tasserit, C., Koutsioubas, A., Lairez, D., Zalczer, G., Clochard, M.C. (2010). Pink noise of ionic conductance through single artificial nanopores revisited. *Physical review letters*. 105(26): 260602.

[Thakur, Movileanu, 2019](#) – Thakur, A.K., Movileanu, L. (2019). Real-time measurement of protein–protein interactions at single-molecule resolution using a biological nanopore. *Nature biotechnology*. 37(1): 96-101.

[Timashev, 2006](#) – Timashev, S.F. (2006). Flicker noise spectroscopy and its application: Information hidden in chaotic signals. *Russian Journal of Electrochemistry*. 42: 424-466.

[Timashev, Polyakov, 2007](#) – Timashev, S.F., Polyakov, Y.S. (2007). Review of flicker noise spectroscopy in electrochemistry. *Fluctuation and Noise letters*. 7(02): R15-R47.

[Timashev, Polyakov, 2008a](#) – Timashev, S.F., Polyakov, Y.S. (2008). A Review of Flicker-Noise Spectroscopy: Information in Chaotic Signals. *Simultaneity: Temporal Structures and Observer Perspectives*, 270-285.

[Timashev, Polyakov, 2008b](#) – Timashev, S.F., Polyakov, Y.S. (2008). Analysis of discrete signals with stochastic components using flicker noise spectroscopy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 18(09): 2793-2797.

[Timashev, Vstovskii, 2003](#) – Timashev, S.F., Vstovskii, G.V. (2003). Flicker-noise spectroscopy for analyzing chaotic time series of dynamic variables: Problem of signal-to-noise relation. *Russian Journal of Electrochemistry*. 39: 141-153.

[Timp et al., 2010](#) – Timp, W., Mirsaidov, U.M., Wang, D., Comer, J., Aksimentiev, A., Timp, G. (2010). Nanopore sequencing: electrical measurements of the code of life. *IEEE transactions on nanotechnology*. 9(3): 281-294.

[Tjäderhane et al., 2015](#) – Tjäderhane, L., Buzalaf, M. A. R., Carrilho, M., Chaussain, C. (2015). Matrix metalloproteinases and other matrix proteinases in relation to cariology: the era of 'dentin degradomics'. *Caries research*. 49(3): 193-208.

- Tong et al., 2017 – Tong, S., Dong, Y., Zhang, Q., Elsworth, D., Liu, S. (2017). Quantitative analysis of nanopore structural characteristics of lower Paleozoic shale, Chongqing (Southwestern China): combining FIB-SEM and NMR cryoporometry. *Energy & fuels*. 31(12): 13317-13328.
- Uram et al., 2008 – Uram, J.D., Ke, K., Mayer, M. (2008). Noise and bandwidth of current recordings from submicrometer pores and nanopores. *ACS Nano*. 2(5): 857-872.
- van der Helm et al., 2017 – van der Helm, E., Imamovic, L., Hashim Ellabaan, M. M., van Schaik, W., Koza, A., Sommer, M.O. (2017). Rapid resistome mapping using nanopore sequencing. *Nucleic acids research*. 45(8): e61-e61.
- Verma, Melosh, 2010 – Verma, P., Melosh, N.A. (2010). Gigaohm resistance membrane seals with stealth probe electrodes. *Applied Physics Letters*. 97(3): 033704.
- Vlassiuk, 2009 – Vlassiuk, I.V. (2009). Non-equilibrium 1/f noise in rectifying nanopores. *Physical Review Letters*. 103(24): 248104.
- Vockenroth et al., 2008 – Vockenroth, I.K., Fine, D., Dodabalapur, A., Jenkins, A.T.A., Köper, I. (2008). Tethered bilayer lipid membranes with giga-ohm resistances. *Electrochemistry communications*. 10(2): 323-328.
- Wang et al., 2021 – Wang, X., Hu, A., Du, K., Feng, F. (2021). Biomimetic polymer-templated copper nanoparticles stabilize a temozolomide intermediate for chemotherapy against glioblastoma multiforme. *ACS Applied Bio Materials*. 4(11): 8004-8012.
- Wei et al., 2010 – Wei, R., Pedone, D., Zürner, A., Döblinger, M., Rant, U. (2010). Fabrication of metallized nanopores in silicon nitride membranes for single-molecule sensing. *small*. 6(13): 1406-1414.
- Wells et al., 2022 – Wells, C.C., Melnikov, D.V., Gracheva, M.E. (2022). Brownian dynamics of cylindrical capsule-like particles in a nanopore in an electrically biased solid-state membrane. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 24(5): 2958-2965.
- Wen et al., 2017b – Wen, C., Zeng, S., Arstila, K., Sajavaara, T., Zhu, Y., Zhang, Z., Zhang, S.L. (2017). Generalized noise study of solid-state nanopores at low frequencies. *ACS sensors*. 2(2): 300-307.
- Wen et al., 2017 – Wen, C., Zhang, Z., Zhang, S.L. (2017). Physical model for rapid and accurate determination of nanopore size via conductance measurement. *ACS sensors*. 2(10): 1523-1530.
- Willner et al., 2007 – Willner, I., Basnar, B., Willner, B. (2007). Nanoparticle-enzyme hybrid systems for nanobiotechnology. *The FEBS journal*. 274(2): 302-309.
- Wojcik, Krapf, 2011 – Wojcik, T.R., Krapf, D. (2011). Solid-state nanopore recognition and measurement using Shannon entropy. *IEEE Photonics Journal*. 3(3): 337-343.
- Wu et al., 2011 – Wu, C., Bai, S., Ansorge-Schumacher, M.B., Wang, D. (2011). Nanoparticle cages for enzyme catalysis in organic media. *Adv. Mater.* 23(47): 5694-5699.
- Wu et al., 2010 – Wu, M.Y., Chen, P., Ziese, U., Alkemade, P.F., Salemink, H.W., Zandbergen, H.W. (2010). TEM study of locally coated nanopore fabricated by ion-beam-induced deposition in a thin membrane. *Micron*. 41(6): 609-614.
- Xia et al., 2018 – Xia, D., Huynh, C., McVey, S., Kobler, A., Stern, L., Yuan, Z., Ling, X.S. (2018). Rapid fabrication of solid-state nanopores with high reproducibility over a large area using a helium ion microscope. *Nanoscale*. 10(11): 5198-5204.
- Xu et al., 2019 – Xu, S., Lattuada, M., Mayer, M. (2019). Simulation of the Motion of Arbitrarily Shaped Protein Molecules in Nanopores using Clusters of Rigid Spherical Particles. *Biophysical Journal*. 116(3): 447a-448a.
- Yamazaki et al., 2014 – Yamazaki, H., Kimura, S., Tsukahara, M., Ito, S., Esashika, K., Saiki, T. (2014). Highly sensitive measurement of single DNA translocation through an ultraviolet light spot on silicon nanopore. *Proc. SPIE*. 8954: 895407.
- Yan, Huang, 2019 – Yan, S., Huang, S. (2019). Direct Sequencing of Xeno-Nucleic Acids using Nanopore. *Biophysical Journal*. 116(3): 316a.
- Yang, Yamamoto, 2016 – Yang, L., Yamamoto, T. (2016). Quantification of virus particles using nanopore-based resistive-pulse sensing techniques. *Frontiers in microbiology*. 7: 220188.
- Yemini et al., 2009 – Yemini, M., Hadad, B., Liebes, Y., Goldner, A., Ashkenasy, N. (2009). The controlled fabrication of nanopores by focused electron-beam-induced etching. *Nanotechnology*. 20(24): 245302.

Yu et al., 2014 – Yu, H., Qiu, X., Nunes, S.P., Peinemann, K.V. (2014). Biomimetic block copolymer particles with gated nanopores and ultrahigh protein sorption capacity. *Nature communications*. 5(1): 4110.

Yu, Luo, 2014 – Yu, W., Luo, K. (2014). Polymer translocation through a nanopore driven by binding particles: Influence of chain rigidity. *Physical Review E*. 90(4): 042708.

Yu et al., 2012 – Yu, W., Ma, Y., Luo, K. (2012). Translocation of stiff polymers through a nanopore driven by binding particles. *The Journal of chemical physics*. 137(24).

Zhang et al., 2020 – Zhang, J., Tang, Y., He, D., Sun, P., Zou, X. (2020). Full-scale nanopore system and fractal characteristics of clay-rich lacustrine shale combining FE-SEM, nano-CT, gas adsorption and mercury intrusion porosimetry. *Applied Clay Science*. 196: 105758.

Zhang et al., 2006 – Zhang, W., Zhang, D., Fan, T., Ding, J., Guo, Q., Ogawa, H. (2006). Fabrication of ZnO microtubes with adjustable nanopores on the walls by the templating of butterfly wing scales. *Nanotechnology*. 17(3): 840.

Zhang et al., 2018 – Zhang, Z.Y., Deng, Y.S., Tian, H.B., Yan, H., Cui, H.L., Wang, D.Q. (2018). Noise analysis of monolayer graphene nanopores. *International journal of molecular sciences*. 19(9): 2639.

Zhou et al., 2018 – Zhou, S., Liu, D., Cai, Y., Karpyn, Z., Yao, Y. (2018). Comparative analysis of nanopore structure and its effect on methane adsorption capacity of Southern Junggar coalfield coals by gas adsorption and FIB-SEM tomography. *Microporous and Mesoporous Materials*. 272: 117-128.

Zhou et al., 2016 – Zhou, S., Wang, L., Chen, X., Guan, X. (2016). Label-free nanopore single-molecule measurement of trypsin activity. *ACS sensors*. 1(5): 607-613.

Zhou et al., 2016b – Zhou, S., Yan, G., Xue, H., Guo, W., Li, X. (2016). 2D and 3D nanopore characterization of gas shale in Longmaxi formation based on FIB-SEM. *Marine and Petroleum Geology*. 73: 174-180.

Zhu et al., 2019 – Zhu, J., Guo, M., Liu, Y., Shi, X., Fan, F., Gu, M., Yang, H. (2019). In Situ TEM of Phosphorus-Dopant-Induced Nanopore Formation in Delithiated Silicon Nanowires. *ACS applied materials & interfaces*. 11(19): 17313-17320.

Zhu et al., 2015 – Zhu, X.R., Wang, L., Wang, C.M., Jiao, Z., Wang, W.D., Qin, G.Y. (2015). Electroosmosis-Driven Polystyrene Particles Transport Across Polymer Membrane Containing a Conical-Shaped Nanopore. *Asian Journal of Chemistry*. 27(6): 48.

Zschiegner et al., 2008 – Zschiegner, S., Russ, S., Valiullin, R., Coppens, M. O., Dammers, A. J., Bunde, A., Kärger, J. (2008). Normal and anomalous diffusion of non-interacting particles in linear nanopores. *The European Physical Journal Special Topics*. 161: 109-120.

Нанопоровые технологии для молекулярной биотехнологии: от нанопорового секвенирования до счета и измерения параметров бионаночастиц на нанопорах (Экспресс-обзор)

Евгений Денисович Адамович ^{a, *}, Олег Валерьевич Градов ^a

^a ИХФ РАН, ОДХБП, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Известно, насколько перспективно использование нанопор для секвенирования ДНК, в том числе в задачах функциональной геномики и эпигенетики. Например, уже полномасштабно реализуются проекты с нанопоровым секвенированием полных бактериальных геномов и полных метагеномов, а также резистомов (пулов генов антибиотикорезистентности) в сообществах микроорганизмов. В основе методики лежит изменение электрических параметров и анализ сигнала при прохождении молекул через нанопору. Кроме ДНК, данным методом могут быть исследованы характеристики пептидов и белков, гликанов и протеогликанов и множества супрамолекулярных структур на базе белков и ДНК (например, вирусов, в частности бakteорифагов), а также микрочастиц и липосом. Представляется возможным анализ не только рецентных биомолекулярных

* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: eugenjournal@gmail.com (Е.Д. Адамович)

полимерных структур, но также и биомиметических и ксенобиохимических последовательностей и ультрамикрочастиц. Унифицированные принципы нанопорового анализа для различных биологических макромолекул свидетельствуют о возможности экспликации технологий нанопоровых измерений для различных задач. Однако для этого нужно калибровать и контролировать сами размеры нанопор-детекторов. Соответственно, одним из подобных методов является мультипараметрическая морфометрия пор, осуществляемая в автоматическом (с использованием методов машинного распознавания образов) или в ручном режиме. Источником данных для этого метода могут быть системы сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии. При этом может быть использован не только размер пор, но и безрамерные характеристики (параметры эллиптичности, удлиненности, компактности, округлости, отношения диаметров Фере для разных уровней среза или травления нанопор и т.д.). Данная работа является расширенной версией доклада по указанным темам, готовившегося в 2021 году (для конференции по новым полимерным и композитным материалам). Данная расширенная версия интегрирована с текстами докладов (по измерениям биологических и вирусных частиц на порах разных размеров и геометрий) виртуального совещания, состоявшегося в формате онлайн в период пандемии коронавирусной инфекции COVID (Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 – March 15, 2022)). Несмотря на существенное устаревание некоторых частей данного обзора, физические принципы детектирования не изменились, равно как и биологическая и биомедицинская значимость данного подхода. Это позволяет рассматривать данный материал в качестве добротного дидактического справочного источника (а также как ретрофорсайтный обзор, ряд предположений и библиографических выводов которого уже сбылся или начинает сбываться в настоящее время – через несколько лет после написания и апробации исходных докладов).

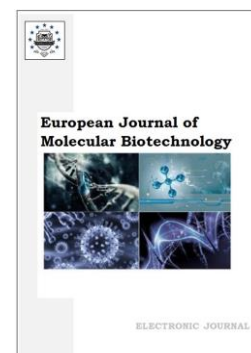
Ключевые слова: нанопоровое секвенирование, импедансные методы счета и измерения размеров частиц, счет и измерение размеров бионаночастиц, ультраструктура, измерения размеров нанопор, геометрия нанопор, биоинформатика на базе цифровой обработки сигнала.

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA
European Journal of Molecular Biotechnology
Issued since 2013.
E-ISSN: 2409-1332
2024. 12(1): 33-55

DOI: 10.13187/ejmb.2024.1.33
<https://ejmb.cherkasgu.press>



Lecture Notes on History of Determination of Bio-Antioxidants and Neuromediators by GC- and GC-MS Techniques in Personalized Molecular Medicine

Evgenii D. Adamovich ^a, Oleg V. Gradov ^a, Fedor K. Orekhov ^{a, *}

^a Semenov Institute of Chemical Physics, CHEMBIO Dept., Moscow, Russian Federation

Abstract

A significant task related to the practice of using various antioxidants in medicine is their detection in natural samples, pharmaceutical substances and their precursors, in human tissues and physiological secretions. Without registering the redox status of the latter, the transition from redox biology to redox medicine cannot be made. Without objective registration of redox status, a constructive approach to redox pathology, redox etiology and redox prevention of diseases by introducing antioxidant-containing foods and active additives into the diet is impossible. Therefore, technologies for analytical and analytical biochemistry of antioxidants are extremely important in setting problems in redox medicine. At the same time, many methods that are used for these purposes determine the activity, but not specific, selective in composition and reactivity in a given environment, chemical systems, an example of which is the potentiometric determination of redox-active forms. If we accept that many antioxidant schemes work effectively in microheterogeneous/ultramicroheterogeneous environments, and biological tissue with organelles with different electrophysical parameters is one of the most typical examples of these environments, then it becomes obvious that additive analysis, as well as assessment of the overall redox efficiencies are not stringent enough for redox medicine. It is necessary, at a minimum, to separately evaluate the concentrations of different redox components and antioxidants, and, as a maximum, to carry out position-sensitive analysis – in the compartments in which the reaction process takes place. The second task relates to typical cytochemistry or ultrastructural biochemistry, therefore it is not considered in this review, and the first task is simple, from the point of view of measurements at individual points or with averaging over a sample – that is, standard methods of bioanalytical chemistry. In particular, methods of gas chromatography of antioxidants, which are most intensively developed in the aspect of GC-MS, can be considered the optimal means for achieving such analytical goals. However, classical gas chromatographic techniques can also be used for these purposes, as will be shown in this historical bibliographic review, based on a course of lectures on these methods that has been formed since the 2000s to 2020s (due to which the depth of the search, unlike the latest reviews, is not limited to the last few years, and the review has a significant historical bias).

Keywords: redox-status, antioxidants, bio-antioxidants, redox-etiology, redox-pathology, neuromediators, neurotransmitters, microheterogeneous systems.

* Corresponding author
E-mail addresses: theorehov@gmail.com (F.K. Orekhov)

1. Практическая важность аналитического определения антиоксидантов.

Существенную задачу, относящуюся к практике применения в медицине различных антиоксидантов (Kancheva, Kasaikina, 2013), представляет их детектирование в природных образцах (Guseva et al., 2010; Baranova et al., 2012), фармацевтических субстанциях, их прекурсорах (Ozhogina, Kasaikina, 1995; Kasaikina et al., 1998), в тканях человека и его физиологических выделениях. Без регистрации редокс-статуса последних вопрос перехода от редокс-биологии (Halliwell, 2006; Circu, Aw, 2011; Flohé, 2020; Feelisch et al., 2022) к редокс-медицине (Sies, 2015; Ali, Walker, 2018; Mas-Bargues et al., 2022; Bellanti et al., 2022; Bourgonje et al., 2003) не может ставиться. А это значит, что без объективной регистрации редокс-статуса невозможен конструктивный подход к редокс-патологии (Huang et al., 2004; Burgoyne et al., 2012; Li et al., 2013; Frye, James, 2014; Handy, Loscalzo, 2016; Chen et al., 2021), редокс-этиологии (Aitken, Curry, 2011; Da Costa, 2018) и к редокс-профилактике заболеваний (Bailey, 2010; Silva et al., 2020), обеспечиваемой введением в рацион антиоксидант-содержащих пищевых продуктов и активных добавок (Diplock, 1991; Harman, 1995; Ji, 1995; Packer, 1997; Ruhe, McDonald, 2001; Fraga, Oteiza, 2002; Askew, 2002; Quiles et al., 2002; Hsu, Guo, 2002; Gaetke, Chow, 2003; McDonough, 2003; Heyland et al., 2005; Granados-Principal et al., 2010).

Очевидно, что, не имея возможности аналитически отследить агенты, действующие как антиоксиданты в метаболизме, невозможно осуществить регуляцию их содержания в ткани, а, в идеале, управление антиоксидант-индуцированным статусом клеток, ткани, по крайней мере, с целью попасть в пул оптимальных концентраций с прогнозируемым физиологическим эффектом (Bagirov, 2004; Bocharova, Bocharova, 2017; Huyut, Huyut, 2021). Поэтому технологии аналитической химии антиоксидантов (Robards, Dilli, 1987; Sawai, Moon, 2000; Perrin, Meyer, 2003; Budnikov, Ziyatdinova, 2005; Ziyatdinova, Budnikov, 2018) и, в частности, аналитической биохимии антиоксидантов (Rumley, Paterson, 1998; Abou-Elella et al., 2014; Marmaro, 2017) имеют крайне важное значение в постановке задач в редокс-медицине. В то же время, многие методы, которые используются в данных целях, определяют активность, но не специфические, селективные по составу и реактивности в данной среде, химические системы, примером чего является потенциметрическое определение редокс-активных форм (в частности радикальных форм (Ivanova et al., 2017)) и антиоксидантов (Brainina, 2004, 2007; Lee et al., 2014; Tessutti et al., 2013; Kazakov et al., 2019; Ivanova et al., 2020).

Если принять, что многие антиоксидантные схемы эффективно работают в микрогетерогенных/ультрамикрогетерогенных средах (Kasaikina et al., 2017a), а биологическая ткань с органеллами с различными электрофизическими параметрами является одним из наиболее характерных примеров данных сред, то становится очевидно, что аддитивный анализ, а также оценка по общей редокс-эффективности, увы, не являются достаточно-строгими для целей редокс-медицины. Необходимо, как минимум, отдельно оценивать концентрации разных редокс-компонентов, антиоксидантов, а, как максимум, производить анализ позиционно-чувствительно – в компартаментах, в которых разыгрывается реакционный процесс, независимо от того, о каких – растительных или животных – тканях идёт речь (Pérez-Peiró et al., 2023; Yeum et al., 2001; Yeum et al., 2004; Aldini et al., 2003; Banu et al., 2017; Crapo et al., 1993; Tan et al., 2011ab; Sundar et al., 2004; Shafiq et al., 2020; Palma et al., 2023).

Вторая задача относится к типичной цитохимии или ультраструктурной биохимии, поэтому здесь не рассматривается, а первая задача вполне проста, с точки зрения измерения в отдельных точках или с усреднением по выборке – то есть стандартными методами биоаналитической химии (Hinchen, 1967; Frank et al., 1981; Miller, Miller, 1988; Danzer, 1989; Ziegel, 2004; Ellison, Fearn, 2005; Goncharov et al., 2015; Palma et al., 2023). В частности, методы газовой хроматографии антиоксидантов, с начала 2000-х гг. (Zuo et al., 2002; Guo et al., 2006; Guo et al., 2007; Shin, 2007; Tsai, Lee, 2008; Li et al., 2009; Zafra-Gómez et al., 2010; Alin, Hakkarainen, 2011; Shuangshuang, 2013; Ahmad et al., 2015; Nasr et al., 2019; Viet et al., 2019; Svecnjak et al., 2020; Frauscher et al., 2020; Gupta et al., 2021) наиболее интенсивно развивающиеся в аспекте ГХ-МС (на фоне чего остальные газохроматографические техники "блекнут, теряя свой классический блеск" (Luong et al., 2013; Keene et al., 2019)), могут считаться оптимальным средством для достижения подобных аналитических целей. Однако

и классические газохроматографические техники могут быть использованы для этих целей, как будет показано ниже.

2. К вопросу о "диалектических механизмах" в редокс-физиологии.

Вместе с тем – несмотря на упрощенный подход – химическая физика систем молекулярно-биологической регуляции не меняется, являясь диалектическим (Jeney, 1962; Bellu, 1973; Budreiko, 1974a; Budreiko, 1974b; Goldstein, 1997; Neves et al., 2012; Pechenkin, 2014; Imyanitov, 2016; Núñez et al., 2019; Zhu, Wang, 2023) отражением механизмов соответствующих физиолого-биохимических реакций. Например, в случае общеизвестных тиолов сосуществуют проокислительные и антиоксидантные эффекты (Straghan et al., 1996; Graham, Wood, 1996; Lynch, Frei, 1997; Iwata et al., 1997; Kim et al., 2001; Leroy, 2003; Menon et al., 2005; Fujisawa, Kadoma, 2006; Zinatullina et al., 2018a; Valent et al., 2022). В только что цитированной статье (Zinatullina et al., 2018a) показано, что проокислительные эффекты нативных тиолов связаны с реакциями легко присоединяющихся к ненасыщенным связям тиольных радикалов, которые, в частности, образуются в обменных реакциях тиолов с другими радикалами и при взаимодействии тиолов с гидропероксидами.

В то же время, в растворах, при физиологической температуре, механизмы антиокислительного действия естественных тиолов (глутатион, цистеин, гомоцистеин) включают реакции с активными формами кислорода – пероксильными радикалами (и пероксидом водорода), а восстановление последнего (пероксида водорода) сопровождается образованием радикалов. Фенольные антиоксиданты, использованные в только что цитированной работе (ресвератрол и кофейная кислота) расходуются при взаимодействии с глутатионом. Реакция ускоряется в присутствии пероксида водорода. Таким образом, на примере тиолов можно проиллюстрировать весь спектр антагонистических и конкурентных, кооперативных и синергетически действующих процессов в химии подобных систем, исключая обусловленные дополнительными фазами и компарментализующими границами. Для химии растворов, химии гомогенных сред (и в водной, и в неводной среде (Zinatullina et al., 2017a; Zinatullina et al., 2017b)) это достаточно.

3. Экскурс в химию микрогетерогенных систем и мембраномиметиков.

Для химии микрогетерогенных систем ситуация выглядит ещё сложнее (Lissi, Rubio, 1990; Oliveira et al., 2001; Huang et al., 2005; Bohström, 2012; Chakraborty, 2013; Moreiraa, Lyonb, 2022), как в аспекте поведения вещества в мицеллах, так и в аспекте фотометрического и спектрофотометрического определения, а также в аспекте хроматографии и хромато-масс-спектрометрии соответствующих систем, становящейся почти невозможной без нарушения структуры микрогетерогенной системы (то есть метод перестаёт хоть в какой-то мере относиться к методам неразрушающего контроля, в силу эмерджентности свойств микрогетерогенных комбинаций и их несводимости к свойствам одиночных компонентов). Для наших работ основным из практических источников о поведении интересующих нас микрогетерогенных систем являются работы лаборатории жидкофазного окисления ИХФ РАН, по сути, являющейся продолжателем работ в области гомолитических реакций акад. Н.М. Эмануэля и его коллектива. Эта лаборатория обеспечивает смыкание между несколькими аспектами, фактически не затрагиваемыми в настоящем обзоре, но важными для понимания нейрохимического аспекта феноменов, в которых участвуют нейротрансмиттеры/нейромедиаторы, в частности:

1. Влияния мембранных липидов на генерацию свободных радикалов в ацетилхолин-содержащих системах (Potapova et al., 2018); совместного (супераддитивного, микроструктурно-зависимого) вклада липидов/сурфактантов и антиоксидантов в подобных микрогетерогенных системах (Kasaikina et al., 2018);

2. Взаимодействия тиолов и катехоламинов с активными формами кислорода (Zinatullina et al., 2018b);

3. Катализа радикальных реакций в смешанных мицеллях сурфактантов с гидропероксидами.

Это направление имеет более широкий физико-химический контекст. В работе (Kasaikina et al., 2015) читаем:

– В окисляющихся углеводородах (RH) гидропероксиды (ROOH) – первичные амфифильные продукты окисления – образуют с КПАВ смешанные мицеллы $\{mROOH \cdot nКПАВ\}$, в которых происходит ускоренный распад ROOH на радикалы и могут концентрироваться другие полярные компоненты – соединения металлов, ингибиторы и т.д., что существенным образом влияет на скорость и механизм окисления. Показано, что иммобилизованные на твердом носителе КПАВ сохраняют способность катализировать распад гидропероксидов с образованием радикалов и инициировать радикальные процессы окисления и полимеризации.

– Рассмотрены особенности каталитического действия катионных поверхностно-активных веществ (КПАВ) в сочетании с гидропероксидами на генерирование радикалов и влияние различных факторов на этот процесс: соединений переходных металлов, кислорода и внешнего магнитного поля.

Это корректно для нейромедиатор-содержащих, в частности ацетилхолин-содержащих систем. Так, в работе (Kasaikina et al., 2018) указано следующее:

– "Катионные поверхностно-активные вещества (S+) и ацетилхолин (ACh, важнейший нейромедиатор, играющий существенную роль в нервно-мышечной и когнитивной активности живых существ) в органических средах образуют смешанные обращенные мицеллы с гидропероксидами (ROOH), в которых каталитически ускоряется распад ROOH на свободные радикалы".

– Добавка холестерина (Chol, 30 мол., %) к бромидам пиридиния (CPB) и цетилтриметиламмония (СТАВ) в несколько раз уменьшает скорость генерирования радикалов при каталитическом распаде ROOH.

– ...в случае менее упорядоченных и больших по размеру обращенных мицелл ACh-ROOH наблюдается увеличение скорости инициирования радикалов.

– Добавка Chol практически не влияет на размеры мицелл СТАВ и CPB с гидропероксидами, но приводит к их уменьшению в случае ACh-ROOH".

Вполне очевиден, с одной стороны, "мостик" между химией подобных микрогетерогенных систем и нейрохимией, так как ацетилхолин в нервной ткани передается также в виде микрогетерогенных систем – синапсом, не вполне адекватных мицеллам модельных микрогетерогенных систем на его основе, но, тем не менее, являющихся прототипами моделей передачи ACh-сигнала на их основе (Marchbanks, 1968; Booth et al., 1974; Gundersen Jr et al., 1978; Roskoski Jr, 1978; Jope et al., 1978; Ksiezak, Gibson, 1981; Weiler et al., 1981; Morel, Meunier, 1981; Jope, 1981; Israël et al., 1981, 1987; Breer, Knipper, 1984; Adam-Vizi, Ligeti, 1984; Meyer et al., 1986; Boksa et al., 1988; Satoh, Nakazato, 1992; Kirkpatrick, Richardson, 1993; Ni et al., 1993; Arribas et al., 1993; Gifford et al., 2000; Hornick et al., 2011).

С другой стороны, указание на роль холестерина приводит к связке с нутрицевтикой и фудомикой, а холинэргические нервно-мышечные синапсы в этом контексте обеспечивают также связь ACh-микрогетерогенных систем с миологией. Можно также поставить вопрос о связи электробиофизических и магнитобиологических феноменов ACh-нейротрансмиссии со структурой микрогетерогенных "нейромиметических" мицеллярных систем, несущих те "кванты" ACh-нейротрансмиттера, которые также могут передаваться – хотя бы и в модельных системах. Так, в работе (Kasaikin, Pisarenko, 2015) читаем:

– Обнаружено замедляющее действие кислорода и внешнего магнитного поля на скорость инициирования радикалов при распаде гидропероксидов в каталитических нанореакторах. Роль нанореакторов играют смешанные обращенные мицеллы, образованные катионом ПАВ и гидропероксидом $\{mLOOH \cdot nПАВ\}$.

– Аналогичные эффекты кислорода и внешнего магнитного поля (60-150 мТл) на скорость инициирования радикалов наблюдаются при каталитическом радикальном распаде гидропероксида в присутствии ацетилхолина.

– Примечательно, что замедляющий эффект магнитного поля уменьшается в присутствии парамагнитных частиц - кислорода и относительно стабильных радикалов.

Или в работе (Kasaikina et al., 2017b):

– Установлено, что ацетилхолин – важнейший нейромедиатор, играющий существенную роль в нервно-мышечной и когнитивной активности живых существ,

в органических средах подобно КПАВ катализирует радикальный распад гидропероксидов, выход радикалов в котором уменьшается в магнитном поле и в присутствии кислорода.

Таким образом, можно обосновать, с одной стороны, необходимость ввода в рассмотрение ацетилхолина и других нейромедиаторов как антиоксидантов, а с другой стороны – тиолов.

4. История газовой хроматографии и ГХ-МС тиолов

Итак, для начала нам следует рассмотреть на конкретном примере какие-либо методические подходы к аддитивному разделению и идентификации на практике тех или иных редокс-факторов и антиоксидантов, применимых (или имеющих значение) в физиологии и медицине. Исходя из вышеизложенного, вероятно, имеет смысл начать с тиолов. Исходя из воспроизводимости целого ряда методов их анализа, аналогично другим редокс-агентам и антиоксидантам, было решено реализовать это на основе принципа газовой хроматографии.

Первые работы по газовой хроматографии тиолов, в особенности – по их сепарации от иных компонент смесей, относятся к началу 1960-х гг. (Farrugia, Jarreau, 1962). При этом длительное время повсеместное внедрение их тормозилось технической базой, недостаточной для эффективного анализа. Однако внедрение методов, обеспечивших упрощение последнего, в 1980-е гг. (в том числе headspace gas chromatography (Zygmunt, Przyjazny, 1984)), привело к возможности резкой активизации работ в этом направлении в 1990-е гг., причём возникновение доступных МС-детекторов и программно-аппаратных комплексов ГХ-МС сделало возможным разработку протоколов экспериментов, включающих не только разделение, но и прямую, а также мультипараметрическую (при многих детекторах) идентификацию в содержащих тиолы нативных и синтетических средах (Wroński, 1991; Kirichenko et al., 1996; Tsikas et al., 1999). Оказалось, что возможно сопоставлять данные разнофазных методов: как пример – ГХ-МС и ВЭЖХ. Практика превалирования ГХ-МС над «чистым» ГХ в анализе тиолов оформилась к середине 2000-х гг., причём стала затрагивать и каталитически-генерирующие системы с использованием различных – фотокаталитических и иных агентов (Courtney, Voegel, 2005). Микроминиатюризация привела к возможности анализа не только в стандартной колонке, но и в капиллярных или игловых колонках, не исключая хромато-масс-спектрометрические методы (типа NTD-GC-MS) (Warren et al., 2013).

В середине 2010-х гг. активизируются приложения тандемной ГХ-МС в этих задачах (Thibon et al., 2015; Coetzee et al., 2018). Увеличение разрешающей способности масс-спектрометров, в том числе – конструкций, интегрально пристраиваемых к ГХ-МС, и используемых в МС-тандеме, привело к возможности прецизионного и воспроизводимого изотопного анализа (Pavez et al., 2016), а появление масс-спектрометров полевого и мобильного применения привело к возможности интеграции газохроматографического анализа и олфактометрии (замещающей применение других технологий типа «искусственный нос») как метода компаративного одорологического и флейвохимического анализа. Методы газовой хроматографии, исключая схемы масс-спектрометрического детектирования, также развивались в этот период, но значительно медленнее, поскольку их возможности практически исчерпаны. Однако среди известных и интересных пунктов можно назвать разделение методом хиральной газовой хроматографии продуктов тиолинового синтеза/«клик-химии» (Cui et al., 2020). Основная же часть прикладных работ по естественному сырью до настоящего времени, как правило, осуществляется с использованием стандартной ГХ-МС, хотя и с различными элементами методической новизны на стадиях пробоподготовки и разделения (Wenqing et al., 2021). «Методом ингибиторов» установлено, что восстановление пероксида водорода тиолами в водных растворах стандартно сопровождается образованием радикалов. При взаимодействии глутатиона и синтетического/полубиосинтетического тиола N-ацетилцистеина с пероксидом водорода при $pH < 7$ образуются тиольные и гидроксильные радикалы (Zinatullina et al., 2020). Это позволяет, в частности, использовать, кроме масс-спектрометрии, методы люминесценции и электронного парамагнитного резонанса.

5. История газовой хроматографии и ГХ-МС ацетилцистеина.

Как указано выше, представляет интерес взаимодействие тиола N-ацетилцистеина с пероксидом водорода в присутствии глутатиона. Поэтому может быть целесообразно рассмотрение следующим пунктом методов ГХ и ГХ-МС ацетилцистеина.

В данном аспекте можно сообщить следующее. ГХ-анализ N-ацетилцистеина неоднократно производился, как максимум, с 1970-х гг. (Hannested, Sörbo, 1979), практически полностью перейдя в капиллярно-хроматографическую форму к началу 1990-х гг. (Takahashi et al., 1993). Одновременно с этим внедрено использование газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (в том числе – в плазме крови и иных биогенных частично упорядоченных средах (Longo et al., 1991)), которое к 2000-м гг. вошло в протоколы клинической лабораторной диагностики как в США, так и в ЕС (например, в рутинном анализе мочи (Gopaul et al., 2000)). Поэтому сейчас нет проблем с постановкой задач идентификации и диагностики организма на базе клинической масс-спектрометрии, включающей в себя также измерения (не исключая целей фармакокинетики и фармакодинамики) N-ацетилцистеина.

6. История газовой хроматографии и ГХ-МС ацетилхолина.

Существенный интерес представляет определение нейромедиаторов в газовой фазе, что хорошо вписывается в идеологию «газовой биологии», создавая заделы для качественно новых отраслей – газовой нейрхимии или газофазной биохимической нейрофизиологии. Одним из наиболее известных нейромедиаторов парасимпатической нервной системы – ацетилхолин. Чисто газохроматографические методы определения ацетилхолина известны с 1960-х гг. (Stavinoha et al., 1964; Stavinoha, Ryan, 1965; Szilagyi et al., 1968). Как правило, использовались методики пиролизической газовой хроматографии (Schmidt et al., 1969, 1970; Green et al., 1970; Szilagyi et al., 1972; Stavinoha, Weintraub, 1974; Schmidt, Speth, 1975; Maruyama et al., 1979). Однако уже со второй половины 1960-х гг. и далее начинают внедрять и методы комбинированной газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Hammar et al., 1968; Jenden, 1973; Jenden et al., 1973, Jenden et al., 1974; Hanin, Schubert, 1974; Haug et al., 1980), в том числе – позволяющие измерять его в субпикомолярных количествах (несмотря на то, что это не отменяет в 1970-е гг. и позже использования обычной газовой (Jenden et al., 1972; Tretyn et al., 1986) или газожиждкостной (Chang, 1974; Davies, Hayward, 1984) хроматографии).

Интеграция пиролизической газовой хроматографии и масс-спектрометрии в анализе ацетилхолина и иных нейромедиаторов происходит в середине 1970-х гг. (Polak, Molenaar, 1974; Fidone et al., 1976; Bishop et al., 1977) и приобретает концептуальную зрелость в 1980-е гг., когда возникает пиролизическая хроматография с МС-детектированием, достигающая, как минимум, до пикомолярных концентраций, и интегрируемая с масс-фрагментографией (Khandelwal et al., 1981; Boshart, 1981; Hasegawa et al., 1982; Mori et al., 1986). Эра пиролизической хроматографии, по причинам, связанным с возникновением более чувствительных технологий, в анализе ацетилхолина, заканчивается в 1990-е гг. (Terry Jr et al., 1991).

К этому времени в МС-аналитике уже оформляются методы вторично-ионной масс-спектрометрии этого типа соединений (Ohashi et al., 1990), масс-спектрометрии с поверхностной ионизацией (Rasulev et al., 1998), MALDI (Kasheverov et al., 1998), жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим типом детектирования (включая tandemную масс-спектрометрию (Schroeder et al., 1991) и технологии микро- и полумикро- ВЭЖХ на входе (Acevedo et al., 1996), а также методы с бомбардировкой быстрыми ионами (Ishimaru et al., 1993, 1995)). Газовую хроматографию с масс-спектрометрией, в силу возросших аналитических требований и оптимизации пробоподготовки, совместили с интрацеребральным диализом (Marien, Richard, 1990). В газовой хроматографии с масс-спектрометрией принят подход с анализом масс-спектров электронного удара (Patterson, Kosh, 1992a; Patterson, Kosh, 1992b). Однако чистый пиролизический подход применялся и в 1990-е гг. (Harris et al., 1993).

7. История газовой хроматографии и ГХ-МС катехоламинов и их метаболитов.

Катехоламины в целом определяются как "физиологически активные вещества, выполняющие роль химических посредников и «управляющих» молекул (медиаторов и

нейрогормонов) в межклеточных взаимодействиях у животных и человека, в том числе в их мозге; производные пирокатехина". К ним, что общеизвестно, относятся и нейромедиаторы, такие, как адреналин/эпинефрин, норадреналин/норэпинефрин, дофамин (допамин).

История газо-хроматографического определения катехоламинов и их метаболитов восходит к 1960-1970-м годам, причём изначально связана с масс-спектрометрией (Anggard, Sedvall, 1969; Brandenberger, Schnyder, 1972; Cashaw et al., 1974; Sjöquist, 1975; Sjöquist, Anggård, 1976; Hattox, Murphy, 1978; Hattox, Murphy, 1978). Работы по газохроматографическому определению катехоламинов, в отсутствие масс-спектрометрического детектора в 1970-е гг. являются отдельной ветвью, не определяющей развитие отрасли (Kishikawa et al., 1975; Nagai et al., 1977), что многие авторы связывают с отсутствием оптимальных колонок. Как промежуточная ветвь, в 1970-е гг. получает развитие газо-жидкостная хроматография данных соединений (Goodwin et al., 1973; Boutagy, Benedict, 1978). В 1980-е также ведутся дискуссии о применениях газовой или жидкостной хроматографии для определения катехоламинов (Kleine et al., 1982) но уже с начала 1980-х гг. и по 2000-е гг. успех в области газовой хроматографии катехоламинов, вне зависимости от масс-спектрометрических детекторов, определяется внедрением капиллярных колонок (Muskiet et al., 1981; De Jong, 1983; Grkovic et al., 2005).

С середины 1980-х гг. внедрены методики масс-спектрометрического отслеживания и мониторинга отдельных ионов в реальном времени при ГХ-МС катехоламинов, в том числе – для отрицательных ионов (De Jong et al., 1986; Warsh et al., 1987).

С развитием техники термодесорберов и СВЧ-дериватизации упрощается пробоподготовка и перевод пробы в состояние, пригодное для ГХ-анализа (Agatha, Kauf, 1999), что благотворным образом сказывается и на ГХ-МС катехоламинов.

В 2010-е гг. ГХ-МС и ГХ-МС/МС указанных соединений входит в повсеместное лабораторно-клиническое применение, становясь, как правило, рутинным и доступным среднему лабораторному персоналу методом анализа, а точность масс-спектрометрических измерений возрастает, вследствие внедрения новых детекторов, в частности – орбитальных ловушек Макарова. В качестве одних из многих примеров применения ГХ-МС и ГХ-МС/МС для анализа катехоламинов можно привести (Zoerner et al., 2011; Nguyen et al., 2013).

8. История газовой хроматографии и ГХ-МС гидропероксидов.

История газохроматографического анализа гидропероксидов, как и история их использования в газовой хроматографии, по всей видимости, восходит к 1970-м гг. (Balducci et al., 1974; Cairns et al., 1975) (причём уже к началу 1980-х гг. здесь активно используются капиллярные колонки (van Os et al., 1980)) и уже к концу этого десятилетия вливается в общий тренд интеграции газовой хроматографии и масс-спектрометрии (Selke et al., 1978), работы в котором продолжаются и в 1980-е (Frankel et al., 1981), и в 1990-е гг. (Stephens et al., 1991; Bächmann et al., 1992; Turnipseed et al., 1993). В эти годы делаются попытки интеграции и сравнения ГХ-МС с ГХ с пламенно-ионизационным детектором (Polzer, Bächmann, 1993), равно как и попытки интеграции и сопоставления ГХ-МС (с использованием ионной ловушки – GC-ITDMS) с высокоэффективной жидкостной хроматографией для данных соединений (Bortolomeazzi et al., 1994). В 1980–1990-е гг. в этой области анализа апробируется много "экзотики", в частности – внутрикколоночная инъекция (Reddy et al., 1992). К 2000 г. сертифицируется множество специализированных колонок и китов, оптимальных для исследования гидропероксидов, которые позволяют беспрепятственно выявлять их без использования масс-спектрометрического детектирования (Wierzchowski, Zatorski, 2000; Lagarda et al., 2003; Docherty et al., 2004). Этот тренд вызревает до оптимального состояния в середине 2010-х гг. (Zenkevich, 2016), становясь количественным и дополняемым рядом средств хемометрики дешевым/бюджетным решением для массовых лабораторий, где может не быть ничего лучшего, чем ГХ с ПИД-детектором (Leocata et al., 2016); хотя для работы с катарометром данные предложения уже неприемлемы – в силу общеизвестных ограничений данного детектора. В более оснащенной лабораторной практике (GLP) предполагается оптимальным использование в целях анализа гидропероксидов масс-спектрометрического детектирования и сопоставление с другими методами, такими как тонкослойная хроматография – TLC (Kawai et al., 2007; Wiklund et al., 2009). Как минимум,

достаточно использование крайне элементарной и весьма широко распространенной МС-техники с электронной ионизацией в данных целях (Rudbäck et al., 2014).

9. История газовой хроматографии и ГХ-МС фосфатидилхолина.

Работ по газовой хроматографии фосфатидилхолина не так много, как хотелось бы видеть поклонникам классической газохроматографической техники. Начавшись в 1970-е гг. с газо-жидкостной хроматографии (Harlow et al., 1974), этот фронт работ мгновенно переакцентируется на ГХ-МС (в основном – продуктов ацетоллиза (Hasegawa, Suzuki, 1975)). Вялое развитие данной техники продолжается в дальнейшем, согласно закономерностям, отслеженным выше для остальных рассматриваемых нами соединений. В 2010-е гг. с некоторым запаздыванием относительно остальных рассмотренных соединений происходит трансляция в область ГХ-МС с экзотическими методами экстрагирования, таких как твердофазная микроэкстракция (HS-SPME (Zhou et al., 2013)). Особенностью развития тренда ГХ для фосфатидилхолина является интеграция и сопоставление с данными MALDI MS (Vireque et al., 2017).

10. История работы над данной статьей.

В основе данной публикации лежат несколько ранее неопубликованных документов и иногда – соответствующих им стенограмм выступлений на библиографических семинарах:

1. Библиографический список-конспект по хроматографии ряда нейромедиаторов (до 2010-х гг.), составленный и использовавшийся вторым автором этой статьи в ходе работы над диссертацией, а также предшествовавший ему чисто реферативный и, в существенной части, историко-научный материал о развитии газовой хроматографии нейромедиаторов до 1990-х гг. (выполненный в период работы с устаревшей техникой в преддипломный период – под руководством специалиста по биогенным моноаминам). Степень использования данных источников в нашей работе – от 30 %.

2. Библиографический список-конспект по газовой хроматографии и потенциометрии в химии антиоксидантов, относящийся к периоду попыток организации НИОКР по позиционно-чувствительным редокс-метрическим измерениям и газометрической микроскопии в ИХФ РАН (2011–2012 гг., завершено из-за прекращения контракта и отсутствия ставок в Отделе динамики химических и биологических процессов). Этот источник использован примерно на 10 % библиографического списка.

3. Библиографический список-конспект по применениям газовой хроматографии для нейрохимических исследований, относящийся к периоду работы второго автора в Лаборатории нейронной структуры мозга Отдела исследований мозга НЦН РАМН (2012–2013 гг.). К сожалению, к середине 2010-х гг. эти планы НИР были порушены – так как после реформы РАН в скором времени Лаборатория нейронной структуры мозга прекратила существовать, а остатки хроматографической техники, которую мы закупили за свой счет, были утилизированы. Степень использования источника – до 20 %.

4. Библиографический список-конспект по нейрохимическим применениям ГХ-МС (в нескольких версиях, модифицировавшихся ежегодно с 2013 по 2016 год – в период работы второго автора в масс-спектрометрической лаборатории в ИНЭПХФ РАН), а также аналогичный (столь же часто обновлявшийся) список-конспект для работ по антиоксидантам. В этот список нередко входили и иные масс-спектрометрические методики, комментируемые в сопоставительном контексте. Степень использования данных источников в нашей работе – от 30 %. К сожалению, в силу устаревания ГХ-МС на базе VARIAN и Finnigan MAT в ИНЭПХФ РАН, практического использования данных подходов на территории ИНЭПХФ РАН реализовано не было.

5. Обновленный (относительно п. 2) библиографический список-конспект по ГХ и ГХ-МС в исследованиях нейромедиаторов, биоантиоксидантов, противобактериальных препаратов, в составлении которого активное участие приняли все авторы данного материала. Данный список готовился в начале 2020-х гг. для руководства Отдела динамики химических и биологических процессов ФИЦ ХФ РАН (ранее ИХФ РАН) и Лаборатории жидкофазного окисления ФИЦ ХФ РАН (ранее ИХФ РАН). Однако, в силу процессов реорганизации и перераспределения площадей такой конспект стал никому не нужным, а спасенное авторами оборудование было утилизировано при захвате территории

164 комнаты и лишь отчасти перенесено в аварийные комнаты 1 корпуса ФИЦ ХФ РАН (аварийного), в которых позже произошел обвал потолка. По этой причине, в силу ускоряющегося приведения в негодность инфраструктуры ГХ и ГХ-МС, а также сопутствующих лабораторных площадей, авторами было принято коллегиальное решение опубликовать сокращенную версию обзорного материала в текущем виде (не используя заделы библиографического обзора для эмпирических статей по ГХ или ГХ-МС соответствующих названиям разделов обзора веществ). Мы не верим в то, что нам удастся продолжить работу в этом направлении, поэтому, не получив помощи от ряда коллег, мы не пытаемся повысить уровень обзора-заметки до рейтинговой статьи, в которой было бы уместно их цитирование, а публикуем то, что позволяют публиковать имеющиеся/отсутствующие материально-технические возможности.

При работе над данной статьей использовалась система автоматического распознавания устной речи, конвертирующая её в текст. Поэтому местами текст более похож на расшифровку стенограммы соответствующих лабораторных библиографических семинаров. Однако при работе над данной статьей не применялись методы искусственного интеллекта, воздействующие на его литературное качество и стилистику. Разделы 1-3 базируются, преимущественно, на коллективном труде по п. 5 приведенного списка драфт-источников. Разделы 4-9 базируются на драфт-источниках 1-4, переработанных и переформатированных соавторами 1 и 3. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, так как в случаях несогласия по форме изложения, как правило, сохранялась исходная авторская версия текста или близкая к ней версия. Авторы приняли равное по приоритету участие в доведении итогового драфта с неформатированным набором ссылок до журнального форматирования и публикации.

References

- [Abou-Elella et al., 2014](#) – *Abou-Elella, F.M., Farouk, R., Ali, M.* (2014). Biochemistry & analytical biochemistry antioxidant and anticancer activities of different constituents extracted from Egyptian prickly pear cactus (*Opuntia Ficus-Indica*) peel. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*. 3(2): 2161-1009.
- [Acevedo et al., 1996](#) – *Acevedo, L.D., Xu, Y., Zhang, X., Pearce, R.J., Yergey, A.* (1996). Quantification of Acetylcholine in Cell Culture Systems by Semi-micro High-Performance Liquid Chromatography and Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Journal of mass spectrometry*. 31(12): 1399-1402.
- [Adam-Vizi, Ligeti, 1984](#) – *Adam-Vizi, V., Ligeti, E.* (1984). Release of acetylcholine from rat brain synaptosomes by various agents in the absence of external calcium ions. *The Journal of Physiology*. 353(1): 505-521.
- [Agatha, Kauf, 1999](#) – *Agatha, G., Kauf, E.* (1999). GC analysis of steroids, fatty acids, organic acids and catecholamine metabolites with microwave accelerated derivatization for the diagnosis of metabolic disorders. *Clinical laboratory*. 45(7-8): 387-397.
- [Ahmad et al., 2015](#) – *Ahmad, M., Baba, W.N., Gani, A., Wani, T.A., Gani, A., Masoodi, F.A.* (2015). Effect of extraction time on antioxidants and bioactive volatile components of green tea (*Camellia sinensis*), using GC/MS. *Cogent Food & Agriculture*. 1(1): 1106387.
- [Aitken, Curry, 2011](#) – *Aitken, R.J., Curry, B.J.* (2011). Redox regulation of human sperm function: from the physiological control of sperm capacitation to the etiology of infertility and DNA damage in the germ line. *Antioxidants & redox signaling*. 14(3): 367-381.
- [Aldini et al., 2003](#) – *Aldini, G., Yeum, K. J., Russel, R. M., Krinsky, N.I.* (2003). A selective assay to measure antioxidant capacity in both the aqueous and lipid compartments of plasma. *Nutritional Sciences*, 6(1), 12-19.
- [Ali, Walker, 2018](#) – *Ali, R.A.R., Walker, D.G.* (2018). International Conference on Antioxidants and Diseases ICADD 2018" New Frontiers in Omics and Redox Medicine" 18-19th July 2018 Pullman Kuala Lumpur City Centre Abstracts. *Medicine and Health (Kuala Lumpur)*. 13(2): 2-351.
- [Alin, Hakkarainen, 2011](#) – *Alin, J., Hakkarainen, M.* (2011). Microwave heating causes rapid degradation of antioxidants in polypropylene packaging, leading to greatly increased specific migration to food simulants as shown by ESI-MS and GC-MS. *Journal of agricultural and food chemistry*. 59(10): 5418-5427.

Anggard, Sedvall, 1969 – Anggard, E., Sedvall, G. (1969). Gas chromatography of catecholamine metabolites using electron capture detection and mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 41(10): 1250-1256.

Arribas et al., 1993 – Arribas, M., Blasi, J., Lazarovici, P., Marsal, J. (1993). Calcium-Dependent and-Independent Acetylcholine Release from Electric Organ Synaptosomes by Pardaxin: Evidence of a Biphasic Action of an Excitatory Neurotoxin. *Journal of neurochemistry*. 60(2): 552-558.

Askew, 2002 – Askew, E.W. (2002). Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology*. 180(2): 107-119.

Bächmann et al., 1992 – Bächmann, K., Hauptmann, J., Polzer, J., Schütz, P. (1992). Determination of organic alkyl-and 1-hydroxy hydroperoxides with chemiluminescence, fluorescence and GC/MS. *Fresenius' journal of analytical chemistry*. 342(10): 809-812.

Bagirov, 2004 – Bagirov, N.A. (2004). Forecasting of complications after extracapsular extractions of a cataract with IOL implantation depending on antioxidant status of patients. *Azerbaijdzhanskii meditsinskii zhurnal*. (3): 64-69.

Bailey, 2010 – Bailey, D.M. (2010). Redox Regulation of Post-Prandial Vascular Endothelial Dysfunction: Prophylactic Benefits of High-Intensity Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 55(3): 258-258.

Balducci et al., 1974 – Balducci, S., Cesaroni, C., Lorenzon, L. (1974). Gas-chromatography analysis of cumene oxidation mixtures with preliminary reduction of cumene hydroperoxide by triphenylphosphine. *Chimica & L'Industria*. 56(7): 516-517.

Banu et al., 2017 – Banu, S.K., Stanley, J.A., Sivakumar, K.K., Taylor, R.J., Arosh, J.A., Burghardt, R.C. (2017). Editor's highlight: exposure to CrVI during early pregnancy increases oxidative stress and disrupts the expression of antioxidant proteins in placental compartments. *Toxicological Sciences*. 155(2): 497-511.

Baranova et al., 2012 – Baranova, V.S., Rusina, I.F., Guseva, D.A., Prozorovskaia, N.N., Ipatova, O.M., Kasaikina, O.T. The antiradical activity of plant extracts and healthful preventive combinations of these extracts with the phospholipid complex. *Biomed Khim*. 58(6): 712-726.

Bellanti et al., 2022 – Bellanti, F., Vendemiale, G., Serviddio, G. (2022). Redox experimental medicine and liver regeneration. *Redox Experimental Medicine*. 2022(1): R69-R82.

Bellu, 1973 – Bellu, E. (1973). The Dialectical Significance of Chemistry in the Works of Fr. Engels. *Revue Roumaine Des Sciences Sociales, Serie Philosophie Et Logique*. 17(2) : 163-169.

Bishop et al., 1977 – Bishop, M.R., Sastry, B.R., Stavinoha, W.B. (1977). Identification of acetylcholine and propionylcholine in bull spermatozoa by integrate pyrolysis, gas chromatography and mass spectrometry. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 500(2): 440-444.

Bocharova, Bocharova, 2017 – Bocharova, O., Bocharova, M. (2017). Forecasting and evaluating antioxidant properties of fruit, and vegetable, juices using polarization curves. *Journal of Food Processing and Preservation*. 41(6): e13225.

Bohström, 2012 – Bohström, Z. (2012). Organic Synthesis in Microheterogenous Media. Chalmers University of Technology.

Boksa et al., 1988 – Boksa, P., Mykita, S., Collier, B. (1988). Arachidonic acid inhibits choline uptake and depletes acetylcholine content in rat cerebral cortical synaptosomes. *Journal of neurochemistry*. 50(4): 1309-1318.

Booth et al., 1974 – Booth, R.F.G., Harvey, S.A.K., Clark, J.B. (1983). Effects of in vivo hypoxia on acetylcholine synthesis by rat brain synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*. 40(1): 106-110.

Bortolomeazzi et al., 1994 – Bortolomeazzi, R., Pizzale, L., Vichi, S., Lercker, G. (1994). Analysis of isomers of cholesteryl acetate hydroperoxides by HPLC and GC-ITDMS. *Chromatographia*. 39(9-10): 577-580.

Boshart, 1981 – Boshart, G.E. (1981). Determination of acetylcholine and choline in biological materials using ion pair-high performance liquid chromatography and pyrolysis-gas chromatography-mass fragmentography (Doctoral dissertation, ETH Zurich).

Bourgonje et al., 2003 – Bourgonje, A. R., Kloska, D., Grochot-Przęczek, A., Feelisch, M., Cuadrado, A., van Goor, H. (2023). Personalized redox medicine in inflammatory bowel diseases: an emerging role for HIF-1 α and NRF2 as therapeutic targets. *Redox Biology*. 102603.

- [Boutagy, Benedict, 1978](#) – *Boutagy, J., Benedict, C.* (1978). Catecholamine Determination by Gas-Liquid Chromatography. *Journal of chromatography*. 151(2): 263-264.
- [Brainina et al., 2004](#) – *Brainina, K.Z., Ivanova, A. V., Sharafutdinova, E.K.* (2004). News from universities. Evaluation of antioxidant activity of food products by using potentiometry method. *Food Technol.* 4: 73-75.
- [Brainina et al., 2007](#) – *Brainina, K.Z., Ivanova, A.V., Sharafutdinova, E.N., Lozovskaya, E.L., Shkarina, E.I.* (2007). Potentiometry as a method of antioxidant activity investigation. *Talanta*. 71(1): 13-18.
- [Brandenberger, Schnyder, 1972](#) – *Brandenberger, H., Schnyder, D.* (1972). Toxikologischer Spurennachweis von biologisch wirksamen Amininen (Amphetamine, Catecholamine, Halluzinogene) durch Gas-Chromatographie mit massenspezifischer Detektion (GC-MD). *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*. 261(4): 297-305.
- [Breer, Knipper, 1984](#) – *Breer, H., Knipper, M.* (1984). Characterization of acetylcholine release from insect synaptosomes. *Insect biochemistry*. 14(3): 337-344.
- [Budnikov, Ziyatdinova, 2005](#) – *Budnikov, G.K., Ziyatdinova, G.K.* (2005). Antioxidants as analytes in analytical chemistry. *Journal of Analytical Chemistry*. 60: 600-613.
- [Budreiko, 1974a](#) – *Budreiko, N.A.* (1974). The Formation of a Dialectical-Materialist Outlook in the Study of Chemistry (I). *Soviet Education*. 16(9-10): 31-47.
- [Budreiko, 1974b](#) – *Budreiko, N.A.* (1974). The Formation of a Dialectical-Materialist Outlook in the Study of Chemistry (II). *Soviet Education*. 16(9-10): 48-70.
- [Burgoyne et al., 2012](#) – *Burgoyne, J.R., Mongue-Din, H., Eaton, P., Shah, A.M.* (2012). Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circulation research*. 111(8): 1091-1106.
- [Cairns et al., 1975](#) – *Cairns, G.T., Diaz, R.R., Selby, K., Waddington, D.J.* (1975). Determination of organic peroxyacids and hydroperoxides by gas chromatography. *Journal of Chromatography A*. 103(2): 381-384.
- [Cashaw et al., 1974](#) – *Cashaw, J.L., McMurtrey, K.D., Brown, H., Davis, V.E.* (1974). Identification of catecholamine-derived alkaloids in mammals by gas chromatography and mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 99: 567-573.
- [Chakraborty, 2013](#) – *Chakraborty, M.* (2013). Physicochemical investigations on microheterogenous systems with special reference to spectroscopic studies (Doctoral dissertation, University of North Bengal).
- [Chang, 1974](#) – *Chang, M.H.* (1974). Quantitation of Acetylcholine in Insects by Gas Liquid Chromatography (Doctoral dissertation, University of Georgia).
- [Chen et al., 2021](#) – *Chen, Y., Li, J., Zhao, Z.* (2021). Redox control in acute lymphoblastic leukemia: from physiology to pathology and therapeutic opportunities. *Cells*. 10(5): 1218.
- [Circu, Aw, 2011](#) – *Circu, M.L., Aw, T.Y.* (2011). Redox biology of the intestine. *Free radical research*. 45(11-12): 1245-1266.
- [Coetzee et al., 2018](#) – *Coetzee, C., Schulze, A., Mokwena, L., Du Toit, W. J., Buica, A.* (2018). Investigation of thiol levels in young commercial South African Sauvignon Blanc and Chenin Blanc wines using propiolate derivatization and GC-MS/MS. *South African Journal of Enology and Viticulture*. 39(2): 180-184.
- [Courtney, Voegel, 2005](#) – *Courtney, S., Voegel, P.D.* (2005). GC/MS analysis of disulfides produced by aerobic oxidation of thiol mixtures using phthalocyanine and pyridinoporphyrazine catalysts. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*. 230: U790.
- [Crapo et al., 1993](#) – *Crapo, J.D., Chang, L. Y., Oury, T.* (1993). Compartmentalization of radical reactions and antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*. 15(5): 536.
- [Cui et al., 2020](#) – *Cui, Y.Y., Yang, C.X., Yan, X.P.* (2020). Thiol-yne click post-modification for the synthesis of chiral microporous organic networks for chiral gas chromatography. *ACS applied materials & interfaces*. 12(4): 4954-4961.
- [Da Costa, 2018](#) – *Da Costa, J.G.F.* (2018). Redox modulation by sod mimics in renal cancer: from etiology to progression (Doctoral dissertation, Universidad de Alcalá).
- [Danzer, 1989](#) – *Danzer, K.* (1989). Robust statistics in analytical chemistry. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*. 335: 869-875.
- [Davies, Hayward, 1984](#) – *Davies, T.J., Hayward, N.J.* (1984). Volatile products from acetylcholine as markers in the rapid urine test using head-space gas-liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 307: 11-21.

- De Jong et al., 1986 – De Jong, A.P. J.M., Kok, R.M., Cramers, C.A., Wadman, S.K. (1986). Determination of acidic catecholamine metabolites in plasma and cerebrospinal fluid using gas chromatography–negative-ion mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 382: 19-30.
- De Jong, 1983 – De Jong, E.B.M., Horsten, B.P.M., Goldschmidt, H.M.J. (1983). Determination of nine catecholamine metabolites and 5-hydroxyindolacetic acid in urine by capillary gas chromatography. *Journal of Chromatography A*. 279: 563-572.
- Diplock, 1991 – Diplock, A.T. (1991). Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *The American journal of clinical nutrition*. 53(1 Suppl): 189S-193S.
- Docherty et al., 2004 – Docherty, K.S., Kumboonlert, K., Lee, I.J., Ziemann, P.J. (2004). Gas chromatography of trimethylsilyl derivatives of α -methoxyalkyl hydroperoxides formed in alkene–O₃ reactions. *Journal of Chromatography A*. 1029(1-2): 205-215.
- Ellison, Fearn, 2005 – Ellison, S.L.R., Fearn, T. (2005). Characterising the performance of qualitative analytical methods: Statistics and terminology. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 24(6): 468-476.
- Farrugia, Jarreau, 1962 – Farrugia, V.J., Jarreau, C.L. (1962). Separation of Isopropyl Alcohol from Aliphatic Sulfides and Thiols by Gas Chromatography. *Analytical Chemistry*. 34(2): 271-273.
- Feelisch et al., 2022 – Feelisch, M., Cortese-Krott, M.M., Santolini, J., Wootton, S.A., Jackson, A.A. (2022). Systems redox biology in health and disease. *EXCLI journal*. 21: 623.
- Fidone et al., 1976 – Fidone, S.J., Weintraub, S.T., Stavinoha, W.B. (1976). Acetylcholine content of normal and denervated cat carotid bodies measured by pyrolysis gas chromatography/mass fragmentometry. *Journal of neurochemistry*. 26(5): 1047-1049.
- Flohé, 2020 – Flohé, L. (2020). Looking back at the early stages of redox biology. *Antioxidants*. 9(12): 1254.
- Fraga, Oteiza, 2002 – Fraga, C.G., Oteiza, P.I. (2002). Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 180(1): 23-32.
- Frank et al., 1981 – Frank, I.E., Pungor, E., Veress, G.E. (1981). Statistical decision theory applied to analytical chemistry: Part 1. The statistical decision model and its relation to branches of mathematical statistics. *Analytica Chimica Acta*. 133(3): 433-441.
- Frankel et al., 1981 – Frankel, E.N., Neff, W.E., Selke, E. (1981). Analysis of autoxidized fats by gas chromatography-mass spectrometry: VII. Volatile thermal decomposition products of pure hydroperoxides from autoxidized and photosensitized oxidized methyl oleate, linoleate and linolenate. *Lipids*. 16(5): 279-285.
- Frauscher et al., 2020 – Frauscher, M., Agocs, A., Besser, C., Rögner, A., Allmaier, G., Dörr, N. (2020). Time-Resolved Quantification of Phenolic Antioxidants and Oxidation Products in a Model Fuel by GC-EI-MS/MS. *Energy & Fuels*. 34(3): 2674-2682.
- Frye, James, 2014 – Frye, R.E., James, S.J. (2014). Metabolic pathology of autism in relation to redox metabolism. *Biomarkers in medicine*. 8(3): 321-330.
- Fujisawa, Kadoma, 2006 – Fujisawa, S., Kadoma, Y. (2006). Anti-and pro-oxidant effects of oxidized quercetin, curcumin or curcumin-related compounds with thiols or ascorbate as measured by the induction period method. *in vivo*. 20(1): 39-44.
- Gaetke, Chow, 2003 – Gaetke, L.M., Chow, C.K. (2003). Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 189(1-2): 147-163.
- Gifford et al., 2000 – Gifford, A.N., Bruneus, M., Gatley, S.J., Volkow, N.D. (2000). Cannabinoid receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from hippocampal and cortical synaptosomes. *British journal of pharmacology*. 131(3): 645-650.
- Goldstein, 1997 – Goldstein, D.S. (1997). On the dialectic between molecular biology and integrative physiology: Toward a new medical science. *Perspectives in biology and medicine*. 40(4): 505-515.
- Goncharov et al., 2015 – Goncharov, N.V., Ukolov, A.I., Orlova, T.I., Migalovskaia, E.D., Voitenko, N.G. (2015). Metabolomics: on the way to an integration of biochemistry, analytical chemistry, and informatics. *Biology Bulletin Reviews*. 5: 296-307.
- Goodwin et al., 1973 – Goodwin, B.L., Ruthven, C.R., Sandler, M., Hine, B. (1973). Loss of catecholamine derivatives during gas-liquid chromatography. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 44(2): 271-272.

- Gopaul et al., 2000 – Gopaul, S.V., Farrell, K., Abbott, F.S. (2000). Gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry and liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry quantitative profiling of N-acetylcysteine conjugates of valproic acid in urine: application in drug metabolism studies in humans. *Journal of mass spectrometry*. 35(6): 698-704.
- Graham, Wood, 1996 – Graham, A., Wood, J.L. (1996). Induction of thiol recycling by protein kinase C: a potentially pro-oxidant pathway for low-density lipoprotein oxidation. *Biochemical Society Transactions*. 24(3): 467S.
- Granados-Principal et al., 2010 – Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C. L., Sanchez-Rovira, P., Ramirez-Tortosa, M. (2010). New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. *Food and Chemical Toxicology*. 48(6): 1425-1438.
- Green et al., 1970 – Green, J.P., Alkon, D.L., Schmidt, D.E., Szilagyi, P.I.A. (1970). Confirmation of acetylcholine in perfusates of the stimulated vagus nerve by pyrolysis gas chromatography. *Life Sciences*. 9(13): 741-745.
- Grkovic et al., 2005 – Grkovic, S., Nikolic, R., Dordevic, M., Stojanov, L. (2005). Urinary catecholamine metabolites: Capillary gas chromatography method and experience with 12 cases of neuroblastoma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 20(2): 178-181.
- Gundersen et al., 1978 – Gundersen Jr, C.B., Howard, B.D. (1978). The effects of botulinum toxin on acetylcholine metabolism in mouse brain slices and synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*. 31(4): 1005-1013.
- Guo et al., 2006 – Guo, L., Xie, M.Y., Yan, A.P., Wan, Y. Q., Wu, Y.M. (2006). Simultaneous determination of five synthetic antioxidants in edible vegetable oil by GC-MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 386(6): 1881-1887.
- Guo et al., 2007 – Guo, L., Xie, M. Y., Yan, A. P., Wan, Y.Q. (2007). Simultaneous Determination of Three Antioxidants in Edible Vegetation Oil by GC-MS. *Journal of Analytical Science*. 23(2): 169.
- Gupta et al., 2021 – Gupta, M.K., Anand, A., Asati, A., Thati, R., Katragunta, K., Agarwal, R., Mudiam, M.K.R. (2021). Quantitative determination of phenolic antioxidants in fruit juices by GC-MS/MS using automated injector port silylation after QuEChERS extraction. *Microchemical Journal*. 160: 105705. [in press]
- Guseva et al., 2010 – Guseva, D.A., Prozorovskaia, N.N., Shironin, A.V., Sanzhakov, M.A., Evteeva, N.M., Rusina, I.F., Kasaikina, O.T. [Antioxidant activity of vegetable oils with various omega-6/omega-3 fatty acids ratio]. *Biomed Khim*. 56(3): 342-350.
- Halliwell, 2006 – Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*. 141(2): 312-322.
- Hammar et al., 1968 – Hammar, C.G., Hanin, I., Holmstedt, B., Kitz, R.J., Jenden, D.J., Karlen, B. (1968). Identification of Acetylcholine in Fresh Rat Brain by Combined Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Nature*. 220(5170): 915-917.
- Handy, Loscalzo, 2016 – Handy, D.E., Loscalzo, J. (2016). Selenoproteins in Cardiovascular Redox Pathology. In: Hatfield, D., Schweizer, U., Tsuji, P., Gladyshev, V. (eds) Selenium. Springer, Cham. Pp. 463-474. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-41283-2_39
- Hanin, Schubert, 1974 – Hanin, I., Schubert, J. (1974). Labelling of acetylcholine in the brain of mice fed on a diet containing deuterium labelled choline: studies utilizing gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of neurochemistry*. 23(4): 819-824.
- Hannested, Sörbo, 1979 – Hannested, U., Sörbo, B. (1979). Determination of 3-mercaptolactate, mercaptoacetate and N-acetylcysteine in urine by gas chromatography. *Clinica Chimica Acta*. 95(2): 189-200.
- Harlow et al., 1974 – Harlow, R., Mims, L., Soodma, J. (1974). Analysis of fetal rabbit lung phosphatidylcholine by gas-liquid chromatography of diglyceride acetates. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 51(7): A529.
- Harman, 1995 – Harman, D. (1995). Role of antioxidant nutrients in aging: overview. *Age*. 18(2): 51-62.
- Harris et al., 1993 – Harris, S.E., Silks III, L.A., Dunlap, R.B., Odom, J.D., Kosh, J.W. (1993). Synthesis of novel tellurium containing analogues of choline and acetylcholine and their

quantitation by pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 657(2): 395-404.

Hasegawa, Suzuki, 1975 – Hasegawa, K., Suzuki, T. (1975). Examination of acetolysis products of phosphatidylcholine by gas chromatography-mass spectrometry. *Lipids*. 10(11): 667-672.

Hasegawa et al., 1982 – Hasegawa, Y., Kunihara, M., Maruyama, Y. (1982). Determination of picomole amounts of choline and acetylcholine in blood by gas chromatography-mass spectrometry equipped with a newly improved pyrolyzer. *Journal of Chromatography A*. 239: 335-342.

Hattox, Murphy, 1978 – Hattox, S.E., Murphy, R.C. (1978). Mass spectrometry and gas chromatography of trimethylsilyl derivatives of catecholamine related molecules. *Biomedical mass spectrometry*. 5(5): 338-345.

Haug et al., 1980 – Haug, P., Suzuki, M., Moritz, J., Nitsch, C., Wagner, A., Wunn, W., Hassler, R. (1980). Changes in acetylcholine in caudate nucleus tissue isolated in situ detected by gas chromatography mass spectrometry selected ion monitoring. *Biomedical mass spectrometry*. 7(11-12): 533-536.

Heyland et al., 2005 – Heyland, D.K., Dhaliwal, R., Suchner, U., Berger, M. M. (2005). Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive care medicine*. 31: 327-337.

Hinchen, 1967 – Hinchen, J.D. (1967). Statistics in Analytical Chemistry. *Journal of Chromatographic Science*. 5(12): 641-646.

Hornick et al., 2011 – Hornick, A., Lieb, A., Vo, N.P., Rollinger, J.M., Stuppner, H., Prast, H. (2011). The coumarin scopoletin potentiates acetylcholine release from synaptosomes, amplifies hippocampal long-term potentiation and ameliorates anticholinergic-and age-impaired memory. *Neuroscience*. 197: 280-292.

Hsu, Guo, 2002 – Hsu, P.C., Guo, Y.L. (2002). Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*. 180(1): 33-44.

Huang et al., 2004 – Huang, X., Moir, R.D., Tanzi, R.E., Bush, A.I., Rogers, J.T. (2004). Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1012(1): 153-163.

Huang et al., 2005 – Huang, Y.P., Luo, G.F., Luo, Y.J., Cai, R.X. (2005). The influence of spatial structures of mimetic peroxidases and medium microheterogenous for enzyme catalytic reaction. *Chin J Anal Chem*. 33(5): 599-604.

Huyut, Huyut, 2021 – Huyut, M. T., Huyut, Z. (2021). Forecasting of Oxidant/Antioxidant levels of COVID-19 patients by using Expert models with biomarkers used in the Diagnosis/Prognosis of COVID-19. *International Immunopharmacology*. 100: 108127.

Imyanitov, 2016 – Imyanitov, N.S. (2016). Dialectics and synergetics in chemistry. Periodic Table and oscillating reactions. *Foundations of Chemistry*. 18(1): 21-56.

Ishimaru et al., 1993 – Ishimaru, H., Ikarashi, Y., Maruyama, Y. (1993). Use of high-performance liquid chromatography continuous-flow fast atom bombardment mass spectrometry for simultaneous determination of choline and acetylcholine in rodent brain regions. *Biological mass spectrometry*. 22(12): 681-686.

Ishimaru et al., 1995 – Ishimaru, H., Ikarashi, Y., Maruyama, Y., Weintraub, S.T. (1995). Continuous-Flow Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry of Acetylcholine: Interpretation of Mass Spectral Fragmentation. *Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan*. 43(1): 19-26.

Israël et al., 1981 – Israël, M., Manaranche, R., Morel, N., Dedieu, J. C., Gulik-Krzywicki, T., Lesbats, B. (1981). Redistribution of intramembrane particles related to acetylcholine release by cholinergic synaptosomes. *Journal of Ultrastructure Research*. 75(2): 162-178.

Israël et al., 1987 – Israël, M., Meunier, F. M., Morel, N., Lesbats, B. (1987). Calcium-induced desensitization of acetylcholine release from synaptosomes or proteoliposomes equipped with mediatoaphore, a presynaptic membrane protein. *Journal of neurochemistry*. 49(3): 975-982.

Ivanova et al., 2017 – Ivanova, A.V., Gerasimova, E.L., Gazizullina, E.R., Davletchurina, A.G., Kozitsina, A.N., Kasaikina O.T. (2017). Potentiometric method for determination of kinetic characteristics of radical reactions in aqueous media. *Russian Chemical Bulletin*. 66(8): 1428-1432.

Ivanova et al., 2020 – Ivanova, A.V., Gerasimova, E.L., Gazizullina, E.R. (2020). An integrated approach to the investigation of antioxidant properties by potentiometry. *Analytica chimica acta*. 1111: 83-91.

Iwata et al., 1997 – Iwata, S., Hori, T., Sato, N., Hirota, K., Sasada, T., Mitsui, A., Hirakawa, T., Yodoi, J. (1997). Adult T cell leukemia (ATL)-derived factor/human thioredoxin prevents apoptosis of lymphoid cells induced by L-cystine and glutathione depletion: possible involvement of thiol-mediated redox regulation in apoptosis caused by pro-oxidant state. *Journal of immunology*. 158(7): 3108-3117.

Jenden et al., 1972 – Jenden, D.J., Booth, R.A., Roch, M. (1972). Simultaneous microestimation of choline and acetylcholine by gas chromatography. *Analytical chemistry*. 44(11): 1879-1881.

Jenden et al., 1973 – Jenden, D.J., Roch, M., Booth, R.A. (1973). Simultaneous measurement of endogenous and deuterium-labeled tracer variants of choline and acetylcholine in subpicomole quantities by gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical biochemistry*. 55(2): 438-448.

Jenden et al., 1974 – Jenden, D.J., Choi, L., Silverman, R.W., Steinborn, J.A., Roch, M., Booth, R.A. (1974). Acetylcholine turnover estimation in brain by gas chromatography/mass spectrometry. *Life sciences*. 14(1): 55-63.

Jenden, 1973 – Jenden, D.J. (1973). The use of gas chromatography-mass spectrometry to measure tissue levels and turnover of acetylcholine. *Advances in biochemical psychopharmacology*. 7: 69-81.

Jeney, 1962 – Jeney, E. (1962). Problems of dialectic determinism in biology and medicine. *Orvosi Hetilap*. 103: 433-437.

Ji, 1995 – Ji, L. (1995). Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radical Biology and Medicine*. 18(6): 1079-1086.

Joep et al., 1978 – Joep, R.S., Weiler, M.H., Jenden, D.J. (1978). Regulation of acetylcholine synthesis: control of choline transport and acetylation in synaptosomes. *Journal of neurochemistry*. 30(5): 949-954.

Joep, 1981 – Joep, R.S. (1981). Acetylcholine turnover and compartmentation in rat brain synaptosomes. *Journal of neurochemistry*. 36(5): 1712-1721.

Kancheva, Kasaikina, 2013 – Kancheva, V.D., Kasaikina, O.T. (2013). Bio-antioxidants – a chemical base of their antioxidant activity and beneficial effect on human health. *Curr Med Chem*. 20(37): 4784-805.

Kasaikina, Pisarenko, 2015 – Kasaikina, O.T., Pisarenko, L.M. (2015). Magnetic effects in hydroperoxide decomposition in mixed micelles with cationic surfactants. *Russian Chemical Bulletin*. 64(10): 2319-2324.

Kasaikina et al., 1998 – Kasaikina, O.T., Kartasheva, Z.S., Lobanova, T.V., Sirota, T.V. (1998). Effect of the environment on beta-carotene reactivity toward oxygen and free radicals. *Membr Cell Biol*. 12(2): 213-222.

Kasaikina et al., 2017b – Kasaikina, O.T., Krugovov, D.A., Mengele, E.A. (2017). Unusual antioxidant effects in multiphase and complex systems. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 119(6): e201600286.

Kasaikina et al., 2017b – Kasaikina, O.T., Potapova, N.V., Krugovov, D.A., Pisarenko, L.M. (2017). Catalysis of radical reactions in mixed micelles of surfactants with hydroperoxides. *Kinetics and Catalysis*. 58(5): 556-562.

Kasaikina et al., 2018 – Kasaikina, O.T. (2018). Mutual influence of lipid-antioxidant-surfactant in microheterogeneous systems. *Bulgarian Chemical Communications*. 50: 254-259.

Kasaikina et al., 2018 – Kasaikina, O.T., Potapova, N.V., Krugovov, D.A., Plashchina, I.G. (2018). The influence of cholesterol on the generation of radicals in mixed reverse micelles of cationic surfactants with hydroperoxides. *Russian Chemical Bulletin*. 67(11): 2141-2143.

Kasheverov et al., 1998 – Kasheverov, I., Utkin, Y., Weise, C., Franke, P., Hucho, F., Tsetlin, V. (1998). Reverse-phase chromatography isolation and MALDI mass spectrometry of the acetylcholine receptor subunits. *Protein expression and purification*. 12(2): 226-232.

Kawai et al., 2007 – Kawai, Y., Miyoshi, M., Moon, J.H., Terao, J. (2007). Detection of cholesteryl ester hydroperoxide isomers using gas chromatography-mass spectrometry combined with thin-layer chromatography blotting. *Analytical biochemistry*. 360(1): 130-137.

Kazakov et al., 2019 – Kazakov, Y., Khodos, M., Vidrevich, M., Brainina, K.H. (2019). Potentiometry as a tool for monitoring of antioxidant activity and oxidative stress estimation in medicine. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 49(2): 150-159.

Keene et al., 2019 – Keene, K.A., Ruddy, R.M., Phaner, M.J. (2019). Investigating the relationship between antioxidants and fatty acid degradation using a combination approach of GC-FID and square-wave voltammetry. *ACS omega*. 4(1): 983-991.

Khandelwal et al., 1981 – Khandelwal, J.K., Szilagyi, P.I., Barker, L.A., Green, J.P. (1981). Simultaneous measurement of acetylcholine and choline in brain by pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry. *European journal of pharmacology*. 76(2-3): 145-156.

Kim et al., 2001 – Kim, S.H., Han, S.I., Oh, S.Y., Chung, H.Y., Do Kim, H., Kang, H.S. (2001). Activation of heat shock factor 1 by pyrrolidine dithiocarbamate is mediated by its activities as pro-oxidant and thiol modulator. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 281(2): 367-372.

Kirichenko et al., 1996 – Kirichenko, V.E., Osipova, O.A., Pashkevich, K.I. (1996). Gas chromatography-mass spectrometry of perfluoroacyl derivatives of alkane thiols. *Journal of Analytical Chemistry*. 51(11): 1061-1063.

Kirkpatrick, Richardson, 1993 – Kirkpatrick, K.A., Richardson, P.J. (1993). Adenosine receptor-mediated modulation of acetylcholine release from rat striatal synaptosomes. *British journal of pharmacology*. 110(3): 949-954.

Kishikawa et al., 1975 – Kishikawa, H. (1975). Experimental and clinical studies on the catecholamine metabolism 1. Studies on the determination of catecholamines in tissues, serum, urine and cerebrospinal fluid by gas chromatography (ECD). *Okayama Igakkai Zasshi (Journal of Okayama Medical Association)*. 87(5-6): 451-462.

Kleine et al., 1982 – Kleine, T., Brause, U., Tlatlik, M. (1982). Determination of metabolites of catecholamine and indoleamine transmitters in human-urine by high-performance liquid-chromatography and gas-chromatography, comparison of both methods. *Hoppe-Seylers Zeitschrift fur Physiologische Chemie*. 363(11): 1307-1308.

Ksiezak, Gibson, 1981 – Ksiezak, H.J., Gibson, G.E. (1981). Oxygen dependence of glucose and acetylcholine metabolism in slices and synaptosomes from rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 37(2) : 305-314.

Lagarda et al., 2003 – Lagarda, M. J., Mañez, J. G., Manglano, P., Farré, R. (2003). Lipid hydroperoxides determination in milk-based infant formulae by gas chromatography. *European journal of lipid science and technology*. 105(7): 339-345.

Lee et al., 2014 – Lee, G.J., Lee, S.K., Kim, J.M., Rhee, C.K., Lee, Y.K., Brainina, K.Z., Kazakov, Y.E. (2014). Application feasibility of antioxidant activity evaluation using potentiometry in major depressive disorder. *Electrochemistry*. 82(4): 264-266.

Leocata et al., 2016 – Leocata, S., Frank, S., Wang, Y., Calandra, M.J., Chaintreau, A. (2016). Quantification of hydroperoxides by gas chromatography-flame ionization detection and predicted response factors. *Flavour and Fragrance Journal*. 31(4): 329-335.

Leroy, 2003 – Leroy, P. (2003). Anti-and pro-oxidant aspects of thiols; a physico-chemical, biochemical and cellular point-of-view. *Acta Biochimica Polonica*. 50 (Supplement 1).

Li et al., 2009 – Li, C., Ju, F., Li, D. (2009). Simultaneous testing 10 preservatives and antioxidants in wine by GC-MS. *China Brewing*. 6: 149-152. [transl.]

Li et al., 2013 – Li, W., McIntyre, T.M., Silverstein, R.L. (2013). Ferric chloride-induced murine carotid arterial injury: A model of redox pathology. *Redox biology*. 1(1): 50-55.

Lissi, Rubio, 1990 – Lissi, E., Rubio, M.A. (1990). O₂ (3Σ) and O₂ (1Δ) processes in microheterogenous systems. *Pure and applied chemistry*. 62(8): 1503-1510.

Longo et al., 1991 – Longo, A., Di Toro, M., Galimberti, C., Carenzi, A. (1991). Determination of N-acetylcysteine in human plasma by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 562(1-2): 639-645.

Luong et al., 2013 – Luong, J., Gras, R., Cortes, H.J., Shellie, R.A. (2013). Multidimensional GC using planar microfluidic devices for the characterization of phenolic antioxidants in fuels. *Journal of separation science*. 36(17): 2738-2745.

Lynch, Frei, 1997 – Lynch, S.M., Frei, B. (1997). Physiological thiol compounds exert pro- and anti-oxidant effects, respectively, on iron- and copper-dependent oxidation of human low-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1345(2): 215-221.

Marchbanks, 1968 – Marchbanks, R.M. (1968). Exchangeability of radioactive acetylcholine with the bound acetylcholine of synaptosomes and synaptic vesicles. *Biochemical Journal*. 106(1): 87-95.

Marien, Richard, 1990 – Marien, M.R., Richard, J.W. (1990). Drug effects on the release of endogenous acetylcholine in vivo: Measurement by intracerebral dialysis and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of neurochemistry*. 54(6): 2016-2023.

Marmaro, 2017 – Marmaro, A.P. (2017). Method Development of the Analytical and Biochemical Characterization of the Antioxidant Content of Honeybee Pollen (Doctoral dissertation, University of Scranton).

Maruyama et al., 1979 – Maruyama, Y., Kusaka, M., Mori, J., Horikawa, A., Hasegawa, Y. (1979). Simple method for the determination of choline and acetylcholine by pyrolysis gas chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 164(2): 121-127.

Mas-Bargues et al., 2022 – Mas-Bargues, C., Borrás, C., Viña, J. (2022). Redox medicine in viral infections: focus on AIDS and COVID-19. *Redox Experimental Medicine*. 2022(1): R168-R178.

McDonough, 2003 – McDonough, K.H. (2003). Antioxidant nutrients and alcohol. *Toxicology*. 189(1-2): 89-97.

Menon et al., 2005 – Menon, S., Venkataraman, S., Goswami, P. (2005). Thiol-antioxidant induced pro-oxidant signaling inhibits fibroblasts' progression from G1 to S: Regulatory role of Mn-superoxide dismutase (MnSOD) and cyclin D1. *Free Radical Biology and Medicine*. 39: S146.

Meyer et al., 1986 – Meyer, E.M., Crews, F.T., Otero, D.H., Larsen, K. (1986). Aging decreases the sensitivity of rat cortical synaptosomes to calcium ionophore-induced acetylcholine release. *Journal of neurochemistry*. 47(4): 1244-1246.

Miller, Miller, 1988 – Miller, J.C., Miller, J.N. (1988). Basic statistical methods for analytical chemistry. Part I. Statistics of repeated measurements. A review. *Analyst*. 113(9): 1351-1356.

Moreiraa, Lyonb, 2022 – Moreiraa, L.M., Lyonb, J.P. (2022). Ionic and non-ionic surfactants: Micelles, reverse micelles and micro heterogenous systems.

Morel, Meunier, 1981 – Morel, N., Meunier, F.M. (1981). Simultaneous release of acetylcholine and ATP from stimulated cholinergic synaptosomes. *Journal of neurochemistry*. 36(5): 1766-1773.

Mori et al., 1986 – Mori, A., Watanabe, Y., Yokoi, I. (1986). Analysis of acetylcholine utilizing pyrolysis gas chromatography-mass spectrometry. *Japanese Journal of Pharmacology*. 40: 55-56.

Muskiet et al., 1981 – Muskiet, F.A., Stratingh, M.C., Stob, G.J., Wolthers, B.G. (1981). Simultaneous determination of the four major catecholamine metabolites and estimation of a serotonin metabolite in urine by capillary gas chromatography of their tert-butyldimethylsilyl derivatives. *Clinical chemistry*. 27(2): 223-227.

Nagai et al., 1977 – Nagai, K., Iwaki, Y., Hosoda, N. (1977). Catecholamine determination in synaptosomes from rat-brain and bovine retina by gas-chromatography. *Japanese Journal of Pharmacology*. 27, P62.

Nasr et al., 2019 – Nasr, A., Saleem Khan, T., Zhu, G.P. (2019). Phenolic compounds and antioxidants from Eucalyptus camaldulensis as affected by some extraction conditions, a preparative optimization for GC-MS analysis. *Preparative biochemistry & biotechnology*. 49(5): 464-476.

Neves et al., 2012 – Neves, R.F.D., Carneiro-Leão, A.M.D.A., Ferreira, H.S. (2012). The interaction of Kelly's experience circle with the hermeneutic-dialectic circle for the construction of concepts in Biology. *Ciência & Educação (Bauru)*. 18: 335-352.

Nguyen et al., 2013 – Nguyen, D.T., Cho, I.S., Kim, J.W., Kim, K.R., Lee, G., Paik, M.J. (2013). Acidic metabolite profiling analysis of catecholamine and serotonin as O-ethoxycarbonyl/tert-butyldimethylsilyl derivatives by gas chromatography–mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*. 27(2): 216-221.

Ni et al., 199 – Ni, Z., Smogorzewski, M., Massry, S.G. (1993). Derangements in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney international*. 44(3): 630-637.

Núñez et al., 2019 – Núñez, I.B., Silva, S.D.R.D. (2019). The dialectic systemic approach and the organization of Chemistry contents: didactic-philosophical reflections. *Educação e Filosofia*. 33(67): 275-305.

Ohashi et al., 1990 – Ohashi, M., Lino, T., Takahashi, T., Yoneda, M., Kyushin, S., Tsujimoto, K. (1990). Cluster ions in the secondary ion mass spectrometry of choline and acetylcholine halides. *Organic mass spectrometry*. 25(2): 109-114.

- Oliveira et al., 2001 – Oliveira, D.M., Lala, A.P.V., Nunes, S. M. T., Tedesco, A.C. (2001). Singlet oxygen quantum yields of chlorin'E IND. 6'in homogeneous and microheterogeneous solutions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13: S159-res.
- Ozhogina, Kasaikina, 1995 – Ozhogina, O.A., Kasaikina, O.T. (1995). Beta-carotene as an interceptor of free radicals. *Free Radic Biol Med*. 19(5): 575-581.
- Packer, 1997 – Packer, L. (1997). Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of sports sciences*. 15(3): 353-363.
- Palma et al., 2023 – Palma, J.M., Rodríguez-Ruiz, M., Foyer, C.H., Corpas, F.J. (2023). Editorial: Subcellular compartmentalization of plant antioxidants and ROS generating systems, volume II. *Front Plant Sci*. 14, 1224289.
- Patterson, Kosh, 1992a – Patterson, T.A., Kosh, J.W. (1992). Simultaneous quantitation of arecoline, acetylcholine, and choline in tissue using gas chromatography/electron impact mass spectrometry. *Biological mass spectrometry*. 21(6): 299-304.
- Patterson, Kosh, 1992b – Patterson, T., Kosh, J. (1992). Quantitation of arecoline, acetylcholine, and choline in brain-tissue using gas-chromatography electron-impact mass-spectrometry. *FASEB Journal*. 6(4): A1014.
- Pavez et al., 2016 – Pavez, C., Agosin, E., Steinhaus, M. (2016). Odorant screening and quantitation of thiols in Carmenere red wine by gas chromatography–olfactometry and stable isotope dilution assays. *Journal of agricultural and food chemistry*. 64(17): 3417-3421.
- Pechenkin, 2014 – Pechenkin, A. (2014). The dialectics of the correlation of chemistry. *Epistemology & Philosophy of Science*. 40(2): 157-173.
- Pérez-Peiró et al., 2023 – Pérez-Peiró, M., Alvarado Miranda, M., Martín-Ontiyuelo, C., Rodríguez-Chiaradía, D. A., Barreiro, E. (2023). Nitrosative and Oxidative Stress, Reduced Antioxidant Capacity, and Fiber Type Switch in Iron-Deficient COPD Patients: Analysis of Muscle and Systemic Compartments. *Nutrients*. 15(6): 1454.
- Perrin, Meyer, 2003 – Perrin, C., Meyer, L. (2003). Analytical and Physical Chemistry-Simultaneous Determination of Ascorbyl Palmitate and Nine Phenolic Antioxidants in Vegetable Oils and Edible Fats by HPLC. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 80(2): 115-118.
- Polak, Molenaar, 1974 – Polak, R.L., Molenaar, P.C. (1974). Pitfalls in determination of acetylcholine from brain by pyrolysis gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of neurochemistry*. 23(6): 1295.
- Polzer, Bächmann, 1993 – Polzer, J., Bächmann, K. (1993). Sensitive determination of alkyl hydroperoxides by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry and high-resolution gas chromatography with flame ionization detection. *Journal of Chromatography A*. 653(2): 283-291.
- Potapova et al., 2018 – Potapova, N.V., Krugovov, D.A., Kasaikina, O.T. (2018). Effect of some membrane lipids on radical generation in the system acetylcholine hydroperoxide. *Bulgarian Chemical Communications*. 50: 275-279.
- Quiles et al., 2002 – Quiles, J.L., Huertas, J.R., Battino, M., Mataix, J., Ramírez-Tortosa, M.C. (2002). Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology*. 180(1): 79-95.
- Rasulev et al., 1998 – Rasulev, U.K., Nazarov, É.G., Nosirov, V.N., Rakhmanov, G.T. (1998). Surface-ionization mass spectrometry of acetylcholine halides. *Chemistry of natural compounds*. 34(1): 52-55.
- Reddy et al., 1992 – Reddy, K.T., Cernansky, N.P., Cohen, R.S. (1992). GC/on-column injection technique to detect dodecyl hydroperoxides and their decomposition products. *Analytical Chemistry*. 64(19): 2273-2276.
- Robards, Dilli, 1987 – Robards, K., Dilli, S. (1987). Analytical chemistry of synthetic food antioxidants. A review. *Analyst*. 112(7): 933-943.
- Roskoski Jr, 1978 – Roskoski Jr, R. (1978). Acceleration of choline uptake after depolarization-induced acetylcholine release in rat cortical synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*. 30(6): 1357-1361.
- Rudbäck et al., 2014 – Rudbäck, J., Ramzy, A., Karlberg, A. T., Nilsson, U. (2014). Determination of allergenic hydroperoxides in essential oils using gas chromatography with electron ionization mass spectrometry. *Journal of separation science*. 37(8): 982-989.
- Ruhe, McDonald, 2001 – Ruhe, R.C., McDonald, R.B. (2001). Use of antioxidant nutrients in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 20(sup5): 363S-369S.

Rumley, Paterson, 1998 – Rumley, A.G., Paterson, J.R. (1998). Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Annals of Clinical Biochemistry*. 35(2): 181-200.

Satoh, Nakazato, 1992 – Satoh, E., Nakazato, Y. (1992). On the mechanism of ouabain-induced release of acetylcholine from synaptosomes. *Journal of neurochemistry*. 58(3): 1038-1044.

Sawai, Moon, 2000 – Sawai, Y., Moon, J.H. (2000). Analytical Approach to Clarify the Molecular Mechanisms of the Antioxidative and Radical-Scavenging Activities of Antioxidants in Tea Using. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 48(12): 6247-6253.

Schmidt et al., 1969 – Schmidt, D.E., Szilagyi, P.I., Alkon, D.L., Green, J.P. (1969). Acetylcholine: Release from neural tissue and identification by pyrolysis-gas chromatography. *Science*. 165(3900): 1370-1371.

Schmidt et al., 1970 – Schmidt, D.E., Szilagyi, P.I.A., Alkon, D.L., Green, J.P. (1970). A method for measuring nanogram quantities of acetylcholine by pyrolysis-gas chromatography: the demonstration of acetylcholine in effluents from the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 174(2): 337-345.

Schmidt, Speth, 1975 – Schmidt, D.E., Speth, R.C. (1975). Simultaneous analysis of choline and acetylcholine levels in rat brain by pyrolysis gas chromatography. *Analytical biochemistry*. 67(1): 353-357.

Schroeder et al., 1991 – Schroeder, W., Meyer, H.E., Covey, T., Buchner, K., Eckart, K., Hucho, F. (1991). Identification of Phosphorylation Sites in the Nicotinic Acetylcholine Receptor by Edman Degradation and Mass Spectroscopy LC/MS and LC/MS/MS. In *Cellular Regulation by Protein Phosphorylation* (pp. 79-84). Springer, Berlin, Heidelberg.

Selke et al., 1978 – Selke, E., Frankel, E.N., Neff, W.E. (1978). Thermal decomposition of methyl oleate hydroperoxides and identification of volatile components by gas chromatography-mass spectrometry. *Lipids*. 13(7): 511-513.

Shafiq et al., 2020 – Shafiq, F., Iqbal, M., Ashraf, M.A., Ali, M. (2020). Foliar applied fullerol differentially improves salt tolerance in wheat through ion compartmentalization, osmotic adjustments and regulation of enzymatic antioxidants. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 26, 475-487.

Shin, 2007 – Shin, H.S. (2007). GC-MS determination of antioxidants in ground water contaminated with JP-8. *Chromatographia*. 66(11): 893-897.

Shuangshuang, 2013 – Shuangshuang, T.A.N.G. (2013). Simultaneous determination of antioxidants and preservatives in meatproducts by GC-MS. *Meat Research*. 27(2): 18-20.

Sies, 2015 – Sies, H. (2015). Oxidative stress: impact in redox biology and medicine. *Archives of Medical and Biomedical Research*. 2(4): 146-150.

Silva et al., 2020 – Silva, L.C.G., Angrimani, D.S.R., Regazzi, F.M., Lúcio, C.F., Veiga, G.A.L., Fernandes, C.B., Vannucchi, C.I. (2020). Pulmonary changes and redox status after fractionalized dose of prophylactic surfactant treatment in preterm neonatal lambs. *Journal of Applied Animal Research*. 48(1): 220-227.

Sjöquist, Anggård, 1976 – Sjöquist, B., Anggård, E. (1976). Analysis of catecholamine metabolites by gas chromatography--mass spectrometry. *Lakartidningen*. 73(8): 630-637.

Sjöquist, 1975 – Sjöquist, B. (1975). Analysis of catecholamine metabolites in tissues and body fluids: use of stable isotopes and gas chromatography-mass spectrometry (Doctoral dissertation).

Stavinoha, Ryan, 1965 – Stavinoha, W.B., Ryan, L.C. (1965). Estimation of the acetylcholine content of rat brain by gas chromatography. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 150(2): 231-235.

Stavinoha, Weintraub, 1974 – Stavinoha, W.B., Weintraub, S.T. (1974). Estimation of choline and acetylcholine in tissue by pyrolysis gas chromatography. *Analytical chemistry*. 46(6): 757-760.

Stavinoha et al., 1964 – Stavinoha, W.B., Ryan, L. C., Treat, E.L. (1964). Estimation of acetylcholine by gas chromatography. *Life Sciences*. 3(7): 689-693.

Stephens et al., 1991 – Stephens, R., Vankuijk, F., Dratz, E., Thomas, D. (1991). Long-term dietary vitamin-e depletion results in a 3-fold increase in hydroperoxides derived from docosahexaenoic acid in the retina as determined by GC-MS. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 32(4): 703.

Straghan et al., 1996 – Straghan, E., Sharma, G., Goldfarb, P., Wiseman, A. (1996). Identification of pro-oxidant or antioxidant characteristics of proteins and enzymes in membranes; use of liposome-entrapped proteins and other thiol-containing compounds. *Biochemical Society Transactions*. 24(3): 375S-375S.

Sundar et al., 2004 – Sundar, D., Perianayaguy, B., Reddy, A.R. (2004). Localization of antioxidant enzymes in the cellular compartments of sorghum leaves. *Plant Growth Regulation*. 44: 157-163.

Svečnjak et al., 2020 – Svečnjak, L., Marijanović, Z., Okińczyc, P., Marek Kuś, P., Jerković, I. (2020). Mediterranean Propolis from the Adriatic Sea Islands as a Source of Natural Antioxidants: Comprehensive Chemical Biodiversity Determined by GC-MS, FTIR-ATR, UHPLC-DAD-QqTOF-MS, DPPH and FRAP Assay. *Antioxidants*. 9(4): 337.

Szilagyi et al., 1968 – Szilagyi, P.I.A., Schmidt, D.E., Green, J.P. (1968). Microanalytical determination of acetylcholine, other choline esters, and choline by pyrolysis-gas chromatography. *Analytical chemistry*. 40(13): 2009-2013.

Szilagyi et al., 1972 – Szilagyi, P.I.A., Green, J.P., Brown, O.M., Margolis, S. (1972). The measurement of nanogram amounts of acetylcholine in tissues by pyrolysis gas chromatography 1. *Journal of neurochemistry*. 19(11): 2555-2566.

Takahashi et al., 1993 – Takahashi, S., Matsubara, K., Hasegawa, M., Akane, A., Shiono, H. (1993). Detection and measurement of S-benzyl-N-acetylcysteine in urine of toluene sniffers using capillary gas chromatography. *Archives of toxicology*. 67(9): 647-650.

Tan et al., 2011 – Tan, M., Lu, J., Zhang, A., Hu, B., Zhu, X., Li, W. (2011). The distribution and cooperation of antioxidant (iso) enzymes and antioxidants in different subcellular compartments in maize leaves during water stress. *Journal of Plant Growth Regulation*. 30: 255-271.

Terry Jr et al., 1991 – Terry Jr, A.V., Silks III, L.A., Dunlap, R.B., Odom, J. D., Kosh, J.W. (1991). Synthesis of novel selenium-containing choline and acetylcholine analogues and their quantitation using a pyrolysis–gas chromatography–mass spectrometry assay. *Journal of Chromatography A*. 585(1): 101-109.

Tessutti et al., 2013 – Tessutti, L.S., Macedo, D.V., Kubota, L.T., Alves, A.A. (2013). Measuring the antioxidant capacity of blood plasma using potentiometry. *Analytical biochemistry*. 441(2): 109-114.

Thibon et al., 2015 – Thibon, C., Pons, A., Mouakka, N., Redon, P., Méreau, R., Darriet, P. (2015). Comparison of electron and chemical ionization modes for the quantification of thiols and oxidative compounds in white wines by gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 1415: 123-133.

Tretyn et al., 1986 – Tretyn, A., Bobkiewicz, W., Tretyn, M., Michalski, L. (1987). The identification of acetylcholine and choline in oat seedlings by gas chromatography and nuclear magnetic resonance (NMR). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*. 56(3): 499-511.

Tsai, Lee, 2008 – Tsai, T.F., Lee, M.R. (2008). Determination of antioxidants and preservatives in cosmetics by SPME combined with GC–MS. *Chromatographia*. 67(5): 425-431.

Tsikis et al., 1999 – Tsikas, D., Sandmann, J., Rossa, S., Gutzki, F. M., Frölich, J.C. (1999). Investigations of S-Transnitrosylation Reactions between Low-and High-Molecular-WeightS-Nitroso Compounds and Their Thiols by High-Performance Liquid Chromatography and Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *Analytical biochemistry*. 270(2): 231-241.

Turnipseed et al., 1993 – Turnipseed, S.B., Allentoff, A.J., Thompson, J.A. (1993). Analysis of trimethylsilylperoxy derivatives of thermally labile hydroperoxides by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical biochemistry*. 213(2): 218-225.

Valent et al., 2022 – Valent, I., Bednárová, L., Schreiber, I., Bujdák, J., Valachová, K., Šoltés, L. (2022). Reaction of N-Acetylcysteine with Cu²⁺: Appearance of Intermediates with High Free Radical Scavenging Activity: Implications for Anti-/Pro-Oxidant Properties of Thiols. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(11): 6199.

van Os et al., 1980 – van Os, C.P., Rijke-Schilder, G.P., Kamerling, J.P., Gerwig, G.J., Vliegthart, J.F. (1980). Determination by capillary gas-liquid chromatography of the absolute configurations of unsaturated fatty acid hydroperoxides formed by lipoxygenases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 620(2): 326-331.

Viet et al., 2019 – Viet, T.D., Xuan, T.D., Van, T.M., Andriana, Y., Rayee, R., Tran, H.D. (2019). Comprehensive Fractionation of Antioxidants and GC-MS and ESI-MS Fingerprints of *Celastrus hindsii* Leaves. *Medicines*. 6(2): 64.

Vireque et al., 2017 – Vireque, A.A., Ferreira, C.R., Hatanaka, R.R., Tata, A., Belaz, K.R.A., Santos, V.G., Eberlin, M.N., de Sá, M.F., Ferriani, R.A., e Silva, A.C.J.R. (2017). Dataset on lipid profile of bovine oocytes exposed to L α -phosphatidylcholine during in vitro maturation investigated by MALDI mass spectrometry and gas chromatography-flame ionization detection. *Data in brief*. 13: 480-486.

Warren et al., 2013 – Warren, J.M., Parkinson, D.R., Pawliszyn, J. (2013). Assessment of thiol compounds from garlic by automated headspace derivatized in-needle-NTD-GC-MS and derivatized in-fiber-SPME-GC-MS. *Journal of agricultural and food chemistry*. 61(3): 492-500.

Warsh et al., 1987 – Warsh, J.J., Godse, D.D., Li, P.P. (1987). Quantitation of catecholamine metabolites by gas chromatography-mass spectrometry with selected ion monitoring. *Methods in enzymology*. 142: 571-582.

Weiler et al., 1981 – Weiler, M.H., Gundersen, C.B., Jenden, D.J. (1981). Choline uptake and acetylcholine synthesis in synaptosomes: investigations using two different labeled variants of choline. *Journal of neurochemistry*. 36(5): 1802-1812.

Wenqing et al., 2021 – Wenqing, Z.H.A.N.G., Naixin, W.A.N.G., Wei, W.A.N.G., Zelong, L.I.U., Xinheng, C.A.I. (2021). Analysis of Thiols in Naphtha With Michael Addition Derivatization Followed by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Acta Petrolei Sinica (Petroleum Processing Section)*. 37(1). [in press]

Wierzchowski, Zatorski, 2000 – Wierzchowski, P.T., Zatorski, L.W. (2000). Determination of cyclo C 6 and C 7 peroxides and hydroperoxides by gas chromatography. *Chromatographia*. 51(1-2): 83-86.

Wiklund et al., 2009 – Wiklund, P., Karlsson, C., Levin, M. (2009). Determination of hydroperoxide content in complex hydrocarbon mixtures by gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Sciences*. 25(3): 431-436.

Wroński, 1991 – Wroński, M. (1991). Determination of volatile thiols by gas chromatography using separation a tributyltin mercaptides. *Journal of Chromatography A*. 555(1-2): 306-310.

Yeum et al., 2001 – Yeum, K.J., Aldini, G., Krinsky, N.I., Russell, R.M. (2001). Antioxidant nutrients in aqueous and lipid compartments of human plasma can remove free radicals generated by either hydrophilic or lipophilic radical generators. *FASEB Journal*. 15(5): A954.

Yeum et al., 2004 – Yeum, K.J., Russell, R.M., Krinsky, N.I., Aldini, G. (2004). Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of biochemistry and biophysics*. 430(1): 97-103.

Zafra-Gómez et al., 2010 – Zafra-Gómez, A., Luzón-Toro, B., Jiménez-Díaz, I., Ballesteros, O., Navalón, A. (2010). Quantification of phenolic antioxidants in rat cerebrospinal fluid by GC-MS after oral administration of compounds. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 53(1): 103-108.

Zenkevich, 2016 – Zenkevich, I.G. (2016). Special features of gas chromatography determination of dibenzyl ether hydroperoxide impurity in benzyl alcohol. *Russian Journal of General Chemistry*. 86(9): 2016-2021.

Zhou et al., 2013 – Zhou, L., Zhao, M., Khalil, A., Marcic, C., Bindler, F., Marchioni, E. (2013). Identification of volatiles from oxidised phosphatidylcholine molecular species using headspace solid-phase microextraction (HS-SPME) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Analytical and bioanalytical chemistry*. 405(28): 9125-9137.

Zhu, Wang, 2023 – Zhu, T., Wang, B. (2023). Course Ideology and Politics in Fundamental Organic Chemistry Teaching: an Exploration Based on the Philosophy of Dialectical Materialism. *University Chemistry*. 38(8): 49-54.

Ziegel, 2004 – Ziegel, E.R. (2004). Statistics and chemometrics for analytical chemistry. *Technometrics*. 46(4): 498.

Zinatullina et al., 2017a – Zinatullina, K.M., Kasaikina, O.T., Khrameeva, N.P., Shapiro, B.I., Kuzmin, V.A. (2017). Kinetic characteristics of the reaction of natural thiols with peroxy radicals and hydrogen peroxide. *Russian Chemical Bulletin*. 66(7): 1300-1303.

Zinatullina et al., 2017b – Zinatullina, K.M., Kasaikina, O.T., Khrameeva, N.P., Shapiro, B.I., Kuzmin, V.A. (2017). Kinetic characteristics of the reaction of resveratrol with peroxy radicals and natural thiols in aqueous medium *Russian Chemical Bulletin*. 66(11): 2145-2151.

Zinatullina et al., 2018a – Zinatullina, K.M., Kasaikina, O.T., Kuzmin, V.A., Khrameeva, N.P. (2018). Pro- and antioxidant characteristics of natural thiols. *Russian Chemical Bulletin*. 67(4): 726-730.

Zinatullina et al., 2018b – Zinatullina, K.M., Kasaikina, O.T., Khrameeva, N.P., Kuzmin, V.A. (2018). Interaction of natural thiols and catecholamines with reactive oxygen species. *Bulgarian Chemical Communications*. 50: 25-29.

Zinatullina et al., 2020 – Zinatullina, K.M., Kasaikina, O.T., Motyakin, M.V. et al. Specific features of radical generation in the reaction of thiols with hydrogen peroxide. *Russ Chem Bull*. 69: 1865-1868. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2971-8>

Ziyatdinova, Budnikov, 2018 – Ziyatdinova, G.K., Budnikov, H.C. (2018). Spice antioxidants as objects of analytical chemistry. *Journal of Analytical Chemistry*. 73: 946-965.

Zoerner et al., 2011 – Zoerner, A.A., Heusser, K., Gutzki, F.M., Mitschke, A., Tank, J., Stichtenoth, D.O., Jordan, J., Tsikas, D. (2011). Unique pentafluorobenzoylation and collision-induced dissociation for specific and accurate GC-MS/MS quantification of the catecholamine metabolite 3, 4-dihydroxyphenylglycol (DHPG) in human urine. *Journal of Chromatography B*. 879(17-18): 1444-1456.

Zuo et al., 2002 – Zuo, Y., Wang, C., Zhan, J. (2002). Separation, characterization, and quantitation of benzoic and phenolic antioxidants in American cranberry fruit by GC-MS. *Journal of agricultural and food chemistry*. 50(13): 3789-3794.

Zygmunt, Przyjazny, 1984 – Zygmunt, B., Przyjazny, A. (1984). Application of headspace gas chromatography for the investigation of kinetics of oxidation of thiols by dimethyl sulphoxide in aqueous medium. *Journal of Chromatography A*. 294: 117-125.

Конспект по истории определения (био-)антиоксидантов и нейромедиаторов методами ГХ и ГХ-МС и их возможным приложениям в персонализированной молекулярной медицине

Евгений Денисович Адамович^а, Олег Валерьевич Градов^а, Федор Константинович Орехов^{а,*}

^а ИХФ РАН, ОДХБП, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Существенную задачу, относящуюся к практике применения в медицине различных антиоксидантов, представляет их детектирование в природных образцах, фармацевтических субстанциях и их прекурсорах, в тканях человека и его физиологических выделениях. Без регистрации редокс-статуса последних переход от редокс-биологии к редокс-медицине не может ставиться. Без объективной регистрации редокс-статуса невозможен конструктивный подход к редокс-патологии, редокс-этиологии и редокс-профилактике заболеваний путем введения в рацион антиоксидант-содержащих пищевых продуктов и активных добавок. Поэтому технологии аналитической и аналитической биохимии антиоксидантов имеют крайне важное значение в постановке задач в редокс-медицине. В то же время, многие методы, которые используются в данных целях, определяют активность, но не специфические, селективные по составу и реактивности в данной среде, химические системы, примером чего является потенциометрическое определение редокс-активных форм. Если принять, что многие антиоксидантные схемы эффективно работают в микрогетерогенных/ультрамикрогетерогенных средах, а биологическая ткань с органеллами с различными электрофизическими параметрами является одним из наиболее характерных примеров данных сред, то становится очевидно, что аддитивный анализ, а также оценка по общей редокс-эффективности не являются достаточно-строгими для редокс-медицины. Необходимо, как минимум, отдельно

* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: theorehov@gmail.com (Ф.К. Орехов)

оценивать концентрации разных редокс-компонентов, антиоксидантов, а, как максимум, производить анализ позиционно-чувствительно – в компартментах, в которых разыгрывается реакционный процесс. Вторая задача относится к типичной цитохимии или ультраструктурной биохимии, поэтому в данном обзоре не рассматривается, а первая задача проста, с точки зрения измерения в отдельных точках или с усреднением по выборке – то есть стандартными методами биоаналитической химии. В частности, методы газовой хроматографии антиоксидантов, наиболее интенсивно развивающиеся в аспекте ГХ-МС, могут считаться оптимальным средством для достижения подобных аналитических целей. Однако и классические газохроматографические техники могут быть использованы для этих целей, как будет показано в данном историческом библиографическом обзоре, основанном на курсе лекций о данных методах, сформировавшемся в период с 2000-х гг. по 2020-е гг. (в силу чего глубина поиска, в отличие от новейших обзоров, не ограничена последними несколькими годами, а обзор имеет существенный исторический уклон).

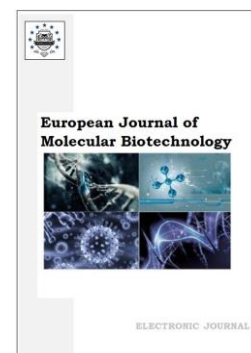
Ключевые слова: редокс-статус, антиоксиданты, био-антиоксиданты, редокс-этиология, редокс-патология, нейромедиаторы, нейротрансмиттеры, микрогетерогенные системы.

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA
 European Journal of Molecular Biotechnology
 Issued since 2013.
 E-ISSN: 2409-1332
 2024. 12(1): 56-61

DOI: 10.13187/ejmb.2024.1.56
<https://ejmb.cherkasgu.press>



History of Science

A Brief Historical Sketch for the Biographical Portrait of Gustav Alexandrovich Bunge (1844–1920) to the 180th Anniversary of his Birth

Anvar M. Mamadaliev ^{a, *}

^a East European Historical Society, Russian Federation

Abstract

The article is dedicated to the 180th anniversary of the birth of Gustav Alexandrovich Bunge (1789–1865), a Russian physiologist, nutritionist and chemist of German origin, who became famous for studying the effects of various trace elements from food on the human body. There are discrepancies in the medical and historical sciences about the nationality of the scientist; taking into account Russian citizenship and birth in the Russian Empire, we consider Bunge to be a Russian scientist. He published his works in German. The materials of this work are the works of Bunge himself, as well as some biographical works in periodicals and encyclopedic publications.

Gustav Pierce Alexander von Bunge studied the effects of sodium and potassium chlorides, hydroxides and carbonates on the human body and other mammals, established the necessary standards for the use of various food salts and the harm of increased levels of such in the body, determined the chemical composition of milk and made a comparative analysis of its usefulness with other foods, studied the intake rates of minerals and other trace elements in The human body was also the first to substantiate the harm of alcohol. He became the scientific supervisor of the doctoral thesis of N.I. Lunin, the discoverer of vitamins.

Bunge promoted and led a healthy lifestyle himself and promoted the idea of moderation and abstinence in his writings, proving that many social illnesses of people and the underlying problems of society in general, and man in particular, can be cured by abstinence. He was actively engaged in teaching.

Keywords: Gustav Alexandrovich Bunge, 1844–1920, Gustav Piers Alexander von Bunge, 1789–1865, Russian science, physiology, chemistry, nutrition, the effect of alcohol on the body.

1. Введение

Российский физиолог немецкого происхождения Густав Пирс Александр фон Бунге (1789–1865) внес весомый вклад в физиологию питания и первым опубликовал исследование о вреде алкоголя. Его научные интересы пересекались в области химии и медицины, а именно физиологии и нутрициологии человека. Свои исследования публиковал на немецком языке.

Данная рукопись посвящена 180-летию юбилею со дня рождения Г. Бунге.

* Corresponding author
 E-mail addresses: anvarm@mail.ru (A.M. Mamadaliev)

2. Материалы и методы

В качестве материалов данного исследования послужили работы самого Бунге, а именно «Ueber die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus» (Bunge, 1873), «Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit anderen Nahrungsmitteln und des Gesamtorganismus der Säugetiere» (Bunge, 1874), «Zur quantitativen Analyse des Blutes» (Bunge, 1876), «Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie: in fünfundzwanzig Vorlesungen für Ärzte und Studierende» (Bunge, 1894), а также некоторые биографические исследования таких авторов как К.М. МакКэй (McCay, 1953), Л.Я. Якобзон (Якобзон, 1905), А. Хассельблатт, Г. Отто (Hasselblatt, Otto, 1889), Л.П. Чурилов, А.Е. Коровина (Чурилов, Коровин, 2016) и энциклопедические издания (в частности, БМЭ, 1974; Baltisches Biographisches..., 2024).

В качестве методологической основы данной работы применены такие методы как:

- Историографический метод: использован для анализа материалов исследования, а именно трудов самого Бунге и некоторых биографических исследований;
- Биографический метод: применен для анализа биографии Бунге;
- Метод синтеза: применялся для резюмирования результатов и выводов данного исследования, посвященного 180-летию юбилею со дня рождения нутрициолога.

3. Обсуждение

Биографических исследований о личности Г. Бунге весьма мало, а фундаментальные труды монографического характера и вовсе отсутствуют. Пожалуй, наибольший вклад в исследование личности Бунге внес американский историк Клив М. МакКэй в 20-страничной статье «Gustav V. von Bunge: January 19, 1844 – November 5, 1920» (McCay, 1953), опубликованной в журнале «The Journal of Nutrition» - издании, специализирующимся на изучении питания человека, в исследование которого Густав Бунге внес весомый вклад: в статье анализируется жизненный путь физиолога, его главные научные достижения, преподавательская деятельность и многое другое.

Также, в энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона имеется краткая биографическая статья Л.Я. Якобзона (Якобзон, 1905), как и во многих других энциклопедических изданиях (см., например, БМЭ, 1974). Краткая информация содержится и в статьях, опубликованных в сети Интернет, в частности, доступна биографическая статья о Бунге в энциклопедическом немецком электронном издании «Балтийский биографический цифровой словарь», посвященном известным личностям-выходцам из балтийских немцев (Baltisches Biographisches..., 2024).

Остальные работы носят комплексный характер и не посвящены напрямую биографии Густава Бунге, а затрагивают его научные достижения лишь в контексте исследования другой проблемы. Из таких трудов, в данной работе использовались статьи А. Хассельблатта и Г. Отто «Академический альбом Императорского университета в г. Дерпт» (Album academicum der Kaiserlichen Universität Dorpat) (Hasselblatt, Otto, 1889), Л.П. Чурилова и А.Е. Коровина об истории Дерптского (Юрьевского, Тартуского) университета в истории отечественной науки и влиянии его преподавателей на развитие мировой науки, где в числе прочих ученых, упоминается и имя Бунге (Чурилов, Коровин, 2016) и др.

4. Результаты

Густав Пир Александр фон Бунге (Рисунок 1) родился в г. Дерпт (Юрьев, совр. Тарту) в 1874 году в многодетной семье другого великого русского ученого – Александра Андреевича Бунге (Alexander Georg von Bunge). Густава с детства отличало стремление к медицине, в то время как его старшего брата влекла биология (а именно, зоология).

Прежде всего, отметим, что вопросы вызывает государственная принадлежность Густава Бунге.

В русскоязычном сегменте наиболее обширной Интернет-энциклопедии Wikipedia, Бунге значится российским ученым, в то время как в немецко- и англоязычном сегментах он фигурирует как немецкий ученый.

Этническая принадлежность физиолога к немецкой нации сомнений не вызывает. Публиковался Бунге также на немецком языке, однако имел российское подданство. Однако родился ученый в российском г. Дерпт (Тарту), древнерусском городе Юрьев, основанным

еще Ярославом Мудрым после присоединения племени эстов. Большую часть своей истории город переходил из рук в руки, в результате чего был под влиянием русских (Новгородская республика; Россия (Московское государство/Российская империя/СССР), немцев (Ливонский орден), шведов (Шведское королевство), поляков (Речи Посполитой) и эстонцев (Эстония); большую часть времени (включая период юридического нахождения в составе Московского государства, но фактического – в составе Ливонского ордена, за которую орден платил арендную плату русскому монарху) он находился в составе России. Долгое время, почти шесть с половиной веков, назывался немецким названием Дорпат (Dorpat) (русское название – Дерпт).



Рис. 1. Российский физиолог и химик Густав Александрович фон Бунге (1844–1920)

Учитывая географическую принадлежность города к Российской империи в год рождения Бунге, а также и тот факт, что большую часть жизни ученый провел именно в Дерпте, считаем вполне уместным считать его российским ученым.

В связи с неопределенной государственной принадлежностью, имя ученого также зачастую упоминается различно.

Его имя при рождении – Gustav Piers Alexander von Bunge (Густав Пирс Александр фон Бунге); приставка «фон» указывает на его принадлежность к германскому дворянскому сословию. Однако учитывая его российское (имеем ввиду, государственное, а не этническое) происхождение и подданство, многие дореволюционные авторы, в частности, Л.Я. Якобзон, считая его российским ученым, писали имя на русский манер, а именно «Густав Александрович Бунге» (Якобзон, 1905: 334). Советские историки медицины переняли эту традицию (см., например, БМЭ, 1974). В западной историографии его имя фигурирует таким, каково оно было при рождении, т.е. Gustav Piers Alexander von Bunge (см., например, Hasselblatt, Otto, 1889: 566; Baltisches Biographisches..., 2024: 133). В нашем исследовании его имя мы будем употреблять как «Густав Бунге».

В 1863 году поступает на медицинский факультет Императорского университета в Дерпте, окончив который переезжает в Лейпциг для продолжения обучения и повышения уровня образования. В 1874 году защитил докторскую диссертацию по химии в Дерптском университете, а в 1882 году – докторскую диссертацию по медицине в Лейпцигском университете.

Активно занимался не только научной, но и преподавательской деятельностью, преподавая в частности, в университетах Дерпта, Лейпцига, Базеля.

Является почетным гражданином г. Базель и членом Германской академии естествоиспытателей «Леопольдина», старейшем немецком обществе естествоиспытателей, которое в итоге превратилось в Академию наук Германии.

Бунге вел здоровый образ жизни и в своих работах всячески пропагандировал идею умеренности и воздержания, полагая, что многие «социальные» болезни людей (и вытекающие из них проблемы) могут быть излечены путем воздержания. Умер в Базеле в 1920 году.

Рассмотрим вкратце основные научные достижения Густава Бунге, которые нашли свое отражение в нескольких его монографиях и статьях. Как уже было указано выше, все свои работы Бунге публиковал на немецком языке.

В 1873 году выходит его фундаментальное исследование «О значении поваренной соли и поведении калийных солей в организме человека» (ориг. «Ueber die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus»), изданную в Дерпте и изучающую полезное и негативное влияние натриевых и калиевых хлоридов на организм человека, необходимые нормы употребления таковых и анализ вреда при различных степенях передозировки пищевых солей (Bunge, 1873).

В следующем году Бунге защищает докторскую диссертацию по химии в Дерптском императорском университете на тему «Содержание калия, пищевой соды и хлора в молоке по сравнению с другими продуктами питания и в организме млекопитающих в целом» (ориг. «Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit anderen Nahrungsmitteln und des Gesamtorganismus der Säugetiere») (Bunge, 1874), в котором проанализировал содержание некоторых металлов и их солей в молоке и сравнил это количество с другими продуктами питания при поступлении в организм млекопитающих.

В 1894 году после защиты докторской диссертации по медицине, Бунге опубликовал в г. Лейпциг учебное пособие «Учебник по физиологической и патологической химии: в двадцати пяти лекциях для врачей и студентов» (ориг. «Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie: in fünfundzwanzig Vorlesungen für Ärzte und Studierende»), которое содержит его исследование по нормам поступления минералов, калорий и прочих питающих элементов в организм человека, а также вредные последствия от чрезмерного поступления в организм указанных элементов; курс разбит на 25 разделов в зависимости от тематики предмета исследования (Bunge, 1894).

Из его статей в периодических изданиях отметим работу «К количественному анализу крови» (ориг. «Zur quantitativen Analyse des Blutes»), опубликованную в «Журнале биологии» («Zeitschrift für Biologie») в 1876 году; в данной работе автор делает анализ химических элементов, содержащихся в крови, а также уровень пограничности (пределов допустимости) указанных элементов (Bunge, 1876).

Наибольшую известность Густаву Бунге принесла вступительная лекция в Базельском университете, проведенная 24 ноября 1886 года. Она содержала выводы исследования вредного влияния алкоголя на организм человека; лекция был переведена на 16 языков и произвела сенсацию.

Бунге стал научным руководителем докторской диссертацией Н.И. Лунина – первооткрывателя пищевых элементов, названных витаминами (Чурилов, Коровин, 2016: 877).

5. Заключение

Российский физиолог, нутрициолог и химик немецкого происхождения Густав Пирс Александр фон Бунге (1789–1865) получил известность благодаря исследованию влияния различных микроэлементов, поступаемых с пищей на организм человека.

В медицинской и исторической науках существуют расхождения о государственной принадлежности ученого; с учетом российского подданства и рождения в Российской империи, мы считаем Бунге российским ученым. Свои труды издавал на немецком языке.

Исследовал позитивное и негативное влияние натриевых и калиевых хлоридов, гидроксидов и карбонатов на организм человека, необходимые нормы употребления и анализ вреда при различных степенях передозировки пищевых солей, химический состав молока и сравнение его полезности с другими продуктами питания, нормы поступления минералов, калорий и прочих питающих элементов в организм человека, а также вред от

чрезмерного поступления каждого из исследованных элементов. Стал научным руководителем докторской диссертацией Н.И. Лунина, первооткрывателя витаминов.

Наибольшую известность Бунге принесла вступительная лекция в Базельском университете, которая содержала результаты исследования о вредном влиянии алкоголя на организм человека; лекция был переведена на 16 языков и произвела сенсацию.

Бунге вел здоровый образ жизни и в своих работах всячески пропагандировал идею умеренности и воздержания, полагая, что многие «социальные» болезни людей (и вытекающие из них проблемы) могут быть излечены путем воздержания. Активно занимался не только научной, но и преподавательской деятельностью.

Литература

БМЭ, 1974 – Бунге, Густав / Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. / Глав. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1974.

Чурилов, Коровин, 2016 – Чурилов Л.П., Коровин А.Е. Дерптский (Юрьевский, Тартуский) университет в истории отечественной науки: международная сокровищница знаний // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2016. Т. 11. № 2. С. 855-889.

Якобзон, 1905 – Якобзон Л.Я. Бунге, Густав // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: в 86 т. (82 т. и 4 доп.). Т. доп. I. СПб., 1905. С. 334.

Baltisches Biographisches..., 2024 – Bunge, Gustav Piers Alexander v. (1844-1920). Baltisches Biographisches Lexikon Digital. [Электронный ресурс]. URL: <https://bbld.de/0000000081088083> (дата обращения: 30.11.2024 г.).

Bunge, 1873 – *Bunge G.P.A. von*. Ueber die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus. Dorpat, 1873.

Bunge, 1874 – *Bunge G.P.A. von*. Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit anderen Nahrungsmitteln und des Gesamtorganismus der Säugetiere. Dorpat, 1874.

Bunge, 1876 – *Bunge G.P.A. von*. Zur quantitativen Analyse des Blutes // *Zeitschrift für Biologie*. Band XII. 1876.

Bunge, 1894 – *Bunge G.P.A. von*. Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie: in fünfundzwanzig Vorlesungen für Ärzte und Studierende. Leipzig: F.C.W. Vogel, 1894.

Hasselblatt, Otto, 1889 – *Hasselblatt A., Otto G.* Album academicum der Kaiserlichen Universität Dorpat. Dorpat, 1889. P. 566.

McCay, 1953 – *McCay Cl.M.* Gustav B. von Bunge: January 19, 1844 – November 5, 1920 // *The Journal of Nutrition*. 1953. 49 (1): 1-19

References

Baltisches Biographisches..., 2024 – Bunge, Gustav Piers Alexander v. (1844-1920). Baltisches Biographisches Lexikon Digital. [Electronic resource]. URL: <https://bbld.de/0000000081088083> (date of access: 30.11.2024).

БМЭ, 1974 – Bunge, Gustav [Bunge, Gustav]. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya: v 30 t. Glav. red. B.V. Petrovskii. 3-e izd. M.: Sovetskaya entsiklopediya, 1974. [in Russian]

Bunge, 1873 – *Bunge G.P.A. von*. (1873). Ueber die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus. Dorpat.

Bunge, 1874 – *Bunge G.P.A. von*. (1874). Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit anderen Nahrungsmitteln und des Gesamtorganismus der Säugetiere. Dorpat.

Bunge, 1876 – *Bunge G.P.A. von*. (1876). Zur quantitativen Analyse des Blutes. *Zeitschrift für Biologie*. Band XII.

Bunge, 1894 – *Bunge G.P.A. von*. (1894). Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie: in fünfundzwanzig Vorlesungen für Ärzte und Studierende. Leipzig: F.C.W. Vogel.

Churilov, Korovin, 2016 – *Churilov, L.P., Korovin, A.E.* (2016). Derptskii (Yur'evskii, Tartuskii) universitet v istorii otechestvennoi nauki: mezhdunarodnaya sokrovishchnitsa znaniy [Dorpat (Yuryevsky, Tartu) University in the History of Russian Science: an International Treasury of Knowledge]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 11(2): 855-889. [in Russian]

Hasselblatt, Otto, 1889 – *Hasselblatt, A., Otto, G.* (1889). Album academicum der Kaiserlichen Universität Dorpat. Dorpat. P. 566.

McCay, 1953 – *McCay Cl.M.* (1953). Gustav B. von Bunge: January 19, 1844 – November 5, 1920. *The Journal of Nutrition*. 49 (1): 1-19

Yakobzon, 1905 – *Yakobzon L.Ya.* (1905). Bunge, Gustav [Bunge, Gustav]. *Entsiklopedicheski slovar' Brokgauza i Efrona: v 86 t. (82 t. i 4 dop.)*. T. dop. I. SPb. P. 334. [in Russian]

Краткий исторический очерк к биографическому портрету Густава Александровича Бунге (1844–1920) к 180-летию со дня рождения

Анвар Мирзахматович Мамадалиев^{a, *}

^a Восточно-европейское историческое общество, Российская Федерация

Аннотация. Статья посвящается 180-летию юбилею со дня рождения российского физиолога, нутрициолога и химика немецкого происхождения Густава Александровича Бунге (1789–1865), получившему известность благодаря исследованию влияния различных микроэлементов, поступаемых с пищей на организм человека. В медицинской и исторической науках существуют расхождения о государственной принадлежности ученого; с учетом российского подданства и рождения в Российской империи, мы считаем Бунге российским ученым. Свои труды издавал на немецком языке. Материалами данной работы послужили труды самого Бунге, а также некоторые биографические труды в периодических и энциклопедических изданиях.

Густав Пирс Александр фон Бунге исследовал влияние на организм человека и других млекопитающих натриевых и калиевых хлоридов, гидроксидов и карбонатов, установил необходимые нормы употребления различных пищевых солей и вред повышенного содержания таковых в организме, определял химический состав молока и делал сравнительный анализ его полезности с другими продуктами питания, изучал нормы поступления минералов и других микроэлементов в организм человека, а также первым обосновал вред от алкоголя. Стал научным руководителем докторской диссертацией Н.И. Лунина, первооткрывателя витаминов.

Бунге пропагандировал и сам вел здоровый образ жизни и продвигал в своих трудах идею умеренности и воздержания, доказывая, что многие общественные болезни людей и советующие проблемы общества в целом, и человека в частности, могут быть излечены путем воздержания. Активно занимался преподавательской деятельностью.

Ключевые слова: Густав Александрович Бунге, 1844–1920, Gustav Piers Alexander von Bunge, 1789–1865, российская наука, физиология, химия, нутрициология, влияние алкоголя на организм.

* Корреспондирующий автор

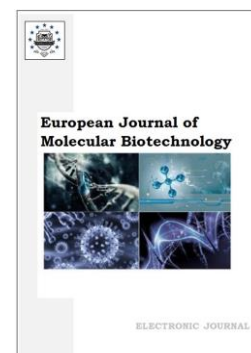
Адреса электронной почты: anvarm@mail.ru (А.М. Мамадалиев)

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA
 European Journal of Molecular Biotechnology
 Issued since 2013.
 E-ISSN: 2409-1332
 2024. 12(1): 62-68

DOI: 10.13187/ejmb.2024.1.62
<https://ejmb.cherkasgu.press>



Boris Ivanovich Slotvsov (1874–1924): Biographical Portrait of a Russian Biochemist Dedicated to the 150th Anniversary of his Birth

Sergei N. Nikitin ^a

^a East European Historical Society, Russian Federation

Abstract

The article is dedicated to the 150th anniversary of the birth of the Russian biochemist, pharmacologist, physiologist and nutritionist, Professor Boris Ivanovich Slotvsov (1874–1924). The materials of this work are the works of Slotvsov himself, as well as some biographical, historical and medical research. The research methods used are the historiographical method, the biographical method, the synthesis method and the classification method.

In his 150 scientific papers, B.I. Slotvsov investigated the peculiarities of salivary oxidase, the transformation and distribution of dietary protein in the group of anhydride proteins of the liver, blood and muscles, including in conditions of hunger, the effects of sugar and saccharins in the human body, as well as diseases associated with elevated blood sugar levels, problems of labor physiology and related issues of labor regime, overwork, rationing of loads, etc., analyzed the effect of Matsesta hydrogen sulfide waters as a recreational resource. Slotvsov also studied the history of pharmacology and its development at his present stage, empirically studying the effects of certain chemical medicines and herbs. In the life of the Russian medical community, he drew the attention of colleagues to the problems associated with the malnutrition of the Russian population.

Slotvsov's works were practically oriented, the target audience of his research were practicing doctors, medical students, and natural scientists.

He also published textbooks on physiology, physiological and biological chemistry, and occupational physiology; most of these manuals were published several times over the decades and invariably served as textbooks for several generations of students. The scientific language of Professor B.I. Slotvsov was distinguished by conciseness, accuracy, ease of perception, as well as a small bit of professional humor.

Keywords: Boris Ivanovich Slotvsov, 1874–1924, Russian science, biochemistry, physiology, nutritionology, metabolism, pharmacology.

1. Введение

Б.И. Словцов прославился как один из пионеров в исследовании физиологии труда, действия боевых отравляющих веществ на живые организмы, схемы работы белков и микроэлементов в организме человека, действия лечебных сероводородных вод, лекарственных препаратов химического и растительного происхождения и пр. По его учебникам, которые издавались десятилетиями, обучалось не одно поколение студентов медицинских учреждений, а практические пособия для врачей стали важным подспорьем в непростой медицинской работе.

Данная работа приурочена к 150-летию юбилею российского биохимика и физиолога.

2. Материалы и методы

Считаем целесообразным разделить материалы нашей работы на три группы, а именно:

- Работы самого Бориса Ивановича;
- Биографические труды о личности Словцова;
- Труды, не являющиеся биографическими, но в той или иной степени апеллирующие к биографии Словцова и его научным достижениям.

В качестве первой группы использовались следующие труды ученого: диссертация доктора биологии «К учению об оксидазах животного тела (слюнная оксидаза)» такие (Словцов, 1889), монографии «Краткий учебник физиологии» (Словцов, 1906), «Руководство для клинического исследования мочи» (Словцов, 1908), «Пищевые раскладки. Для больничного и практического врача» (Словцов, 1915), «Влияние мацестинских источников на организм человека» (Словцов, 1917), «Сахар и сахарин» (Словцов, 1918a), «Основные черты действия удушающих газов на животный организм» (Словцов, 1918b), «Учебник физиологической химии» (Словцов, 1918c), «Vademecum практического врача» (Словцов, 1923a), «Физиология труда» (Словцов, 1923b), «Руководство для практических занятий по биологической химии» (Словцов, 1925), а также статьи «О положительном хемотаксисе, вызываемом некоторыми оксидазами» (Словцов, 1896), «Превращение и распределение пищевого белка в группе ангидридных белков печени, крови и мышц» (Словцов, 1898), «Прошлое фармакологии, и ее идеалы в будущем» (Словцов, 1910) и др.

Ко второй группе материалов отнесем работы С.И. Златогорова (Златогоров, 1924), В. Веселкиной (Веселкина, 1926), В.А. Соломонова (Соломонов, 2000), Ю.М. Гефтер (Гефтер, 1955), О.В. Решетько, А.И. Завьялова, Н.Н. Ковалева (Решетько и др., 2024), В.И. Диденко (Диденко, 1984) и др. К третьей группе – работы Э. Лейдена (Лейден, 1901), К.А. Шмелева (Шмелев, 1935), Н.Р. Иванова, Ю.М. Миленковой (Иванов, Миленкая, 1976) и др.

Методический комплекс исследования составляют:

- Историографический метод: предусматривает исследование научной литературы о личности Словцова, а также его собственные научные труды;
- Биографический метод: применен для исследования биографических страниц Бориса Ивановича;
- Метод классификации: применялся для группирования историографии и материалов данного биографического исследования личности Словцова по соответствующим критериям;
- Метод синтеза: предусматривает синтезирование результатов исследования из больших объемов информации, а также поведение вкратце его выводов.

3. Обсуждение

Работ, в которых бы проводилось исследование личности Бориса Ивановича Словцова, относительно немного.

Считаем возможным классифицировать историографию вопроса по двум категориям, а именно: а) непосредственно биографические труды; б) труды, посвященные другим научным проблемам, но в которых упоминаются творческие достижения Словцова и освещаются некоторые страницы его биографии.

К первой категории относятся биографические статьи «Словцов Борис Иванович» С.И. Златогорова (Златогоров, 1924), В. Веселкиной (Веселкина, 1926), В.А. Соломонова (Соломонов, 2000) и др. Также нельзя не упомянуть труд Ю.М. Гефтер, которая коротко проанализировала основные направления в научной деятельности (Гефтер, 1955).

Из современных исследований особую ценность представляет посвященная 150-летию ученого статья О.В. Решетько, А.И. Завьялова и Н.Н. Ковалева «Профессор Б.И. Словцов – первый заведующий кафедрой фармакологии Императорского николаевского университета в городе Саратове (к 150-летию со дня рождения)» (Решетько и др., 2024), в которых авторы сделали биографический анализ опираясь на архивные материалы Государственного архива Саратовской области (ГАСО), Центрального государственного архива Санкт-Петербурга (ЦГА СПб), опубликовав неизданные ранее фотографии Словцова, осветили ранее неизвестные биографические страницы и пр.

Также полезными для задач данной работы оказались статьи в энциклопедических изданиях, а именно работа В.И. Диденко «Словцов Борис Иванович» в «Большой медицинской энциклопедии» (Диденко, 1984).

Из второй категории работы использовалась монография Э. Лейдена «Физиологи, общая патология и терапия питания» (Лейден, 1901), статья К.А. Шмелева о кафедре фармакологии Саратовского государственного медицинского института, которой руководил Словцов (Шмелев, 1935), а также монография Н.Р. Иванова и Ю.М. Миленковой об истории Саратовского медицинского института, в которой важное место занимает и деятельность Бориса Ивановича (Иванов, Миленковая, 1976).

Указанный историографический список считаем вполне достаточным для целей данной работы, посвященной 150-летию юбилею.

4. Результаты

Б.И. Словцов родился 8 января 1874 года в Омске в семье общественника и исследователя Сибири И.Я. Словцова. Принадлежал к дворянскому сословию. Так как отец часто переезжал в связи с несением службы, то и Борис в детстве успел пожить и в Сибири, и на Урале, в частности, Тюмени и Екатеринбурге, где окончил гимназию с золотой медалью (Златогоров, 1924: 835).



Рис. 1. Российский биохимик Борис Иванович Словцов (1874–1924)

С детства, будучи увлечен медициной, Словцов поступает в Санкт-Петербургскую императорскую военно-медицинскую академию, в которой, под руководством А.Я. Данилевского, увлекся биохимией и фармакологией.

Защитив в 1899 году диссертацию доктора, молодой биохимик остается преподавать на кафедре физиологической химии в должности приват-доцента, а позднее получает в управление и клиническую лабораторию (Соломонов, 2000: 148).

В 1910 году биохимик переезжает в Саратов, где устраивается Императорский Николаевский университет профессором по фармакологии. Энергичный характер Словцова привел к появлению в университете серьезной фармакологической школы, обобщая опыт которой, был опубликован курс лекций по экспериментальной фармакологии (Гефтер, 1955: 44).

В 1912 году переезжает в Санкт-Петербург, в котором будет жить до конца жизни. Он устраивается профессором Санкт-Петербургского женского медицинского института, активно занимается вопросами действия и противодействия боевыми отравляющими веществами, желая помочь фронтовикам (шла Первая мировая война). После революций 1917 года, в 1919 году он получает в управление биохимический отдел Института экспериментальной медицины, а через полтора года и управление данным вузом.

Редактировал научные медицинские журналы «Русский физиологический журнал им. И. М. Сеченова» и «Врачебное дело». Умер в 1924 году.

Несколько слов о научно-творческом наследии Б.И. Словцова.

Ученый является автором более 150 трудов по медицине, химии, физиологии, биохимии, нутрициологии, рекреации организма человека.

Одной из первых фундаментальных работ Словцова стала диссертация на соискание ученой степени доктора биологии на тему «К учению об оксидазах животного тела (Слюнная оксидаза)» (Словцов, 1889), опубликованную в 1899 году. В основе данного труда лежат две статьи: исследование положительного хемотаксиса, вызываемом некоторыми оксидазами (Словцов, 1896) и изучение превращения и распределения пищевого белка в группе ангидридных белков печени, крови и мышц (Словцов, 1898), за которую был награжден золотой медалью (Решетько и др., 2024: 224).

1906 году выходит учебное пособие Словцова по физиологии «Краткий учебник физиологии» (Словцов, 1906), которое пережило не одно издание и издавалось в течение нескольких десятилетий, а также в течение долгого времени оставалось единственным лаконичным и емким учебником по данной дисциплине. Популярным был и «Учебник физиологической химии», предназначенный для студентов, врачей и ученых-естествоиспытателей (Словцов, 1918с).

Другим учебным пособием по биохимии, выдержавшим не одно издание, по которому в течение многих лет учились студенты медицинских вузов России стал учебник «Руководство для практических занятий по биологической химии» (Словцов, 1925).

Отметим, что исследования Бориса Ивановича как правило, имели практическую ориентированность. В 1908-м году выходит «Руководство для клинического исследования мочи», предназначенное для использования в госпиталях, больницах, санаториях и других медицинских учреждениях (Словцов, 1908).

Опыт работы с белками и жирами, процессы его распада и усвоения организмом, в том числе и в период голода, описаны в монографии «Пищевые раскладки. Для больничного и практического врача» (Словцов, 1915); и вновь пособие ориентировано для практикующих медиков и использования в медицинских учреждениях. Другим «справочником» врача, в котором содержалась лаконичная антология наиболее важных современных исследований по вопросам биохимии, биологии и фармакологии, а также являлось своего рода напутствием и изложением основных принципов работы медиков, стало пособие «Vademecum практического врача» (Словцов, 1923), написанное в простой легко запоминающейся форме, не без толики медицинского профессионального юмора.

В 1917 году Словцов издает короткую 17-страничную монографию, посвященную мацестинскому курорту, влиянию сероводородной воды на восстановление/рекреацию и поддержание здоровья организма человека (Словцов, 1917).

Занимался ученый и проблемами военной медицины, в частности, влиянию боевых отравляющих веществ на организм (см., например, монографию «Основные черты действия удушающих газов на животный организм»; Словцов, 1918).

Среди других фундаментальных трудов отметим работы по изучению сахара и сахаринов, их пользу и вред человеческому организму и проблемы, связанные с их избыточным поступлением, а также болезни, связанные с повышенным уровнем сахара в крови (Словцов, 1918), монографию по исследованию физиологии труда, в которой исследуются вопросы, связанные с режимом труда, переутомлением, нормированием нагрузок на организм и описание состояний их предельного для него уровня, изучение различных видов труда и пр. (Словцов, 1923).

Из статей в периодических научных изданиях особо отметим 26-страничную работу «Прошлое фармакологии, и ее идеалы в будущем» (Словцов, 1910), в которой Словцов проявил себя не только талантливым химиком-фармакологом, но и историком.

В целом, нельзя не согласиться с мнением современных ученых о том, что «...многочисленные труды, выпущенные Борисом Ивановичем, свидетельствуют о нем как о крупном ученом, имевшем широкую научную эрудицию. Он живо интересовался состоянием развития мировой медицинской науки и на протяжении своей 30-летней научной деятельности не прекращал разработки различных вопросов медицинской химии» (Решетько и др., 2024: 227).

5. Заключение

Профессор Борис Иванович Словоцв прославился как российский биохимик, фармаколог, физиолог и нутрициолог.

В своих 150 научных трудах, он исследовал особенности работы слюнной оксидазы, превращения и распределения пищевого белка в группе ангидридных белков печени, крови и мышц, в том числе и в условиях голода, вопросы действия сахара и сахаринов в человеческом организме, а также болезни, связанные с повышенным уровнем сахара в крови, проблемы физиологии труда и связанные с ним вопросы режима труда, переутомления, нормирования нагрузок и пр., анализировал действие мацестинских сероводородных вод как рекреационного ресурса. Словоцв изучал также историю фармакологии и ее развитие на современном ему этапе, эмпирически особенности влияние некоторых химических медицинских препаратов и трав. В жизни российского медицинского сообщества, обращал внимание коллег на проблемы, связанные с неправильным питанием населения России.

Труды Словоцова были практически ориентированы, целевой аудиторией его исследований были практикующие врачи, студенты медвузов, естествоиспытатели.

Также, занимался изданием учебных пособий по физиологии, физиологической и биологической химии, физиологии труда; большая часть этих пособий издавались по несколько раз на протяжении десятилетий и неизменно служили учебниками для нескольких поколений студентов. Научный язык профессора Б.И. Словоцова отличали лаконичность, точность, легкость восприятия, а также небольшая толика профессионального юмора.

Литература

[Веселкина, 1926](#) – *Веселкина В.* Словоцв Борис Иванович, 1874-1924 (вступительная статья) // Словоцв Б.И. Краткий учебник физиологии. Л., 1926.

[Гефтер, 1955](#) – *Гефтер Ю.М.* Основные направления в научной деятельности Б.И. Словоцова // *Вопросы питания.* 1955. Т. 14. № 2.

[Диденко, 1984](#) – *Диденко В.И.* Словоцв Борис Иванович / Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. 3-е изд. Т. 23. М.: Советская энциклопедия, 1984.

[Златогоров, 1924](#) – *Златогоров С.И.* Памяти Бориса Ивановича Словоцова // *Врачебное дело.* 1924. № 16/17.

[Иванов, Миленьякая, 1976](#) – *Иванов Н.Р., Миленьякая Ю.М.* История Саратовского медицинского института. Саратов: Издво Саратов. гос. ун-та, 1976.

[Лейден, 1901](#) – *Лейден Э.* Физиологи, общая патология и терапия питания. СПб., 1901.

[Решетько и др., 2024](#) – *Решетько О.В., Завьялов А.И., Ковалев Н.Н.* Профессор Б.И. Словоцв – первый заведующий кафедрой фармакологии Императорского николаевского университета в городе Саратове (к 150-летию со дня рождения) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2024. Т. 20. № 2.

[Словоцв, 1889](#) – *Словоцв Б.И.* К учению об оксидазах животного тела (Слюнная оксидаза). Дисс. докт. биологии. СПб., 1899.

[Словоцв, 1896](#) – *Словоцв Б.И.* О положительном хемотаксисе, вызываемом некоторыми оксидазами // *Врач.* 1896.

[Словоцв, 1898](#) – *Словоцв Б.И.* Превращение и распределение пищевого белка в группе ангидридных белков печени, крови и мышц // *Архив патологии.* 1898.

[Словоцв, 1906](#) – *Словоцв Б.И.* Краткий учебник физиологии. СПб., 1906; Л., 1926.

[Словоцв, 1908](#) – *Словоцв Б.И.* Руководство для клинического исследования мочи. СПб., 1908, Пг., 1918.

[Словоцв, 1910](#) – *Словоцв Б.И.* Прошлое фармакологии, и ее идеалы в будущем // *Известия Императорского Николаевского университета.* 1910. № 1.

[Словоцв, 1915](#) – *Словоцв Б.И.* Пищевые раскладки. Для больничного и практического врача. Пг., 1915.

[Словоцв, 1917](#) – *Словоцв Б.И.* Влияние мацестинских источников на организм человека. Пг., 1917.

[Словоцв, 1918а](#) – *Словоцв Б.И.* Основные черты действия удушающих газов на животный организм. Пг., 1918.

[Словцов, 1918b](#) – Словцов Б.И. Сахар и сахарин. Пг., 1918.

[Словцов, 1918c](#) – Словцов Б.И. Учебник физиологической химии. Пг., 1918.

[Словцов, 1923a](#) – Словцов Б.И. Vademecum практического врача. М.-Пг., 1923.

[Словцов, 1923b](#) – Словцов Б.И. Физиология труда. М.-Пг., 1923; М.-Л., 1925.

[Словцов, 1925](#) – Словцов Б.И. Руководство для практических занятий по биологической химии. Вып. 1. Пг., 1918; М.-Л., 1925.

[Соломонов, 2000](#) – Соломонов В.А. Словцов Борис Иванович / Профессора и доктора наук Саратовской области, 1909-1999; библиографический справочник в 8 томах. Т. 1: 1909-1917. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2000.

[Шмелев, 1935](#) – Шмелев К.А. Кафедра фармакологии // Труды Саратовского государственного медицинского института (1909-1934). Т. 1, ч. 2. Саратов, 1935.

References

[Didenko, 1984](#) – *Didenko, V.I.* (1984). Slotstov Boris Ivanovich [Slotstov Boris Ivanovich]. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Pod red. B.V. Petrovskogo. 3-e izd. T. 23. M.: Sovetskaya entsiklopediya. [in Russian]

[Gefter, 1955](#) – *Gefter, Yu.M.* (1955). Osnovnye napravleniya v nauchnoi deyatel'nosti B.I. Slotstova [Main directions in scientific activity of B.I. Slotstov]. *Voprosy pitaniya*. 14(2). [in Russian]

[Ivanov, Milen'kaya, 1976](#) – *Ivanov, N.R., Milen'kaya, Yu.M.* (1976). Istoriya Saratovskogo meditsinskogo instituta [History of the Saratov Medical Institute]. Saratov: Izdvo Sarat. gos. un-ta. [in Russian]

[Leiden, 1901](#) – *Leiden, E.* (1901). Fiziologi, obshchaya patologiya i terapiya pitaniya [Physiologists, general pathology and nutrition therapy]. SPb. [in Russian]

[Reshet'ko i dr., 2024](#) – *Reshet'ko, O.V., Zav'yalov, A.I., Kovalev, N.N.* (2024). Professor B.I. Slotstov – pervyi zaveduyushchii kafedroi farmakologii Imperatorskogo nikolaevskogo universiteta v gorode Saratove (k 150-letiyu so dnya rozhdeniya) [Professor B.I. Slotstov – the first head of the pharmacology department of the Imperial Nikolaev University in Saratov (to the 150th anniversary of his birth)]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 20(2). [in Russian]

[Shmelev, 1935](#) – *Shmelev, K.A.* (1935). Kafedra farmakologii [Department of Pharmacology]. *Trudy Saratovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta (1909-1934)*. T. 1, ch. 2. Saratov. [in Russian]

[Slotstov, 1889](#) – *Slotstov, B.I.* (1889). K ucheniyu ob oksidazakh zhitvotnogo tela (Slyunnaya oksidaza) [To the doctrine of oxidases of the animal body (Salivary oxidase)]. Diss. dokt. biologii. SPb. [in Russian]

[Slotstov, 1896](#) – *Slotstov, B.I.* (1896). O polozhitel'nom khemotaksise, vzyvaemom nekotorymi oksidazami [To the positive chemotaxis caused by some oxidases]. *Vrach*. [in Russian]

[Slotstov, 1898](#) – *Slotstov, B.I.* (1898). Prevrashchenie i raspredelenie pishchevogo belka v gruppe anhidridnykh belkov pecheni, krovi i myshts [Conversion and distribution of food protein in the group of anhydride proteins of the liver, blood and muscles]. *Arkhiv patologii*. [in Russian]

[Slotstov, 1906](#) – *Slotstov, B.I.* (1906). Kratkii uchebnik fiziologii [Brief textbook of physiology]. SPb., 1906; L., 1926. [in Russian]

[Slotstov, 1908](#) – *Slotstov, B.I.* (1908). Rukovodstvo dlya klinicheskogo issledovaniya mocha [Guide to clinical urine testing]. SPb., Pg., 1918. [in Russian]

[Slotstov, 1910](#) – *Slotstov, B.I.* (1910). Proshloe farmakologii, i ee idealy v budushchem [The past of pharmacology and its ideals in the future]. *Izvestiya Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta*. 1. [in Russian]

[Slotstov, 1915](#) – *Slotstov, B.I.* (1915). Pishchevye raskladki. Dlya bol'nichnogo i prakticheskogo vracha [Food layouts. For a hospital and practical doctor]. Pg. [in Russian]

[Slotstov, 1917](#) – *Slotstov B.I.* (1917). Vliyanie matsestinskih istochnikov na organizm cheloveka [The effect of Matsesta springs on the human body]. Pg. [in Russian]

[Slotstov, 1918a](#) – *Slotstov, B.I.* (1918). Osnovnye cherty deistviya udushayushchikh gazov na zhitvotnyi organism [The main features of the action of asphyxiating gases on the animal organism]. Pg. [in Russian]

[Slotstov, 1918b](#) – *Slotstov, B.I.* (1918). Sakhar i sakharin [Sugar and saccharin]. Pg. [in Russian]

[Slotsov, 1918c](#) – *Slotsov, B.I.* (1918). Uchebnik fiziologicheskoi khimii [Textbook of physiological chemistry]. Pg. [in Russian]

[Slotsov, 1923a](#) – *Slotsov, B.I.* (1923). Vademecum prakticheskogo vracha [Vademecum of a practical physician]. M.-Pg. [in Russian]

[Slotsov, 1923b](#) – *Slotsov, B.I.* (1923). Fiziologiya truda [Physiology of labor]. M.-Pg. M.-L., 1925. [in Russian]

[Slotsov, 1925](#) – *Slotsov, B.I.* (1925). Rukovodstvo dlya prakticheskikh zanyatii po biologicheskoi khimii [Guide for practical classes in biological chemistry]. Vyp. 1. Pg., 1918; M.-L. [in Russian]

[Solomonov, 2000](#) – *Solomonov, V.A.* (2000). Slotsov Boris Ivanovich [Slotsov Boris Ivanovich]. Professora i doktora nauk Saratovskoi oblasti, 1909-1999; bibliograficheskii spravochnik v 8 tomakh. T. 1: 1909-1917. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta. [in Russian]

[Veselkina, 1926](#) – *Veselkina, V.* (1926). Slotsov Boris Ivanovich, 1874-1924 (vstupitel'naya stat'ya) [Slotsov Boris Ivanovich, 1874-1924 (introductory article)]. Slotsov B. I. Kratkii uchebnik fiziologii. L. [in Russian]

[Zlatogorov, 1924](#) – *Zlatogorov, S.I.* (1924). Pamyati Borisa Ivanovicha Slotsova [In memory of Boris Ivanovich Slotsov]. *Vrachebnoe delo*. № 16/17. [in Russian]

Борис Иванович Словцов (1874–1924): биографический портрет российского биохимика к 150-летию со дня рождения

Сергей Николаевич Никитин ^a

^a Восточно-европейское историческое общество, Российская Федерация

Аннотация. Статья посвящается 150-летию со дня рождения российского биохимика, фармаколога, физиолога и нутрициолога, профессор Бориса Ивановича Словцова (1874–1924). Материалами данной работы стали труды самого Словцова, а также некоторые биографические, исторические и медицинские исследования. В качестве методов исследования применены историографический метод, биографический метод, метод синтеза и метод классификации.

В своих 150 научных трудах, Б.И. Словцов исследовал особенности работы слюнной оксидазы, превращения и распределения пищевого белка в группе ангидридных белков печени, крови и мышц, в том числе и в условиях голода, вопросы действия сахара и сахаринов в человеческом организме, а также болезни, связанные с повышенным уровнем сахара в крови, проблемы физиологии труда и связанные с ним вопросы режима труда, переутомления, нормирования нагрузок и пр., анализировал действие мацестинских сероводородных вод как рекреационного ресурса. Словцов изучал также историю фармакологии и ее развитие на современном ему этапе, эмпирически особенности влияние некоторых химических медицинских препаратов и трав. В жизни российского медицинского сообщества, обращал внимание коллег на проблемы, связанные с неправильным питанием населения России.

Труды Словцова были практически ориентированы, целевой аудиторией его исследований были практикующие врачи, студенты медвузов, естествоиспытатели.

Также, занимался изданием учебных пособий по физиологии, физиологической и биологической химии, физиологии труда; большая часть этих пособий издавались по несколько раз на протяжении десятилетий и неизменно служили учебниками для нескольких поколений студентов. Научный язык профессора Б.И. Словцова отличали лаконичность, точность, легкость восприятия, а также небольшая толика профессионального юмора.

Ключевые слова: Борис Иванович Словцов, 1874–1924, российская наука, биохимия, физиология, нутрициология, обмен веществ, фармакология.